

УДК 616.43:331.43

## КОНЦЕПТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ЭНДОКРИННЫХ РАЗРУШИТЕЛЕЙ

Хамидулина Х.Х.<sup>1,2</sup>, Тарасова Е.В.<sup>1</sup>, Проскурина А.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Филиал РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, Москва, Россия

Важной задачей в обеспечении химической безопасности является профилактика негативного воздействия химических веществ на здоровье человека. Для проведения надлежащей оценки химических веществ необходим комплексный учет специфических и отдаленных эффектов, в том числе способности нарушать работу эндокринной системы. Актуальность данной темы продиктована отсутствием в Российской Федерации и государствах Евразийского экономического союза нормативно-методической базы по тестированию, оценке и классификации опасности химических веществ по воздействию на эндокринную систему.

**Цель исследования** – научное обоснование подходов к идентификации химических веществ как эндокринных разрушителей, их оценке и классификации опасности.

**Материалы и методы.** С целью выявления веществ, потенциальных разрушителей эндокринной системы, формирования их токсикологического профиля для оценки степени опасности проведен анализ международного законодательства, документов структур Организации объединенных наций (ООН), научных статей, монографий, сведений официальных национальных и зарубежных баз данных. Классификации веществ, воздействующих на эндокринную систему, основывались на принципах Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС).

**Результаты.** С учетом международного опыта обоснованы критерии отнесения химических веществ к эндокринным разрушителям. Разработана классификация веществ, воздействующих на эндокринную систему, по степени опасности для здоровья человека на основе принципов СГС.

**Ключевые слова:** опасность, оценка, критерии, классификация, подход, эндокринные разрушители, национальный перечень, регулирование.

**Для цитирования:** Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Проскурина А.С. Концептуальный подход к оценке и классификации опасности эндокринных разрушителей. Медицина труда и экология человека. 2024; 3: 56-77.

**Для корреспонденции:** Хамидулина Халидя Хизбулаевна, доктор мед. наук; директор Филиала РПОХБВ ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, профессор, зав. кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 121087, Москва. E-mail: director@rosreg.info.

**Финансирование:** исследование финансировалось за счет отраслевой программы «Разработка комплексных подходов к тестированию, оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека и совершенствование доказательной базы результатов токсикологических исследований».

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10304>

## CONCEPTUAL APPROACH TO HAZARD ASSESSMENT AND CLASSIFICATION OF ENDOCRINE DISRUPTORS

Khamidulina Kh. Kh.<sup>1,2</sup>, Tarasova E.V.<sup>1</sup>, Proskurina A.S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances - Branch of the Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

An important task in ensuring chemical safety is the prevention of the negative effects of chemicals on human health. Proper assessment of chemicals requires comprehensive consideration of specific and long-term effects, including the ability to disrupt the endocrine system. The relevance of this topic is dictated by the lack of a regulatory and methodological framework in the Russian Federation and the states of the Eurasian Economic Union for testing, assessing and classifying the dangers of chemicals by their effects on the endocrine system.

**The purpose of the study** - scientific substantiation of approaches to the identification of chemicals as endocrine disruptors, their assessment and hazard classification.

**Materials and methods.** In order to identify substances that are potential disruptors of the endocrine system and to form their toxicological profile to assess the degree of

danger, an analysis of international legislation, documents of United Nations (UN) structures, scientific articles, monographs, information from official national and foreign databases was carried out. The classifications of substances affecting the endocrine system were based on the principles of the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals and Mixtures (GHS).

**Results.** Taking into account international experience, the criteria for classifying chemicals as endocrine disruptors are substantiated. The classification of substances affecting the endocrine system according to the degree of danger to human health based on the principles of GHS has been developed.

**Keywords:** hazard; assessment; criteria; classification; approach; endocrine disruptors; national list; regulation.

**For citation:** Khamidulina Kh. Kh., Tarasova E.V., Proskurina A.S. Conceptual approach to hazard assessment and classification of endocrine disruptors. *Occupational health and human ecology*, 2024; 3:56-77.

**Correspondence:** Khalidya Kh. Khamidulina, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Branch of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances – the Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, Mytishchi, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation. E-mail: director@rosreg.info

**Funding.** The research was funded by the industry program "Development of integrated approaches to testing, assessment of the hazard and risk of exposure to chemicals on human health and improvement of the evidence base of the results of toxicological studies"

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10304>

Впервые о проблеме воздействия эндокринных разрушителей на здоровье человека было заявлено в 60-е годы прошлого столетия, однако вопросы обоснования критериев отнесения химических веществ к веществам, воздействующим на эндокринную систему, выявления потенциальных эндокринных разрушителей, их оценки и классификации не теряют актуальности, вызывая серьезную обеспокоенность международного сообщества. Термин «эндокринные разрушители» подразумевает под собой широкий спектр химических веществ, которые при попадании в организм способны оказывать

гормоноподобное действие и нарушать гомеостаз эндокринной системы [1]. Последствия такого воздействия на организм человека проявляются в возникновении эндокринно-опосредованных заболеваний, имеющих высокую медико-социальную значимость (гормонально-зависимые формы рака, феминизация мужского, маскулинизация женского организма, нарушения полового поведения, фертильности, способности к вынашиванию, минерального, углеводного, жирового обменов и др.) [2-5]. В Российской Федерации до настоящего времени отсутствовала нормативно-методическая база по оценке и классификации воздействия химических веществ на эндокринную систему.

**Цель исследования** – научное обоснование подходов к идентификации химических веществ как эндокринных разрушителей, их оценке и классификации опасности.

**Материалы и методы.** Проведен анализ международного законодательства (нормативные акты, регламенты) [1,6-8], научных статей, монографий с использованием библиографических баз Web of Science, EMBASE, Global Health, MedLine, PubMed, Scopus, РИНЦ, сведений официальных зарубежных и национальных баз данных [9-12,14] с целью выявления потенциальных разрушителей эндокринной системы, формирования их токсикологического профиля для оценки степени опасности. При разработке классификации данного вида опасности основывались на принципах Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС-ООН) [13].

**Результаты исследования.** По мере накопления научных знаний и опыта по выявлению эндокринных разрушителей возникла необходимость в классификации данного вида опасности.

Несмотря на то, что различными государствами работа по обоснованию критериев отнесения к эндокринным разрушителям, их выявлению, оценке и классификации опасности ведется не одно десятилетие, в настоящее время не существует единого унифицированного подхода к классификации эндокринных разрушителей [2-4].

Классификация эндокринных нарушений для здоровья человека отличается от классификации других видов опасности тем, что необходимы доказательства биологической достоверной связи между эндокринной активностью и неблагоприятным воздействием на организм.

В результате сравнительной оценки международных подходов к ранжированию опасности эндокринных разрушителей нами предложена собственная

классификация, основанная на принципах СГС-ООН. Сравнительный анализ классификаций эндокринных разрушителей по степени воздействия на организм представлен в таблице 1.

**Таблица 1.** Сравнительный анализ классификаций эндокринных разрушителей

**Table 1.** Comparative analysis of classifications of endocrine disruptors

ЕС	РФ	Индия
<p>Класс 1 – известный или предполагаемый эндокринный разрушитель. Отнесение основано на одном из доказательств:</p> <p>а) получены на людях  б) получены на животных  в) не относящиеся к животным, но обеспечивают эквивалентный прогноз данных, указанных в п. а) и б)</p>	<p>Класс 1А – оказывает вредное воздействие на эндокринную систему человека. Отнесение основано на доказательствах, полученных на людях/животных, обитающих в окружающей среде (эпидемиологические исследования, описания случаев эндокринно-опосредованных неблагоприятных воздействий у обитателей окружающей среды, полевые исследования обитателей окружающей среды, дополненные другой информацией)</p>	<p>Класс 1 – доказательства неблагоприятного воздействия на организм человека</p>
<p>Класс 2 – предполагаемый эндокринный разрушитель. Отнесение основано в случае соответствия всем критериям:</p> <p>а) имеются доказательства эндокринной активности и неблагоприятного воздействия на интактный организм, его потомство или будущие поколения;  б) доказательства, указанные в пункте а), недостаточно убедительны для отнесения вещества к 1 классу опасности;  в) имеются доказательства биологически достоверной связи между эндокринной активностью и побочным эффектом</p>	<p>Класс 1В – вероятно оказывает вредное воздействие на эндокринную систему человека. Отнесение основано на результатах экспериментальных исследований <i>in vivo</i> (экспериментальные исследования на животных, дополненные другой информацией)</p>	<p>Класс 2 – доказательства для животных <i>in vivo</i> и для человека <i>in vitro</i></p>

Продолжение таблицы 1.

Continuation of Table 1.

ЕС	РФ	Индия
	Класс 2 – оказывает предполагаемое воздействие на эндокринную систему человека. Установлены некоторые доказательства эндокринно-опосредованных неблагоприятных воздействий <i>in vivo</i> , но недостаточно убедительные для отнесения вещества к классу 1	Класс 3 – доказательства только для животных <i>in vivo</i>
	Класс 3 – возможно проявляет эндокринную активность. Доказательства эндокринной активности получены <i>in vitro</i> , и не могут быть отнесены к классам 1 или 2	Класс 4 – доказательства только для человека <i>in vitro</i>

В рамках Европейского регламента ЕС № 1272/2008 по классификации, маркировке и упаковке химических веществ и их смесей (CLP) предложена классификация эндокринных разрушителей, включающая 2 класса опасности: известные или предполагаемые эндокринные разрушители (класс 1) и предполагаемые эндокринные разрушители (класс 2).

В 2023 году Европейская комиссия опубликовала Делегированный регламент о внесении изменений в Регламент CLP, в котором вводятся новые классы опасности и критерии классификации, маркировки и упаковки веществ и смесей, касающиеся в том числе и эндокринных разрушителей. В рамках данного документа предложено разделение эндокринных разрушителей на опасные для здоровья человека и опасные для окружающей среды [7,8].

Масштабная работа по выявлению и классификации эндокринных разрушителей была проведена Институтом математических наук Индии (IMCs), основанным в 1962 году. Разработанная классификация включает 4 класса опасности [14,15].

В рамках выполнения НИР «Научное обоснование национального списка химических веществ, оказывающих воздействие на эндокринную систему» по государственной программе «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации на 2021-2024 г.» была разработана

национальная классификация опасности эндокринных разрушителей, которая включает 3 класса опасности.

В рамках 1 класса опасности дополнительно выделены подклассы 1А и 1В, отнесение к которым осуществляется преимущественно на основе данных, полученных на людях (эпидемиологические, клинические исследования), животных, обитающих в окружающей среде, и экспериментальных исследований *in vivo*.

К классу 2 могут быть отнесены вещества при наличии некоторых доказательств эндокринно-опосредованных неблагоприятных воздействий, подкрепленных информацией об эндокринном механизме действия вещества, полученных на людях или живущих в окружающей среде животных, или в экспериментальных исследованиях, дополненных другой информацией. В случае неубедительности доказательств для отнесения к классу 1 вещества относят к классу опасности 2.

Учитывая ограниченность научных данных о способности нарушать работу эндокринной системы для ряда химических веществ, введен 3 класс опасности. Это так называемые вещества группы риска, требующие дальнейших углубленных исследований [16].

Мировым сообществом разработаны и валидированы различные методы тестирования химических веществ по воздействию на эндокринную систему (более 45), однако универсального теста, который бы позволил оценить всю совокупность эндокринных нарушений, не существует. Мировым сообществом предложена концептуальная модель оценки токсичности химических веществ, воздействующих на эндокринную систему, включающая 5 уровней исследования (табл. 2) [17,18].

*Уровень 1* предполагает сбор информации о веществе и его аналогах из открытых источников (физико-химические показатели, параметры (эко)токсичности), а также прогноз опасности с использованием методов *in silico*. Источниками информации, используемыми для сбора литературных данных о веществе, являются оригинальные статьи, размещенные в рейтинговых научных журналах, монографии, авторефераты диссертационных работ, отечественные и международные базы данных официальных государственных структур и организаций. При анализе литературных данных необходимо обращать внимание на полноту представленных результатов (наличие соответствия требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP), условия проведения эксперимента, пути введения вещества, тест-объекты, статистическая достоверность полученных

данных). Одним из перспективных методов *in silico* является прогнозирование с использованием программного обеспечения OЭСР QSAR Toolbox [19,20].

*Уровень 2* включает *in vitro* методы, указывающие на эндокринно-обусловленные механизмы воздействия химических веществ.

*Уровень 3* включает *in vivo* методы, указывающие на эндокринно-обусловленные механизмы воздействия химических веществ и в некоторых случаях проявления эффектов. При интерпретации данных, полученных методами уровня 3, в некоторых случаях необходимо искать подтверждение эндокринно-обусловленного механизма действия методами уровня 2. Например, необходимы дополнительные подтверждающие данные с использованием анализов *in vitro* для определения агонистических или антагонистических эффектов химических веществ, исследованных в анализе Хершбергера.

*Уровень 4* включает исследования *in vivo*, которые представляют информацию о неблагоприятных эндокринно-обусловленных эффектах.

*Уровень 5* включает методы *in vivo*, представляющие расширенную информацию о неблагоприятных эндокринно-обусловленных эффектах, установленных на более длительных этапах жизненного цикла организма. К методам уровня 5 также могут быть отнесены клинико-диагностические и эпидемиологические исследования, выполненные на людях.

Методы тестирования уровней 4 и 5 включают методы исследования воздействия на репродуктивную систему, поэтому при интерпретации данных о репротоксическом эффекте необходимы доказательства эндокринного механизма действия [17,18,21].

**Таблица 2.** Концептуальная модель оценки токсичности химических веществ, воздействующих на эндокринную систему

**Table 2.** A conceptual model for assessing the toxicity of chemicals affecting the endocrine system

<b>Уровень 1. Литературные данные, методы <i>in silico</i></b>
- Все доступные данные
- Физико-химические свойства
- Токсикологические и экотоксикологические показатели
- Методы <i>in silico</i> (read-across)

Продолжение таблицы 2.

Continuation of Table 2.

<b>Уровень 2. Методы in vitro</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Средство связывания эстрогена (ОЭСР Метод № 493)</li> <li>- Средство связывания андрогенного рецептора (US EPA TG OPPTS 890.1150)</li> <li>- Исследование транскрипционной активации, опосредованной стабильно трансфицированным человеческим <math>\alpha</math>-рецептором эстрогена, для выявления эстроген-агонистической активности веществ (ОЭСР Метод № 455)</li> <li>- Скрининг по эстрогену с использованием штамма дрожжей</li> <li>- Анализ транскрипционной активации стабильно трансфицированных андрогенных рецепторов человека для обнаружения андрогенной агонистической и антагонистической активности химических веществ (ОЭСР Метод № 458)</li> <li>- H295R in vitro тест на стероидогенез с использованием человеческой клеточной линии адренокарциномы (ОЭСР Метод № 456)</li> <li>- Анализ ароматазы (US EPA TG OPPTS 890.1200)</li> <li>- Анализ нарушения работы щитовидной железы (например, ингибирование тиреопероксидазы, связывание транстиретина)</li> <li>- Анализы трансактивации ретиноидных рецепторов</li> <li>- Анализы других гормональных рецепторов при необходимости</li> <li>- Скрининг с высокой пропускной способностью</li> </ul>	
<b>Уровень 3. Методы in vivo, механизмы действия</b>	
<b>Млекопитающие</b>	<b>Немлекопитающие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Утеротропный биотест на грызунах: краткосрочный скрининг-тест для выявления эстрогенной активности (ОЭСР Метод № 440)</li> <li>- Тест Хешбергера на крысах (ОЭСР Метод № 441)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Анализ метаморфоза земноводных (ОЭСР Метод № 231)</li> <li>- Оценка репродуктивной способности рыб (ОЭСР Метод № 229)</li> <li>- Скрининг андрогенизированной самки колюшки (ОЭСР РД 148)</li> <li>- Обнаружение веществ, действующих через рецепторы эстрогена, с использованием трансгенных эмбрионов <i>surp19a1b</i> GFP рыбки данио</li> </ul>

Продолжение таблицы 2.

Continuation of Table 2.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Анализ передачи сигналов щитовидной железы эмбриона Xenopus</li> <li>- Скрининговый анализ антиандрогенов у ювенильной медаки</li> <li>- Кратковременный скрининг активности ювенильных гормонов с использованием дафний Магна</li> <li>- Быстрый репортерный анализ неблагоприятных последствий андрогенного нарушения</li> </ul>
<b>Уровень 4. Методы in vivo, механизмы действия и неблагоприятные эффекты</b>	
<b>Млекопитающие</b>	<b>Немлекопитающие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Изучение пероральной токсичности при повторном воздействии в 28-дневных опытах на грызунах (ОЭСР Метод № 407)</li> <li>- Изучение пероральной токсичности при повторном воздействии в 90-дневных опытах на грызунах (ОЭСР Метод № 408)</li> <li>- Исследование пубертатного развития и функции щитовидной железы у крыс-самцов перипубертатного периода (анализ самцов PP) (US EPA TG OPPTS 890.1500)</li> <li>- Исследование пубертатного развития и функции щитовидной железы у самок крыс в перипубертатном возрасте (анализ самок PP) (US EPA TG OPPTS 890.1450)</li> <li>- Оценка токсического действия на пренатальное развитие (ОЭСР Метод № 414)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Испытания по воздействию на половозрелость рыб (ОЭСР Метод №234)</li> <li>- Исследование роста и развития личинок земноводных (ОЭСР Метод №241)</li> <li>- Птицы: репродукционный тест (ОЭСР Метод №206)</li> <li>- Определение токсичности для рыб на ранних стадиях развития (ОЭСР Метод №210)</li> <li>- Новый руководящий документ по тесту развития и размножения harpacticoid copepod с помощью Amphiascus (ОЭСР РД 201)</li> <li>- Тест на размножение Potamopyrgus antipodarum (ОЭСР Метод №242)</li> <li>- Тест на размножение Lymnaea stagnalis (ОЭСР Метод №243)</li> </ul>

Продолжение таблицы 2.

Continuation of Table 2.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Комбинированные исследования хронической токсичности и канцерогенности (ОЭСР Метод № 451, 453)</li> <li>- Оценка репродуктивной /эмбриональной токсичности скрининговым методом (ОЭСР Метод № 421)</li> <li>- Совместное исследование токсичности при повторном воздействии с репродуктивной/эмбриональной токсичностью (ОЭСР Метод № 422)</li> <li>- Исследование нейротоксичности в процессе онтогенеза (ОЭСР Метод № 426)</li> <li>- Кожная токсичность при повторных дозах: 21/28-дневное исследование (ОЭСР Метод № 410)</li> <li>- Субхроническая кожная токсичность: 90-дневное исследование (ОЭСР Метод № 411)</li> <li>- Подострая токсичность при ингаляционном поступлении: 28-дневное исследование (ОЭСР Метод № 412)</li> <li>- Оценка субхронической токсичности при ингаляционном поступлении в 90-дневном исследовании (ОЭСР Метод № 413)</li> <li>- Изучение пероральной токсичности при повторном воздействии в 90-дневных опытах на негрызунах (ОЭСР Метод № 409)</li> </ul>	
<b>Уровень 5. Методы in vivo, расширенные исследования</b>	
<b>Млекопитающие</b>	<b>Немлекопитающие</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Расширенное изучение репродуктивной токсичности на одном поколении (ОЭСР Метод № 443)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тест на токсичность для рыб на протяжении жизненного цикла (US EPA TG OPPTS 850.1500)</li> </ul>

Продолжение таблицы 2.

Continuation of Table 2.

- Оценка репродуктивной токсичности на 2 поколениях (ОЭСР Метод № 416)	- Расширенный тест на воспроизводство одного поколения Medaka (ОЭСР Метод №240) - Тест на токсичность двух поколений птиц Japanese quail (US EPA TG OCSPP 890.2100/740-C-15-003) - Испытание токсичности на хирономидах на протяжении цикла развития с использованием седиментационной воды (ОЭСР Метод №233) - Тест на нескольких поколениях дафний для оценки эндокринных разрушителей - Расширенный тест воспроизводства рыбок данио в одном поколении
--	---

Классификация опасности предусматривает 3 этапа:

- определение соответствующих данных об опасных свойствах вещества;
- их последующий анализ в целях оценки опасности;
- решение о целесообразности классификации данного вещества в качестве опасного и установление степени опасности путем сопоставления полученных данных с согласованными критериями классификации опасностей.

Отнесение химических веществ к определенному классу опасности производится путем сопоставления имеющихся данных с установленными критериями классификации опасности.

Примеры классификации приведены в таблицах 3-6 с указанием в разделе «Обоснование» доказательств отнесения к тому или иному классу опасности.

**Таблица 3.** Классификация 1,2-дибром-3-хлорпропана по воздействию на эндокринную систему

**Table 3.** Classification of 1,2-dibromo-3-chloropropane by its effect on the endocrine system

1,2-дибром-3-хлорпропан (CAS 96-12-8)		
Показатели острой токсичности (DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> )	Уровень тестирования	Результаты тестирования
170 мг/кг, в/ж, крысы 100 мг/кг, п/к, крысы 257 мг/кг, в/ж, мыши 123 мг/кг, в/б, мыши 1400 мг/кг, н/к, кролики 150 мг/кг, в/ж, морские свинки	4	- 350 мг/кг/4 дня (прерывисто), парентерально, крысы – изменение уровня ЛГ, влияние на сперматогенез (морфологию, подвижность и количество сперматозоидов) [22]
		- 350 мг/кг/4 дня (прерывисто), п/к, крысы - изменение уровней гонадотропинов, андрогенное влияние, влияние на яички, придаток яичка, семявыносящий проток [22]
		- 3 ppm/6 ч/84 недели (прерывисто), инг., крысы – опухоли коры надпочечников [22]
		- 1 ppm (≈ 10 мг/м <sup>3</sup> , LOAEC), 0,1 ppm (≈ 1 мг/м <sup>3</sup> , NOAEC), 6 ч/5 дней в неделю/14 недель, инг., кролики – атрофия яичек, аномалии сперматозоидов [22]
		- 912,5 мг/кг/26 недель (прерывисто), п/к, крысы – изменения уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), массы яичек [22]
		- 4562 мг/кг/26 недель (прерывисто), п/к, крысы – изменения уровней гонадотропинов, массы простаты [22]
		- 600 ppm/6 ч/76 недель (прерывисто), инг., крысы – опухоли коры надпочечников [22]
		- 15,45 мг/кг/103 недели (прерывисто), в/ж, крысы – опухоли коры надпочечников [22]
		- 15 и 29 мг/кг, в/ж, 5 р/нед, в течение 73 и 64 недель соответственно, крысы - у самок аденокарциномы молочной железы (у 24/50 в группе 15 мг/кг, 31/50 в группе 29 мг/кг) [23]

Продолжение таблицы 3.

Continuation of Table 3.

1,2-дибром-3-хлорпропан (CAS 96-12-8)		
Показатели острой токсичности (DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> )	Уровень тестирования	Результаты тестирования
	5	- клинико-эпидемиологические исследования (на производстве) – нарушение сперматогенеза (морфология, подвижность и количество сперматозоидов; азооспермия; разной степени выраженности олигоспермия) [14]
<b>Класс опасности 1А</b>	<b>Виды нарушений:</b> - нарушение морфологии и функции надпочечников (опухоли) - нарушение морфологии и функции молочных желез (опухоли) - нарушение морфологии и функции мужских репродуктивных органов (снижение массы яичек и придатков, простаты) - изменение уровней гонадотропинов - нарушение сперматогенеза (снижение количества и подвижности сперматозоидов, азооспермия, олигоспермия)	
<b>Обоснование:</b> отнесение к классу 1А основано на результатах 9 исследований методов уровня 4, выполненных на различных тест-объектах при различных путях поступления и длительности экспериментов, и 1 исследования уровня 5 на людях. Наблюдаются множественные нарушения морфологии и функции нескольких эндокринных органов и систем.		

Примечания: в/ж – внутрижелудочный путь поступления; п/к – подкожное введение; н/к – накожное нанесение; в/б – внутрибрюшинная инъекция; инг. – ингаляционный путь поступления; рrb – частей на миллиард объема (v)/(млрд-1 v); ррт – частей на миллион объема (v)/(млн-1 v); LOAEC – наименьшая действующая концентрация, при которой эффект начинает обнаруживаться; NOAEC – самая высокая концентрация вещества, не вызывающая значимых эффектов.

**Таблица 4.** Классификация резерпина по воздействию на эндокринную систему

**Table 4.** Classification of reserpine by its effect on the endocrine system

Резерпин (CAS 50-55-5)		
Показатели острой токсичности (DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> )	Уровень тестирования	Результаты тестирования
420 мг/кг, в/ж крысы	3	- утеротропный эффект (агонист эстрогена) (Метод ОЭСР №440) [14]

Продолжение таблицы 4.

Continuation of Table 4.

Резерпин (CAS 50-55-5)		
Показатели острой токсичности (DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> )	Уровень тестирования	Результаты тестирования
44 мг/кг, в/б - крысы 25 мг/кг, п/к крысы 15 мг/кг, в/в, крысы >50 мг/кг, в/ж, мыши 5 мг/кг, в/б, мыши 5,61 мг/кг, п/к, мыши 21 мг/кг, в/в, мыши	4	- 0,4 мг/кг/5 дней (прерывисто), п/к, крысы - изменения в уровне гонадотропинов * [22]
		- 384 мг/кг/26 нед (непрерывно), 2,11 мг/кг день, перорально, мыши - влияние на менструальный цикл; изменение со стороны матки, шейки матки, влагалища; изменения массы яичников [22]
		- 163,8 мг/кг/39 нед (непрерывно), 0,6 мг/кг день, перорально, мыши - изменения массы почек; изменения массы тимуса [22]
		- 216 мг/кг/2 года (непрерывно), перорально, крысы - опухоли коры надпочечников [22]
Класс опасности 1В	Виды нарушений:	- 340 мг/кг/ 3 года (прерывисто), в/ж, крысы - опухоли желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы [22]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- нарушение морфологии и функции щитовидной железы (опухоли)</li> <li>- нарушение морфологии и функции надпочечников (опухоли коры)</li> <li>- нарушение морфологии тимуса (изменение массы)</li> <li>- изменение уровней гонадотропинов</li> <li>- утеротропный эффект</li> </ul>

**Примечание:** отнесение к классу 1В основано на результатах 2 исследований методов уровня 3 и 4 исследований уровня 4. Один из методов уровня 3 (отмечен звездочкой) является нестандартизированным, однако отнесен к уровню 3 на основании выявленных эффектов в краткосрочном эксперименте *in vivo*. К уровню 4 отнесены 4 метода исследования на грызунах в длительном эксперименте. Наблюдаются множественные нарушения морфологии и функции нескольких эндокринных органов и систем, в том числе опухоли. Отнесение к классу 1А невозможно ввиду отсутствия данных на людях.

**Таблица 5.** Классификация бензофенона по воздействию на эндокринную систему  
**Table 5.** Classification of benzophenone by its effect on the endocrine system

<b>Бензофенон (CAS 119-61-9)</b>		
Показатели острой токсичности (DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> )	Уровень тестирования	Результаты тестирования
10000 мг/кг, в/ж, крысы 2895 мг/кг, в/ж, мыши 727 мг/кг, в/б, мыши 3535 мг/кг, н/к, кролики	2	-установлено ингибирующее действие на активность пероксидазы щитовидной железы <i>in vitro</i> [24]
	3	-900 мг/кг/3 дня (прерывисто), в/б, крысы – эстрогенное влияние, изменение массы матки [22]
		-1200 мг/кг/3 дня (прерывисто), в/ж, крысы – эстрогенное влияние, изменение массы матки [22]
	1*	-50, 100, 250 мг/кг/день, в/б, 3 дня, крысы – влияние на метаболизм ксенобиотиков [14]
	5 (взяты низкие дозы)	- 100, 450, 2000 ppm (~ 6-9, 29-40 и 130-179 мг/кг), в/ж, два поколения, крысы – явных признаков воздействия на эндокринную и репродуктивную системы не обнаружено даже при дозе 2000 ppm у родителей F0 или потомства F1 (NOEL); NOEL 450 ppm для поколения F1 и F2 (Руководство ОЭСР 416) [9]
<b>Класс опасности 2</b>	- нарушение морфологии и функции щитовидной железы (влияние на активность ферментов) - эстрогенное влияние (изменение массы матки)	

**Примечание.** Для данного вещества получены результаты исследования по методу ОЭСР 416, выполненного на низких дозах, в 100-1000 раз ниже среднесмертельных, чем может объясняться отсутствие явных признаков воздействия на эндокринную систему. В методах исследования уровня 3 при более высоких дозах (1/10 DL<sub>50</sub>) установлено эстрогенное влияние. Результаты исследования, отмеченного звездочкой, отнесены к уровню 1 ввиду неполноты информации о характере нарушений. Отнесение к классу опасности 2 выполнено на основе одного теста *in vitro* уровня 2 и 2 тестов *in vivo* уровня 3.

**Таблица 6.** Классификация галаксолида по воздействию на эндокринную систему**Table 6.** Classification of galaxolide by its effect on the endocrine system

Галаксолид (CAS 1222-05-5)		
Показатели острой токсичности (DL <sub>50</sub> , CL <sub>50</sub> )	Уровень тестирования	Результаты тестирования
>3250 мг/кг, в/ж, крысы >5000 мг/кг, н/к, крысы >3250 мг/кг, н/к, кролики	2	25 мкМ, клеточная линия аденокарциномы человека H295R – ингибирование стероидогенеза (выработки прогестерона и кортизола) (ОЭСР Метод № 456) [14]  - <i>Danio rerio</i> , <i>in vitro</i> – связывается с рецепторами стероидных гормонов (обладает эстрогенной или антиэстрогенной активностью в зависимости от концентрации; проявляет свойства агониста эстрогена в концентрациях, на 6 порядков превышающих концентрацию природного агониста рецепторов эстрогена 17-бета-эстрадиола) [10]
	3	- в анализе метаморфоза земноводных (ОЭСР Метод № 231) вызывает дисбаланс гормонов щитовидной железы [14]
<b>Класс опасности 3</b>	<b>Виды нарушений:</b> - влияние на стероидогенез - нарушение морфологии и функции щитовидной железы (изменение гомеостаза гормонов)	

**Примечание:** скрининговым тестом уровня 2 выявлено ингибирование выработки прогестерона и кортизола. В 2 тестах на рыбах и амфибиях установлена эндокринная активность нарушения. Требуется дополнительные испытания.

Данный подход был использован при классификации опасности химических веществ, вошедших в национальный перечень эндокринных разрушителей [25].

**Обсуждение.** Неопределенности при оценке опасности и степени риска воздействия химических веществ, а также неоднозначность трактовки экспериментальных и расчетных данных могут привести к ошибочным интерпретациям в отношении их токсических свойств и, как следствие, к принятию

некорректных регуляторных решений. При рассмотрении специфических и отдаленных эффектов особое значение имеет степень доказанности воздействия, зависящая среди прочего не только от информативности и релевантности методов, но и от профессионализма и непредвзятости экспертов, ярким примером чего может служить, например, классификация химических веществ по воздействию на эндокринную систему.

Проведенный анализ информации, представленной в токсикологических профилях на более чем 1500 химических веществ потенциальных разрушителей эндокринной системы с целью классификации их опасности, показал, что к классу 1А могут быть отнесены химические вещества, для которых имеются результаты тестирования, полученные несколькими методами уровня 5 на млекопитающих и подтвержденные клиническими и эпидемиологическими исследованиями на людях.

К классу 1А могут быть отнесены химические вещества, для которых имеются результаты тестирования, полученные несколькими методами уровня 4 на млекопитающих, и одно клиническое или эпидемиологическое исследование на людях.

Для оценки опасности могут применяться нестандартизированные методы исследования, результаты которых следует также принимать во внимание с учетом их соответствия одному из уровней по признакам:

- in vivo, in vitro,
- тест-объект,
- длительность проведения,
- путь поступления.

В случае неполноты данных по условиям проведения эксперимента исследование следует относить к уровню 1.

К классу 1В могут быть отнесены химические вещества, действие которых на эндокринную систему установлено в методах in vivo уровней 3 и 4.

К классу 2 могут быть отнесены химические вещества, действие которых на эндокринную систему установлено в методах in vivo уровней 3 при отсутствии или неполноте данных, полученных методами уровня 4 на млекопитающих.

К классу опасности 3 могут быть отнесены химические вещества, действие которых на эндокринную систему установлено в тестах любого уровня,

выполненных на немлекопитающих. Такие вещества требуют дальнейших исследований на млекопитающих.

К классу опасности 3 также могут быть отнесены химические вещества, действие которых на эндокринную систему установлено в единичных тестах уровней 3 и 4, выполненных на млекопитающих. Отнесение таких веществ к более высокому классу опасности не представляется возможным ввиду недостаточности доказательной базы.

К классу опасности 3 могут быть отнесены химические вещества, действие которых на эндокринную систему установлено только в тестах *in vitro*.

Заключение. Классификация опасности эндокринных разрушителей является сложной задачей, требующей комплексного анализа информации о токсическом действии на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном и организменном уровнях.

### Список литературы:

1. World Health Organization. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. 2002. (T. Damstra, S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock, & G. Van Der Kraak, eds.).
2. Kabir E.R., Rahman M.S., Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*. Vol.40 (2015). P. 241–258.
3. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, June 2009, 30(4): 293–342.
4. Street M.E., Audouze K., Legler J., Sone H., Palanza P. Endocrine Disrupting Chemicals: Current Understanding, New Testing Strategies and Future Research Needs. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 933.
5. Ahn C., Jeung E.B. Endocrine-Disrupting Chemicals and Disease Endpoints. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 10;24(6):5342.
6. Identification of EDs under CLP. Criteria for hazard classification of EDs and allocation to hazard categories, incl. for Suspected Eds. March 2021. [www.env-health.org](http://www.env-health.org).
7. Regulation (EC) № 1272/2008 Classification, packaging and labelling of chemical substances and mixtures (CLP).
8. Commission delegated Regulation (EU) 2023/707 of 19 December 2022 amending Regulation (EC) No 1272/2008 as regards hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures / Official Journal of the European Union. – 31.03.2023. – L93. – P. 7-39.
9. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
10. eChemportal. Глобальный портал информации Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) о свойствах химических веществ. [www.echemportal.org](http://www.echemportal.org)

11. PubChem. База данных Национального института здравоохранения США. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
12. База данных Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ. [www.rpohv.ru](http://www.rpohv.ru).
13. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание. Организации Объединенных Наций Нью-Йорк и Женева, 2023.-667 с.
14. Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles (DEDuCT), accessible at: <https://cb.imsc.res.in/deduct/>.
15. Karthikeyan B.S., Ravichandran J., Aparna S.R. & Samal A. DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals, *Chemosphere*, 267:128898 (2021).
16. Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Замкова И.В., Дорофеева Е.В., Арасланов И.Н., Аниськова Ю.Ю. и др. Международные подходы к оценке опасности и классификации эндокринных разрушителей / Х.Х. Хамидулина [и др.]// Гигиена и санитария. – 2021. – № 100–12. – С. 1372–1376.
17. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption / OECD Series on Testing and Assessment. – Paris: OECD Publishing, 2018. – 692 p.
18. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство Р 1.2.3156–13. –М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. –639 с.
19. Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Ластовецкий М.Л. Применение программного обеспечения ОЭСР QSAR Toolbox для расчета параметров острой токсичности химических веществ для представителей водной биоты. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(1):45-54. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54>
20. Общее пособие по прогнозированию токсических свойств химических веществ. Пособие.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав и благополучия человека, 2023.– 104 с.
21. Gelbke H.P., Kayser M., Poole A. OECD test strategies and methods for endocrine disruptors. *Toxicology*, 205 (2004). P. 17–25.
22. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2024.
23. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.-France, IARC, 1987.-Suppl.7.
24. European Food Safety Authority (EFSA). <https://www.efsa.europa.eu/en>
25. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей [Электронный ресурс]: методические рекомендации МР 1.2.0313-22: утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации от 30.12.2022. – Режим доступа: [https://rpohv.ru/files/MR1\\_2\\_0313%E2%80%9322.pdf](https://rpohv.ru/files/MR1_2_0313%E2%80%9322.pdf)

## References:

1. World Health Organization. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. 2002. (T. Damstra, S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock, & G. Van Der Kraak, eds.).
2. Kabir E.R., Rahman M.S., Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental toxicology and pharmacology*. Vol.40 (2015). P. 241–258.
3. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, June 2009, 30(4): 293–342.
4. Street M.E., Audouze K., Legler J., Sone H., Palanza P. Endocrine Disrupting Chemicals: Current Understanding, New Testing Strategies and Future Research Needs. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 933.
5. Ahn C., Jeung E.B. Endocrine-Disrupting Chemicals and Disease Endpoints. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 10;24(6):5342.
6. Identification of EDs under CLP. Criteria for hazard classification of EDs and allocation to hazard categories, incl. for Suspected Eds. March 2021. [www.env-health.org](http://www.env-health.org).
7. Regulation (EC) № 1272/2008 Classification, packaging and labelling of chemical substances and mixtures (CLP).
8. Commission delegated Regulation (EU) 2023/707 of 19 December 2022 amending Regulation (EC) No 1272/2008 as regards hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures / Official Journal of the European Union. – 31.03.2023. – L93. – P. 7-39.
9. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH.
10. eChemportal. The Global Information Portal of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) about the properties of chemicals. [www.echemportal.org](http://www.echemportal.org)
11. PubChem. Database of the US National Institutes of Health. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
12. Database of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances. [www.rpohv.ru](http://www.rpohv.ru)
13. Globally Harmonized System of Hazard Classification and Labelling of Chemical Products (GHS). Tenth revised edition. United Nations, New York and Geneva, 2023. 667 p.
14. Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity profiles (DEDuCT), accessible at: <https://cb.imsc.res.in/deduct/>.
15. Karthikeyan B.S., Ravichandran J., Aparna S.R. & Samal A. DEDuCT 2.0: An updated knowledgebase and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals, *Chemosphere*, 267:128898 (2021).
16. Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Zamkova I.V., Dorofeeva E.V., Araslanov I.N., Aniskova Yu.Yu., et al. International approaches to hazard assessment and classification of endocrine disruptors. *Gigiena i Sanitariya*, 2021; 100(12):1372-1376. (In Russ.) <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1372-1376>
17. Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption / OECD Series on Testing and Assessment. – Paris: OECD Publishing, 2018. – 692 p.

18. Assessment of the toxicity and danger of chemicals and their mixtures for human health: Guideline P 1.2.3156–13. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014. - 639 p.
19. Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Lastovetskiy M.L. Application of the OECD QSAR Toolbox software for calculating the parameters of acute aquatic toxicity of chemicals. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2022;30(1):45-54. (In Russ.) <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-1-45-54>
20. General manual on predicting the toxic properties of chemicals. The manual. – M.: Federal Service for Surveillance Supervision on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2023. – 104 p.
21. Gelbke H.P., Kayser M., Poole A. OECD test strategies and methods for endocrine disruptors. *Toxicology*, 205 (2004). P. 17–25.
22. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2024.
23. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.-France, IARC, 1987.-Suppl.7.
24. European Food Safety Authority (EFSA). <https://www.efsa.europa.eu/en>
25. Assessment and classification of the danger of endocrine disruptors [Electronic resource]: methodological recommendations MR 1.2.0313-22: approved by the Chief State
26. Sanitary Doctor of the Russian Federation on 12/30/2022. – Available at: [https://rpohv.ru/files/MR1\\_2\\_0313%E2%80%9322.pdf](https://rpohv.ru/files/MR1_2_0313%E2%80%9322.pdf).

Поступила/Received: 22.08.2024

Принята в печать/Accepted: 09.09.2024