



Современные подходы к оценке эндокринной токсичности лекарственных средств в доклинических исследованиях

Д.А. Бабков[✉]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400087, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Бабков Денис Александрович dababkov@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors) оказывают негативное влияние на функционирование эндокринных органов, приводя к развитию нежелательных реакций. Эндокринная токсичность требует особого внимания при проведении доклинических исследований потенциальных лекарственных средств.

Цель. Анализ международных рекомендаций и подходов к оценке рисков эндокринной токсичности лекарственных препаратов.

Обсуждение. Проведен анализ документов, которые являются методической основой для выявления и отнесения соединений к классу эндокринных разрушителей — Руководства Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) по оценке токсичности химических веществ для эндокринной системы (2018 г.), Руководства для отрасли по доклинической оценке токсичности лекарственных средств для эндокринной системы (Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США, 2015 г.) и Руководящего документа Европейского союза, разработанного в соответствии с Регламентом о биоцидных продуктах (ЕС) № 528/2012 и Регламентом о средствах защиты растений (ЕС) № 1107/2009. Предложен алгоритм оценки эндокринной токсичности, который включает сбор всей доступной информации о тестируемом соединении: данные литературы, ранее полученные экспериментальные данные, в том числе об острой и субхронической токсичности, а также прогнозные оценки, полученные с помощью *in silico* методов. Основное внимание следует уделить результатам проведения стандартных доклинических исследований хронической токсичности, которые в большинстве случаев позволяют выявить побочные эффекты, связанные с эндокринной системой. Ключевыми критическими точками проявления эндокринотоксичности являются изменение массы и гистопатология основных эндокринных органов (надпочечники, семенники, эпидидимисы, яичники, щитовидная железа), влияние на эструс, репродуктивная токсичность и трансплацентарное действие. Тщательная оценка полученных данных позволит сделать вывод о наличии или отсутствии неблагоприятной эндокринной активности и о необходимости проведения дополнительных исследований.

Выводы. Валидированные *in vivo* и *in vitro* тесты, описанные в Руководстве OECD, позволяют в зависимости от выявленных токсических эффектов охарактеризовать важнейшие механизмы эндокринной токсичности: эстрогенный, андрогенный, тиреоидный и влияние на стероидогенез. Использование такого подхода позволит исследователям выявить потенциальные эффекты эндокринной токсичности на ранних стадиях разработки лекарственных средств и оптимизировать необходимый объем исследований.

Ключевые слова: доклинические исследования; эндокринная токсичность; эндокринный разрушитель; эндокринный дизраптор; руководство Организации экономического сотрудничества и развития; эстрогенная токсичность; андрогенная токсичность; тиреоидная токсичность; стероидогенез

Для цитирования: Бабков Д.А. Современные подходы к оценке эндокринной токсичности лекарственных средств в доклинических исследованиях. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):322–335. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-322-335>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Current Approaches to the Preclinical Assessment of Endocrine Toxicity

Denis A. Babkov✉

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400087, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Denis A. Babkov** dababkov@volgmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Endocrine disruptors affect the functioning of endocrine organs, which leads to adverse drug reactions. Endocrine toxicity requires special attention in preclinical studies of candidate medicinal products.

Aim. The study aimed to review international guidelines and approaches to assessing the risk of endocrine toxicity associated with medicinal products.

Discussion. This review covers documents that provide a methodological framework for identifying and classifying a chemical compound as an endocrine disruptor. These documents include the following: Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption (Organisation for Economic Cooperation and Development, 2018), Nonclinical Evaluation of Endocrine-Related Drug Toxicity (Food and Drug Administration, 2015), and Guidance for the Identification of Endocrine Disruptors in the Context of Regulations (EU) No. 528/2012 and (EC) No. 1107/2009. The proposed algorithm for endocrine toxicity assessment involves collecting all available data on the test compound, such as the literature and previously obtained experimental data, including acute and subchronic toxicity data, and *in silico* predictions. Particular attention should be paid to the standard battery of preclinical chronic toxicity studies, which can identify most side effects associated with the endocrine system. The main endpoints for endocrine toxicity include changes in the mass and histopathology of the major endocrine organs (adrenal glands, testes, epididymides, ovaries, and the thyroid gland), oestrous cycle effects, reproductive toxicity, and transplacental action. A thorough assessment of the data obtained provides for the determination of unfavourable endocrine activity that requires further studies.

Conclusions. The OECD guidelines offer a set of validated *in vivo* and *in vitro* tests that characterise the most important mechanisms of endocrine toxicity (oestrogen, androgen, thyroid, and steroidogenic endocrine pathways) by identified toxic effects. This approach allows researchers to identify potential endocrine disorders early in the drug development process and to optimise the scope of the required studies accordingly.

Key words: preclinical studies; endocrine toxicity; endocrine disruptors; OECD Guidance Document 150; oestrogenic toxicity; androgenic toxicity; thyroid toxicity; steroidogenesis

For citation: Babkov D.A. Current approaches to the preclinical assessment of endocrine toxicity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):322–335. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-322-335>

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Под эндокринной токсичностью понимают неблагоприятное воздействие соединений на эндокринную систему. Такие соединения, известные в англоязычной литературе как «разрушители эндокринной системы» или «эндокринные

разрушители» (endocrine disruptors), могут нарушать нормальное функционирование эндокринных органов, приводя к развитию различных нежелательных реакций [1]. Эффекты могут включать изменения в уровне циркулирующих гормонов, нарушение их выработки

или высвобождения, изменение воздействия гормонов на органы-мишени. Некоторые распространенные примеры проявления эндокринной токсичности включают нарушения репродуктивной функции, дисфункцию щитовидной железы, нарушение обмена веществ и нарушение развития организма [2], а также повышенный риск развития сахарного диабета, опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Согласно определению Международной программы по химической безопасности (МПХБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (также известна как «ВОЗ-МПХБ»), эндокринный разрушитель (ЭР) — это «экзогенное вещество или смесь веществ, которые изменяют функцию(и) эндокринной системы и, следовательно, вызывают неблагоприятные последствия для здоровья в интактном организме, или у его потомства, или у (суб)популяций»¹. Несколько исследовательских групп предложили свои методы определения ЭР, которые были рассмотрены ранее в обзорах [4, 5]. Вещества, классифицированные как ЭР, должны удовлетворять трем критериям:

- 1) обладать эндокринной активностью;
- 2) оказывать неблагоприятное воздействие на неповрежденный организм или его потомство и будущие поколения;
- 3) должна быть выявлена биологически достоверная связь между эндокринной активностью и неблагоприятным воздействием.

В Европейском союзе и в рекомендациях ВОЗ эти критерии сформулированы иначе [6].

1. ЭР оказывает неблагоприятный эффект на интактный организм или его потомство. Неблагоприятный эффект определяется как изменение морфологии, физиологии, роста, развития, репродуктивной функции или продолжительности жизни организма или (суб)популяции, которое приводит к ухудшению функциональных возможностей, ухудшению способности компенсировать дополнительный стресс или увеличению восприимчивости к другим воздействиям.

2. ЭР обладает эндокринно-опосредованным механизмом действия, то есть изменяет функцию или функции эндокринной системы.

3. Неблагоприятный эффект ЭР является следствием эндокринно-опосредованного механизма действия.

Таким образом, вещества идентифицируются как ЭР по эндокринно-опосредованному механизму действия [7, 8]. Международные

подходы к классификации ЭР обобщены в работе Х.Х. Хамидулиной и соавт. [5]. Доступны списки потенциальных эндокринных разрушителей, например национальный список веществ, обладающих эндокринной токсичностью (Российская Федерация) [9], или перечень, составленный Национальным агентством Франции по безопасности пищевых продуктов, окружающей среды, гигиене труда и технике безопасности (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES)².

Эндокринные разрушители могут оказывать выраженное долговременное воздействие на состояние организма людей и животных. Поэтому оценка эндокринной токсичности — важный аспект при проведении доклинического токсикологического исследования, особенно для препаратов, воздействующих на гормональные пути или предназначенных для лечения эндокринных заболеваний.

В большинстве стандартных токсикологических тестов используют высокие дозы веществ, в то время как ЭР может оказывать неблагоприятное действие на эндокринную систему в низких дозах, особенно в наиболее чувствительные периоды жизни (пренатальный период, при беременности и лактации) [10]. Кроме того, необходимо строгое обоснование зависимости неблагоприятного воздействия соединения от эндокринного механизма действия [11]. В европейских рекомендациях [12] связь побочного действия изучаемого вещества с механизмами эндокринной токсичности или иными механизмами определяется термином «специфичность». При выявлении сочетанного воздействия возникает вопрос — как классифицировать вещество, в отношении которого наблюдается системная токсичность совместно с влиянием на эндокринную систему? Данные литературы и исследовательские данные о токсичности не всегда позволяют с уверенностью описать хронологию эндокринно-опосредованных событий по сравнению с другими событиями, не связанными с эндокринной токсичностью. Таким образом, выявление и классификация веществ, которые могут являться эндокринными разрушителями, сопряжено с определенными трудностями.

Цель работы — анализ международных рекомендаций и подходов к оценке рисков эндокринной токсичности лекарственных препаратов.

¹ Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. WHO/PCS/EDC/02.2. WHO; 2002.

² Élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation. Contribution à la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens 2019–2022. Avis de l'ANSES Collective Expert Appraisal Report. ANSES; 2021.

Обзор международных руководящих принципов и правил

Руководящие принципы и рекомендации по доклинической оценке эндокринной токсичности различных соединений, в том числе лекарственных средств, разработаны на международном и региональном уровнях: международной Организацией экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD), регуляторными органами Европейского союза (ЕС) и США. Эти документы обеспечивают методологическую основу для исследования, идентификации и классификации соединений как эндокринных разрушителей.

Руководящие принципы OECD

Руководящие принципы OECD № 150, разработанные в 2018 г.³ (далее — Руководство OECD № 150), представляют собой рекомендации по оценке токсичности для эндокринной системы химических веществ, включая потенциальные лекарственные средства. Рекомендации обеспечивают стандартизированный подход к идентификации и классификации химических веществ, разрушающих эндокринную систему, с использованием многоуровневой оценки эндокринотоксичности на основании результатов *in vitro* и *in vivo* тестов. Это не описание стратегии тестирования веществ, но обзор доступных тестов и принципов оценки значимости информации, полученной при тестировании.

Нормативные акты Европейского союза

Для обеспечения защиты здоровья человека и окружающей среды от потенциально вредных веществ, нарушающих работу эндокринной системы, в ЕС в 2018 г. был разработан руководящий документ [6] в соответствии с Регламентом о биоцидных продуктах (ЕС) № 528/2012⁴ и Регламентом о средствах защиты растений (ЕС) № 1107/2009⁵ (далее — Руководство ЕС). Оба документа указывают на необходимость выявления веществ, разрушающих эндокринную систему, которые могут присутствовать в указанных продуктах, с использованием стандартизированных и валидированных методов испытаний в соответствии с руководящими принципами, закрепленными в Руководстве OECD № 150.

В Руководстве ЕС [6] описаны основные принципы идентификации веществ, разрушающих эндокринную систему. При этом в руководстве отсутствуют указания о том, как дополнительно характеризовать потенциальную опасность вещества или риск для людей, а также алгоритм исследования эндокринной токсичности.

Перечень тестов и параметров, рекомендованных для оценки, а также руководство по интерпретации параметров, которые считаются важными при исследовании свойств ЭР в отношении нарушений в организме эстрогенного, андрогенного, тиреоидного путей и стероидогенеза (oestrogen, androgen, thyroid, steroidogenesis, EATS), представлены в Руководстве OECD № 150. Так называемая «Концептуальная основа OECD» (OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals, OECD CF) для тестирования и оценки химических веществ, разрушающих эндокринную систему, содержит перечень руководящих принципов и стандартизированных методов испытаний, которые можно использовать для оценки химических веществ на эндокринные нарушения (табл. 1). В этом документе указано, что OECD CF не предназначена для разработки стратегии исследования, в ней представлен только обзор доступных тестов с указанием того, какую информацию можно получить при их использовании.

Основные параметры, рекомендованные для выявления потенциальных ЭР, в Руководстве ЕС разделены на четыре группы.

1 группа: данные о механизме эндокринной активности химического соединения, полученные в исследованиях *in vitro* (например, путем связывания с рецептором и его активации или влияния на выработку гормонов). Оцениваемые параметры измеряют методами, которые в настоящее время отнесены к уровню 2 OECD CF (табл. 1). Сюда же относят методы высокопроизводительного скрининга эндокринной токсичности [13]. Для прогнозирования и определения приоритетности химических веществ для дальнейшего тестирования поощряется применение альтернативных методов тестирования, например моделей количественной зависимости структура–активность (Quantitative Structure–Activity Relationship, QSAR).

³ OECD. Revised Guidance Document 150 on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. OECD; 2018. <https://doi.org/10.1787/9789264304741-en>

⁴ Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products (Text with EEA relevance). <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/528/oj>

⁵ Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC. <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj>

2 группа: данные о механизме эндокринной активности химического соединения, полученные в исследованиях *in vivo*, которые предоставляют информацию о наличии эндокринной активности, обычно не считающейся неблагоприятной. Главным образом это параметры, измеряемые в тестах, отнесенных к уровню 3 OECD CF (табл. 1). Кроме того, к данным о механизме действия на эндокринную систему относят изменения уровней гормонов *in vivo*, даже если они получены в тестах уровней 4 и 5 OECD CF (табл. 1) [14]. Следует отметить, что некоторые параметры, определяемые *in vivo* на интактных животных в рамках тестов уровня 3 OECD CF (тест Хершбергера), также могут предоставить дополнительную информацию о неблагоприятном воздействии химического соединения на эндокринную систему при определенных условиях. Поэтому их следует рассматривать как «EATS-опосредованные» или «чувствительные к EATS, но не диагностические» параметры.

3 группа: EATS-опосредованные параметры, определенные в условиях *in vivo*, которые могут способствовать оценке неблагоприятного воздействия. Они также считаются индикаторами механизма действия EATS (в отсутствие других объяснений). В эту группу главным образом входят параметры, анализируемые в тестах уровней 4 и 5 OECD CF (табл. 1), которые обозначены в Руководстве OECD № 150 как «конечные точки эстрогенопосредованной активности», «конечные точки андрогенопосредованной активности», «конечные точки активности, связанной с щитовидной железой» и/или «конечные точки активности, связанной со стероидогенезом». В особых случаях информацию, опосредованную EATS, можно оценить по параметрам, определенным у интактного животного в тестах уровня 3 OECD CF (табл. 1).

4 группа: параметры, определяемые *in vivo*, чувствительные к EATS, но не диагностические. Могут способствовать оценке неблагоприятных последствий, однако сами по себе не считаются диагностическими для любого из методов EATS. Тем не менее в отсутствие дополнительных диагностических параметров эти эффекты могут указывать на механизм действия на эндокринную систему, перспективный для дальнейшего изучения. К этой группе относят параметры, полученные в тестах *in vivo* уровней 3, 4 и 5 OECD CF (табл. 1), которые отмечены в Руководстве OECD № 150 как конечные точки,

потенциально «чувствительные к модальностям EATS, но не диагностические».

Руководящие принципы США

В руководстве по доклинической оценке токсичности лекарственных средств для эндокринной системы (2015 г.)⁶ Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) подчеркивается важность оценки влияния разрабатываемых лекарственных средств на эндокринную систему, а также необходимость использования стандартизированных и валидированных методов тестирования *in vitro* и *in vivo* для надлежащей оценки этих эффектов.

Специалисты FDA пришли к выводу, что стандартная батарея доклинических испытаний препаратов-кандидатов, включая исследования острой, хронической и репродуктивной токсичности, позволяет выявить побочные эффекты, связанные с эндокринной системой, почти во всех случаях. На основе оценки совокупности полученных данных спонсоры исследования должны определить, адекватна ли оценка неблагоприятного действия на эндокринную систему, или следует провести дополнительные исследования для дальнейшей характеристики потенциальных эндокринных эффектов и механизмов их развития с использованием тестов, предлагаемых Руководящими принципами OECD. Если эндокринная токсичность подтверждена, то дальнейшие действия (например, принятие решения о целесообразности проведения дальнейших доклинических испытаний или о необходимости клинического мониторинга) будут определяться другими факторами, такими как показания к применению, количество пациентов и наличие у них сопутствующих заболеваний, в первую очередь эндокринных нарушений. Необходимо также соотносить ожидаемый риск и пользу применения препарата с учетом пути введения, продолжительности лечения и уровня воздействия на эндокринную систему.

При принятии решения о том, позволяют ли результаты стандартных доклинических исследований оценить неблагоприятные эндокринные эффекты препарата или требуется дополнительная оценка, спонсоры исследований должны учитывать следующие факторы:

- имеются ли данные о родственных соединениях, указывающие на то, что препарат или родственные соединения могут оказывать неблагоприятное воздействие на эндокринную систему;

⁶ Nonclinical evaluation of endocrine-related drug toxicity. Guidance for industry. FDA; 2015.

Таблица 1. Концептуальная основа Организации экономического сотрудничества и развития для тестирования и оценки химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы (подготовлено авторами в соответствии с Руководящими принципами OECD № 150⁷ с изм.)

Table 1. OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals (adapted by the authors from OECD Revised Guidance Document 150⁷)

Уровень концептуальной основы	Данные или анализ/тест, указанные в Концептуальной основе OECD	Источник
Уровень 1. Данные, полученные вне тестирования	Физические и химические свойства, например молекулярная масса, высокая реакционная способность, летучесть, способность к биологическому разложению	Не применимо
	Все доступные данные по (эко)токсикологии, полученные в результате стандартизированных или нестандартизированных тестов	Не применимо
	Считывание, химические категории, QSAR-модели и другие прогнозы <i>in silico</i> , а также прогнозы моделей ADMET	Не применимо
Уровень 2. <i>In vitro</i> , данные о механизме токсичности	Сродство к эстрогенным (OECD TG 493) или андрогенным рецепторам (US EPA TG OPPTS 890.1150)	OECD Test No. 493: Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) <i>In Vitro</i> Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity. OECD; 2015. OPPTS 890.1150: Androgen Receptor Binding (Rat Prostate Cytosol) [EPA 640-C-09-003]
	Трансактивация рецепторов эстрогена (OECD TG 455, ISO 19040-3), скрининг дрожжевого эстрогена (ISO 19040-1 и 2, TG 457)	OECD Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists; ISO 19040-3:2018: Water quality – Determination of the estrogenic potential of water and waste water – Part 3: <i>In vitro</i> human cell-based reporter gene assay; ISO 19040-1:2018: Water quality – Determination of the estrogenic potential of water and waste water – Part 1: Yeast estrogen screen (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>); ISO 19040-2:2018: Water quality – Determination of the estrogenic potential of water and waste water – Part 2: Yeast estrogen screen (A-YES, <i>Arxula adeninivorans</i>); OECD Test No. 457: BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
	Трансактивация андрогенных рецепторов (OECD TG 458)	OECD Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals
	Стероидогенез <i>in vitro</i> (OECD TG 456)	OECD Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay
	Анализ активности ароматазы (US EPA TG OPPTS 890.1200)	Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines - OPPTS 890.1200: Aromatase (Human Recombinant) [EPA 740-C-09-004]
	Анализ нарушений функции щитовидной железы (например, ингибирование тиреопероксидазы, связывание транстиретина)	Не применимо
	Анализ трансактивации ретиноидных рецепторов	Не применимо
	Анализ других гормональных рецепторов при необходимости	Не применимо
	Высокопроизводительный скрининг	Не применимо
Уровень 3. <i>In vivo</i> , данные о механизме токсичности	Утеротрофический тест (OECD TG 440)	OECD Test No. 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents
	Тест Хершберге (OECD TG 441)	OECD Test No. 441: Hershberger Bioassay in Rats

⁷ OECD. Revised Guidance Document 150 on standardised test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. OECD; 2018. <https://doi.org/10.1787/9789264304741-en>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Уровень концептуальной основы	Данные или анализ/тест, указанные в Концептуальной основе OECD	Источник
Уровень 4. <i>In vivo</i> , данные о воздействии на эндокринно-значимые конечные точки	Многократное введение в 28-дневном исследовании (OECD TG 407)	OECD Test No. 407: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents
	Многократное введение в 90-дневном исследовании (OECD TG 408)	OECD Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents
	Анализ полового развития и функции щитовидной железы у крыс-самцов в перипубертатном периоде (PP male Assay) (US EPA TG OPPTS 890.1500)	OPPTS 890.1500: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/Peripubertal Male Rats [EPA 740-C-09-012]
	Анализ полового развития и функции щитовидной железы у крыс-самок в перипубертатном периоде (PP female assay) (US EPA TG OPPTS 890.1450)	OPPTS 890.1450: Pubertal Development and Thyroid Function in Intact Juvenile/ Peripubertal Female Rats
	Исследование токсичности для пренатального развития (OECD TG 414)	OECD Test No. 414: Prenatal Developmental Toxicity Study
	Комбинированные исследования хронической токсичности и канцерогенности (OECD TG 451-3)	OECD Test No. 451: Carcinogenicity Studies
	Скрининговый тест на токсичность для репродукции/развития (OECD TG 421)	OECD Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
	Комбинированное исследование токсичности повторных доз со скрининговым тестом на токсичность для репродукции/развития (OECD TG 422)	OECD Test No. 422: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
	Исследование нейротоксичности при развитии (OECD TG 426)	OECD Test No. 426: Developmental Neurotoxicity Study
	Кожная токсичность при многократном введении: исследование продолжительностью 21/28 дней (OECD TG 410)	OECD Test No. 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-Day Study
	Субхроническая кожная токсичность: 90-дневное исследование (OECD TG 411)	OECD Test No. 411: Subchronic Dermal Toxicity: 90-Day Study
	28-дневное (подострое) исследование ингаляционной токсичности (OECD TG 412)	OECD Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study
	Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование (OECD TG 413)	OECD Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study
	90-дневное исследование пероральной токсичности у негрызунов при многократном введении (OECD TG 409)	OECD Test No. 409: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents
Уровень 5. <i>In vivo</i> , данные о воздействиях на эндокринно-значимые конечные точки на более длительных этапах жизненного цикла организма	Расширенное исследование репродуктивной токсичности в одном поколении (OECD TG 443)	OECD Test No. 443: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study
	Исследование репродуктивной токсичности в двух поколениях (последнее обновление OECD TG 416)	OECD Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity

Примечание. OECD — Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development); QSAR — модели, основанные на поиске количественных соотношений структура–свойство (Quantitative structure–activity relationship models).

- предлагается ли препарат для использования в популяции, не изученной в стандартных исследованиях токсичности, например дети и беременные женщины;
- является ли клиническое системное воздействие препарата близким или превышающим воздействие на уровне доз отсутствия наблюдаемых токсических эффектов (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) в исследованиях эндокринной токсичности на животных моделях.

Спонсоры исследований могут принять решение о необходимости проведения следующих дополнительных исследований.

Исследования механизма действия. Если результаты стандартных исследований доказывают наличие неблагоприятных эндокринных эффектов при применении препарата, может возникнуть необходимость изучения механизма такого действия. Например, если в стандартном исследовании отмечаются изменения в эндокринных тканях, может быть уместно изучить роль ингибирования или индукции изоферментов цитохрома P450 как возможного механизма изменения уровней гормонов у лабораторных животных. При этом механизмы действия на эндокринную систему у человека могут отличаться от таковых у животных. Если выявленная эндокринотоксичность релевантна для человека, следует рассмотреть возможность исследования механизма действия вещества на альтернативных животных моделях.

Доклинические исследования. Для изучения долгосрочных эндокринных эффектов вследствие острого или продолжительного воздействия препаратов, назначаемых в педиатрических популяциях, могут быть полезны исследования на детенышах животных.

Клинические исследования. Важное значение для уточнения значимости неблагоприятного действия препарата на эндокринную систему, выявленного в доклинических исследованиях, может иметь включение эндокринных конечных точек (например, уровней гормонов) в клинические исследования.

Алгоритм оценки эндокринной токсичности

Основываясь на рекомендациях, изложенных в рассмотренных выше международных и национальных руководствах, авторы предлагают

следующий алгоритм оценки эндокринной токсичности соединения (рис. 1).

Анализ полученных результатов доклинических исследований и вынесение заключения о наличии у соединения эндокринной токсичности требует всеобъемлющего анализа всех полученных сведений. При проведении оценки токсичности вещества для эндокринной системы должны быть учтены данные литературы и ранее полученные экспериментальные данные, такие как результаты изучения острой и субхронической токсичности, а также прогнозные оценки, полученные с использованием методов *in silico*. Особое внимание следует уделять результатам стандартного набора доклинических исследований хронической токсичности⁸, поскольку в большинстве случаев эти тесты позволяют выявить побочные эффекты, связанные с эндокринной системой. Ключевыми критическими точками для оценки эндокринной токсичности исследуемого вещества являются масса и гистопатология основных эндокринных органов: надпочечников, семенников, придатков яичка, яичников и щитовидной железы. Кроме того, следует оценить влияние на эструс, репродуктивную токсичность и трансплацентарное действие. Вывод о наличии или отсутствии неблагоприятной эндокринной активности и о необходимости дополнительных исследований делают на основании тщательной оценки всех полученных данных.

Стандартное исследование хронической токсичности. На наличие нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы лекарственного препарата могут указывать результаты анатомического и гистологического изучения гонад (семенники и яичники) и других половых органов (матка, предстательная железа, придаток яичка, семенные пузырьки с коагулирующими сперму железами, влагалище), надпочечники, гипофиз, щитовидная железа и молочные железы у самцов⁹.

После вывода из эксперимента проводят тщательное обследование животных, включая осмотр поверхности тела, половых органов и их содержимого, а также эндокринных желез. При наличии признаков воздействия на щитовидную железу рекомендуется измерение уровня в крови трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ) (табл. 2) [15]. На изменчивость концентраций гормонов

⁸ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ Руководство Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 27.12.2013).

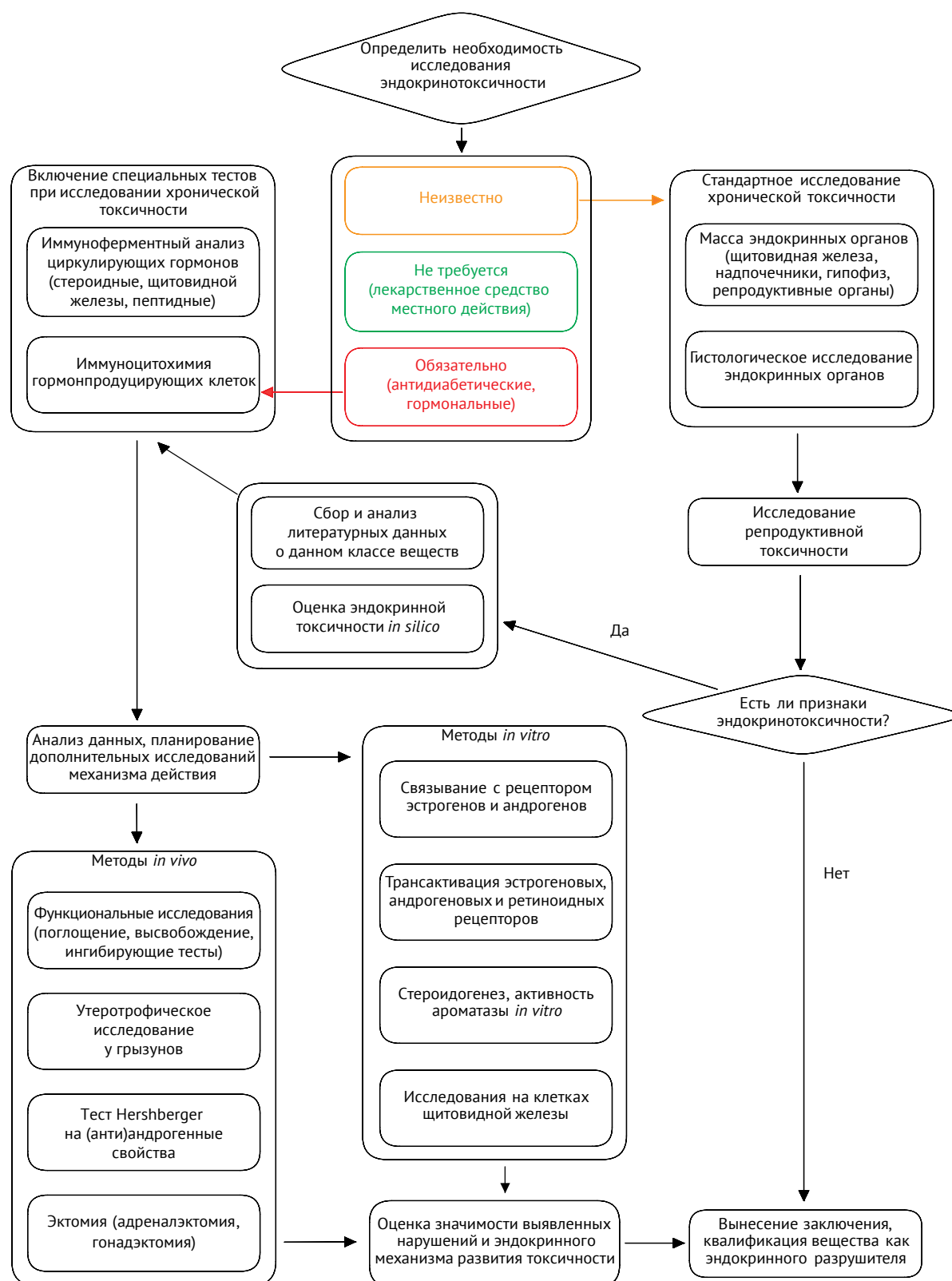


Рисунок подготовлен авторами / This figure is prepared by the authors

Рис. 1. Алгоритм изучения эндокринной токсичности лекарственного препарата в доклинических исследованиях

Fig. 1. Algorithm for studying the endocrine toxicity of a medicinal product in preclinical studies

могут влиять время и метод эвтаназии животного, а также калибровочные кривые набора для измерения гормонов. Для выявления веществ, влияющих на работу щитовидной железы, результаты гистопатологического анализа считаются более достоверными, чем определение уровня гормонов [16, 17].

Эффект соединений с низкой способностью влиять на гормональный баланс может быть обнаружен по нарушениям синхронизации эстрального цикла в различных тканях и, в меньшей степени, по заметным гистопатологическим изменениям в женских половых органах. Анализ гистопатологии яичников (фолликулярные, тека-клетки и гранулярные клетки), матки, шейки матки и влагалища должен включать указание на фазу эстрального цикла (по данным вагинальных мазков).

Результаты гистопатологического исследования, которое имеет достаточно высокую чувствительность и специфичность, часто используют в качестве конечной точки в токсикологических анализах. Однако субъективность и необходимый уровень специализированной

подготовки для интерпретации гистопатологических данных могут сделать результат гистопатологии непредсказуемым. В исследовании [18] оценивалась достоверность результатов гистопатологии в реальных данных, собранных из научной литературы. Результаты показали, что только 54% исследований были признаны заслуживающими доверия, а качество данных, по-видимому, снижалось в течение последних 15 лет. Для повышения уровня анализа гистопатологических данных предложено использовать оценку Климиша [19] и инструмент toxR [20].

Репродуктивная токсичность. Доклинические токсикологические исследования включают изучение репродуктивной токсичности всех новых фармакологических веществ. Исключения могут распространяться на вещества, используемые исключительно для лечения онкологических заболеваний, а также на вещества, жизненно необходимые при состояниях, угрожающих жизни¹⁰.

Обследование репродуктивных органов проводится для оценки состояния репродуктивной функции самцов. Регистрируется сексуальное поведение и вычисляется индекс фертильности

Таблица 2. Критические точки, рекомендуемые для выявления эндокринных разрушителей (подготовлено авторами в соответствии с Руководством OECD TG 407¹¹ с изм.)

Table 2. Critical endpoints recommended for the detection of endocrine disruptors (adapted by the authors from OECD Guideline Test Guideline 407¹¹)

Метод	Обязательные исследования	Необязательные исследования
Масса органа	Семенники	Яичники
	Эпидидимисы	Матка, включая шейку матки
	Надпочечники	Щитовидная железа
	Простата и семенные пузырьки	
Гистопатология	Семенники и яичник	Нет
	Эпидидимисы	
	Простата и семенные пузырьки	
	Матка, включая шейку матки	
	Надпочечники	
	Щитовидная железа	
	Влагалище	
Уровни гормонов в крови	Нет	Трийодтиронин, тироксин
		Тиреотропный гормон

Примечание. OECD – Организация экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development).

¹⁰ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹¹ OECD Test No. 407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>

(соотношение беременных самок и подсаженных самцов). Также целесообразно исследование репродуктивных органов самок, спаривавшихся с самцами, получавшими исследуемое соединение. Индекс сперматогенеза (морфологическое исследование семенников) учитывается наряду со средним количеством нормальных сперматогоний в каждом канальце, относительным количеством канальцев с 12-й стадией мейоза и функциональным состоянием сперматозоидов (таким как движение, относительное количество патологических форм, концентрация). Яичники морфологически исследуются для обнаружения примордиальных фолликулов, фолликулов с одним слоем гранулезных клеток, фолликулов с двумя или более слоями гранулезных клеток, зрелых фолликулов, атретических телец и атретических фолликулов, желтых тел и генеративных форм¹².

Если после проведения стандартного изучения хронической и репродуктивной токсичности тестируемого вещества выявлены признаки возможного неблагоприятного влияния на эндокринную систему, необходимо проведение систематического обзора литературы с целью выявления наиболее полных сведений о наличии эндокринологической токсичности у других веществ того же класса.

В Руководстве OECD № 150 рекомендовано использовать в качестве источников информации следующие общедоступные базы:

- ToxCast (Агентство по охране окружающей среды США, U.S. EPA)¹³;
- Модель прогнозирования ToxCast ER (U.S. EPA)¹⁴;
- Программа скрининга эндокринных разрушителей, EDSP21 (U.S. EPA)¹⁵;
- OECD QSAR toolbox (OECD, Европейское химическое агентство)¹⁶;
- База знаний AOP (OECD)¹⁷;
- ToxRefDB (U.S. EPA)¹⁸.

Информация, содержащаяся в этих базах данных, относится не только к нарушениям EATS, но и к другим видам эндокринной токсичности, а критерии, используемые для рассмотрения химического вещества как эндокринно активного, могут различаться в разных базах данных.

На этом этапе рекомендуется проведение исследований *in silico* для получения вспомогательной информации, указывающей на вероятность наличия того или иного вида эндокринной токсичности. Например, прогнозные данные о вероятном инициирующем молекулярном событии, полученные в исследованиях *in silico*, могут быть использованы при идентификации эндокринных механизмов действия и обосновании наиболее подходящей стратегии тестирования, если требуется получение новых данных [14, 21–23]. Основные группы *in silico* методов описаны в Руководстве OECD № 150.

Дополнительные исследования в зависимости от выявленных токсических эффектов.

Проведение дополнительных исследований согласно Руководству OECD № 150 может потребоваться для более полного понимания механизмов действия химического вещества на эндокринную систему. Исследование должно включать углубленную оценку специфических эффектов, связанных с эндокринной системой, таких как изменения в синтезе, секреции или метаболизме гормонов, а также оценку воздействия на ткани и органы-мишени (например, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, щитовидную железу или репродуктивную функцию).

При отсутствии неблагоприятных эффектов на эндокринную систему при исследовании хронической токсичности можно сделать вывод, что вещество не соответствует критериям ЭР.

При выявлении побочных эффектов их связь с эндокринной системой и эндокринной активностью устанавливают, используя современную научную информацию, а также методы исследований, рекомендованные в согласованных на международном уровне руководствах OECD. В зависимости от вида выявленной эндокринной активности (эстрогенная, андрогенная, тиреоидная, влияние на стероидогенез) следует использовать тесты, представленные в таблице 1. При этом отрицательный результат, полученный в исследованиях *in vitro*, не доказывает отсутствие эндокринной активности *in vivo*. В тестах *in vitro* не учитываются факторы биотрансформации и фармакокинетики.

¹² Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) (OECD TG 443). <https://doi.org/10.1787/9789264304741-34-en>

¹³ U.S. EPA. 2023. Exploring ToxCast Data. <https://www.epa.gov/chemical-research/exploring-toxcast-data>

¹⁴ The ToxCast Estrogen Receptor Agonist Pathway Model. <https://tsar.jrc.ec.europa.eu/test-method/tm2016-08>

¹⁵ Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) in the 21st Century. <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-edsp-21st-century>

¹⁶ QSAR toolbox. <https://qsartoolbox.org/>

¹⁷ AOP knowledge base. <https://aopkb.oecd.org/>

¹⁸ Watford S, Ly Pham L, Wignall J, Shin R, Martin MT, Friedman KP. ToxRefDB version 2.0: Improved utility for predictive and retrospective toxicology analyses. *Reprod Toxicol*. 2019;89:145–58. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.012>

Добавление компонентов, участвующих в биотрансформации соединения (плазма крови, микросомы печени), может частично решить эту проблему, превращая его в активный, менее активный или неактивный метаболит.

Полезным источником информации при проведении дополнительного анализа механизма действия химических веществ на эндокринную систему является база данных о путях реализации токсических эффектов Adverse Outcome Pathways Knowledge Base (AOP-KB)¹⁹, разработанная OECD [24]. В базе данных собрана информация о молекулярных иницирующих событиях (molecular initiating event) и возможных неблагоприятных исходах (adverse outcome), связанных последовательностью ключевых событий (key events), и взаимосвязи между ними (key events relationships).

Таким образом, комплекс мероприятий по оценке эндокринной токсичности можно разделить на несколько этапов.

1 этап: сбор информации. На этом этапе собирается вся доступная релевантная информация, полученная в ходе доклинических исследований, дополнительными экспериментальными и расчетными методами или путем систематического обзора литературы.

2 этап: оценка данных. Имеющаяся информация собирается в виде цепочек доказательств, объединяющих данные как о неблагоприятных эффектах, так и об эндокринной активности. Линии доказательств оцениваются и обобщаются. При наличии признаков эндокринной активности и/или эффектов, не связанных с EATS, можно перейти сразу к этапу 4.

3 этап: анализ данных. Этот этап можно представить в виде дерева решений с различными возможными сценариями. Сценарии определяются наличием опосредованных EATS эффектов и/или свидетельств эндокринной активности исследуемого вещества и указывают на ситуации, когда имеющиеся доказательства либо позволяют сделать вывод о том, что вещество не соответствует критериям ЭР, либо необходимо получение дополнительной информации или проведение дополнительного анализа механизма действия.

4 этап: анализ сведений о механизме действия. Этот этап направлен на то, чтобы установить, существует ли причинно-следственная связь между наблюдаемыми побочными эффектами и действием на эндокринную систему. В зависимости от имеющихся доказательств будут определены направления дальнейшего изучения

эндокринной активности или другого неблагоприятного действия исследуемого вещества.

5 этап: заключение по соответствию критериям ЭР. На этом этапе делается вывод о том, соблюдены ли критерии ЭР и какие ограничения имели выполненные исследования.

Если в результате проведенной оценки установлено, что механизм неблагоприятного действия на организм опосредован влиянием на пути EATS, то вещество признается соответствующим критериям ЭР. Исключением являются случаи, когда имеются доказательства того, что более вероятным объяснением является альтернативный неэндокринный механизм действия.

В литературе можно найти ряд примеров оценки соединений как эндокринных разрушителей в соответствии с критериями ЕС. Например, оценка разрушающих эндокринную систему свойств бисфенола АФ представлена в исследовании [25]. В работах [26, 27] обсуждается эндокринная токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors), которая является аутоиммунной по своей природе и может поражать любые органы, включая щитовидную железу, гипофиз, надпочечники и поджелудочную железу.

Заключение

Изучение воздействия на организм веществ, разрушающих эндокринную систему, является сложной и важной задачей. Следуя рекомендациям OECD, ЕС и FDA по анализу результатов доклинических исследований общей и репродуктивной токсичности, с высокой степенью вероятности возможно выявить эндокринную токсичность лекарственного средства на ранних этапах его создания, а также провести при необходимости дополнительные исследования механизма действия и интегрировать их с уже имеющимися данными.

В работе предложен алгоритм оценки эндокринной токсичности, объединяющий опыт и методологию ведущих национальных и международных исследователей в области выявления ЭР. Представленный подход позволит оптимизировать обнаружение признаков и анализ механизмов неблагоприятного действия на эндокринную систему, сократить объем исследований на животных и в итоге снизить стоимость разработки лекарственного препарата. Полученные результаты можно использовать при разработке эффективных стратегий управления рисками применения лекарственных средств.

¹⁹ AOP knowledge base. <https://aopkb.oecd.org/>

Литература / References

1. Хамидулина ХХ, Дорофеева ЕВ. Эндокринные разрушители (endocrine disruptors). Современное состояние проблемы. *Токсикологический вестник*. 2013;(2):51–4.
Khamidulina HH, Dorofeeva EV. Endocrine disruptors. Present status of the problem. *Toxicological Review*. 2013;(2):51–4 (In Russ.). EDN: [RJLXFT](#)
2. Яглова НВ, Яглов ВВ. Эндокринные дизрапторы новое направление исследований в эндокринологии. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2012;67(3):56–61.
Yaglova NV, Yaglov VV. Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(3):56–61 (In Russ.). EDN: [OXNEXH](#)
3. Евтеева АА, Шеремета МС, Пигарова ЕА. Эндокринные дисрапторы в патогенезе таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, патология репродуктивной системы. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):327–35.
Evtseeva AA, Sheremeta MS, Pigarova EA. Endocrine disruptors in the pathogenesis of socially significant diseases such as diabetes mellitus, malignant neoplasms, cardiovascular diseases, pathology of the reproductive system. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):327–35 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14341/omet12757>
4. Zoeller RT, Bergman Å, Becher G, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, et al. A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health*. 2014;13:118.
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-118>
5. Хамидулина ХХ, Тарасова ЕВ, Замкова ИВ, Дорофеева ЕВ, Арасланов ИН, Аниськова ЮЮ и др. Международные подходы к оценке опасности и классификации эндокринных разрушителей. *Гигиена и санитария*. 2021;100(12):1372–6.
Khamidulina HH, Tarasova EV, Zamkova IV, Dorofeeva EV, Araslanov IN, Aniskova YuYu, et al. International approaches to hazard assessment and classification of endocrine disruptors. *Hygiene and Sanitation*. 2021;100(12):1372–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1372-1376>
6. European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J*. 2018;16(6):e05311.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5311>
7. Barouki R. Endocrine disruptors: revisiting concepts and dogma in toxicology. *C R Biol*. 2017;340(9–10):410–3.
<https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.07.005>
8. Синицына ОО, Рахманин ЮА, Жолдакова ЗИ, Аксенова МГ, Кириллов АВ, Бурд СГ и др. Эпидемиологические, токсикологические и молекулярно-генетические аспекты разрушителей эндокринной системы в проблеме химической безопасности. *Гигиена и санитария*. 2018;97(3):197–203.
Sinitsyna OO, Rakhmanin YuA, Zholdakova ZI, Akse-nova MG, Kirillov AV, Burd SG, et al. Epidemiological, toxicological and molecular-genetic aspects of endocrine disrupting chemicals in the chemical safety problem. *Hygiene and Sanitation*. 2018;97(3):197–203 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-3-197-203>
9. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей. *Токсикологический вестник*. 2023;31(2):135–8.
Assessment and classification of the danger of endocrine disruptors. *Toxicological Review*. 2023;31(2):135–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-2-135-138>
10. Gore AC, Krishnan K, Reilly MP. Endocrine-disrupting chemicals: effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Horm Behav*. 2019;111:7–22.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.006>
11. Munn S, Heindel J. Assessing the risk of exposures to endocrine disrupting chemicals. *Chemosphere*. 2013;93(6):845–6.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.007>
12. Printemps N, Le Magueresse-Battistoni B, Mhaouty-Kodja S, Viguié C, Michel C. How to differentiate general toxicity-related endocrine effects from endocrine disruption: systematic review of carbon disulfide data. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3153.
<https://doi.org/10.3390/ijms23063153>
13. Friedman K, Papineni S, Marty MS, Yi KD, Goetz AK, Rasoulpour RJ, et al. A predictive data-driven framework for endocrine prioritization: a triazole fungicide case study. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(9):785–833.
<https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1193722>
14. Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Giuliani A, Tchermenskaia O. Endocrine disruptors: data-based survey of in vivo tests, predictive models and the adverse outcome pathway. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;86:18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.013>
15. Крышень КЛ, Фаустова НМ, Макарова МН, Макаров ВГ. Эндокринные нарушения при применении лекарственных средств: подходы к доклинической оценке безопасности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(1):27–41.
Kryshen KL, Faustova NM, Makarova MN, Makarov VG. Endocrine disorders associated with medicinal products: approaches to preclinical safety assessment. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1):27–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-401>
16. Stanislaus D, Andersson H, Chapin R, Creasy D, Ferguson D, Gilbert M, et al. Society of toxicologic

- pathology position paper: review series: assessment of circulating hormones in nonclinical toxicity studies: general concepts and considerations. *Toxicol Pathol.* 2012;40(6):943–50.
<https://doi.org/10.1177/0192623312444622>
17. Akane H, Toyoda T, Mizuta Y, Cho YM, Ide T, Kosaka T, et al. Histopathological and immunohistochemical evaluation for detecting changes in blood hormone levels caused by endocrine disruptors in a 28-day repeated-dose study in rats. *J Appl Toxicol.* 2022;42(10):1603–17.
<https://doi.org/10.1002/jat.4327>
 18. Wolf JC, Maack G. Evaluating the credibility of histopathology data in environmental endocrine toxicity studies. *Environ Toxicol Chem.* 2017;36(3):601–11.
<https://doi.org/10.1002/etc.3695>
 19. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1997;25(1):1–5.
<https://doi.org/10.1006/rtph.1996.1076>
 20. Schneider K, Schwarz M, Burkholder I, Kopp-Schneider A, Edler L, Kinsner-Ovaskainen A, et al. “ToxRTool”, a new tool to assess the reliability of toxicological data. *Toxicol Lett.* 2009;189(2):138–44.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.013>
 21. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA J.* 2013;11(3):3132.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3132>
 22. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. Alternative methods for regulatory toxicology: a state-of-the-art review. LU: Publications Office; 2014.
<https://doi.org/10.2788/11111>
 23. European Commission. Joint Research Centre. Institute for Health and Consumer Protection. Review of QSAR models and software tools for predicting developmental and reproductive toxicity. LU: Publications Office; 2010.
<https://doi.org/10.2788/9628>
 24. Wittwehr C, Munn S, Landesmann B, Whelan M. Adverse Outcome Pathways Knowledge Base (AOP-KB). *Toxicol Lett.* 2015;238(2):S309.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.08.884>
 25. Escrivá L, Hanberg A, Zilliacus J, Beronius A. Assessment of the endocrine disrupting properties of Bisphenol AF according to the EU criteria and ECHA/EFSA guidance. *EFSA J.* 2019;17(Suppl 2):e170914.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.e170914>
 26. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):389–99.
<https://doi.org/10.1038/s41574-021-00484-3>
 27. Bai X, Lin X, Zheng K, Chen X, Wu X, Huang Y, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Endocrine.* 2020;69(3):670–81.
<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02355-9>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Бабков Денис Александрович, канд. хим. наук
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>
dababkov@volgmed.ru

Поступила 06.06.2023

После доработки 07.08.2023

Принята к публикации 30.08.2023

Denis A. Babkov, Cand. Sci. (Chim.)
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>
dababkov@volgmed.ru

Received 6 June 2023

Revised 7 August 2023

Accepted 30 August 2023