

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20 червня 2025 року № 992

Методичні вказівки
щодо визначення небезпечності хімічних речовин за критерієм
ендокринних порушень

I. Загальні положення

1. Ці Методичні вказівки розроблено з метою надання рекомендацій щодо визначення небезпечності хімічних речовин за критерієм ендокринних порушень, оцінки їх негативного впливу на ендокринну систему людей, тварин та їх класифікації.

Ці Методичні вказівки розроблено з урахуванням міжнародних інформаційних джерел Європейського хімічного агентства (ЕЧА), Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO), Програми ООН з навколишнього середовища (UNEP), Агентства з охорони навколишнього середовища США (EPA), які містять вичерпну інформацію щодо ендокринних руйнівників.

2. Ці Методичні вказівки рекомендовано для фахівців державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», центрів контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України відповідної адміністративно-територіальної одиниці, закладів охорони здоров'я, науково-дослідних організацій/установ, які можуть використовувати їх в процесі досліджень хімічних речовин, що порушують роботу ендокринної системи.

3. У цих Методичних вказівках терміни вживаються у такому значенні:

ендокринна система – система залоз внутрішньої секреції, яка у взаємодії з іншими системами організму людини й тварин (далі – інтактний організм) здійснює регуляцію його життєво важливих функцій, обмін та передачу інформації різним органам за допомогою гормонів, такими як репродукція, імунітет, метаболізм, поведінка тощо;

ендокринно-активні речовини – сполуки, які можуть взаємодіяти з ендокринною системою та покращувати або порушувати її роботу;

ендокринний руйнівник (дизраптор) (далі – ЕД) – екзогенна речовина або суміш, яка змінює функцію (функції) ендокринної системи та, як наслідок, спричиняє несприятливі наслідки для здоров'я в інтактному організмі, або у його потомства, або (суб)популяціях;

хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи – сполуки в навколишньому середовищі, продуктах харчування та споживчих товарах, які можуть порушити гормональний баланс у людей і тварин та призвести до негативних наслідків для їх здоров'я.

Інші терміни у цих Методичних вказівках вживаються у значеннях, наведених у законах України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про систему громадського здоров'я», «Про забезпечення хімічної безпеки та управління хімічною продукцією» на інших нормативно-правових актах.

II. Вплив хімічних речовин на ендокринну систему

1. У здоровому інтактному організмі, ендокринна система природним чином адаптується до гормональної стимуляції. В організм щодня надходять ендокринно-активні речовини, що взаємодіють з ендокринною системою (кава, соя тощо), але вона самостійно підтримує здоровий баланс гормонів. Сполуки, що є ЕД, чинять на ендокринну систему такий вплив, з яким її адаптивні можливості з часом не справляються, що призводить до порушень в роботі усіх органів та негативно впливає на здоров'я людей та тварин.

2. Основні докази того, що вплив хімічних речовин може призвести до порушення ендокринної функції, походять від змін, які спостерігаються в ряді видів дикої природи. Вважається, що ЕД є відповідальними за очевидне збільшення захворювань і розладів ендокринної системи протягом останніх десятиліть. Ідентифікація хімічних речовин з потенціалом ендокринних руйнівників, які вимагають регулятивних дій серед усіх хімічних речовин, що використовуються, залишається серйозною проблемою.

3. Гормональна система за принципом дії однакова у всіх видів хребетних з невеликими варіаціями. Таким чином, вплив на ендокринну систему одного

виду хребетних є прогностичним для ендокринних порушень інших видів хребетних, якщо відповідні наукові докази чітко не демонструють протилежне.

4. Однією з характеристик речовин, що руйнують ендокринну функцію, є саме ендокринний механізм їх дії. Існує кілька ендокринних механізмів дії. Організми, що належать до різних таксономічних типів, біологічно відрізняються за основними ознаками, що включають і різні ендокринні механізми дії, тому певний ендокринний механізм дії, що стосується конкретного типу, може бути біологічно неправдоподібним для організмів іншого типу.

5. До джерел забруднення навколишнього середовища ЕД відносяться підприємства хімічної та нафтохімічної промисловості, металургійні заводи та заводи з очистки нафти, виробництва паперу, кераміки, взуттєві фабрики, меблеві фабрики, фарбувальні підприємства, сміттєспалювальні підприємства, а також полігони та сміттєзвалища тощо. Ці сполуки забруднюють повітряне середовище, ґрунт, поверхневі водоймища та ґрунтові води, накопичуються в організмах рослин та тварин, а також людей. В інтактний організм ЕД можуть надходити через вдихання забрудненого повітря, шлунково-кишковий тракт із забрудненими питною водою та харчовими продуктами, а також через шкіру.

6. Беручи до уваги ризик впливу на функцію ендокринної системи, пов'язаний з наявністю у навколишньому середовищі ЕД та інших ендокринно-активних речовин, рекомендовано використовувати таку класифікацію ЕД з їх ключовими характеристиками (далі – КХ), як основу для визначення ризику пов'язаного з ЕД:

1) бісфенол А (БФА) – присутній у пластмасі (включаючи медичні та спортивні товари), епоксидних смолах, покриттях банок для їжі та напоїв, стоматологічних матеріалах, фарбах, папері;

2) дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ і його метаболіти (ДДД)) – інсектицид, що повсюдно використовується для захисту від комарів, які переносять, серед іншого, малярію (після укусу в організмі людини часто виявляються ДДТ і ДДД);

3) фталати – сполуки, що здебільшого використовуються при виробництві продуктів з полівінілхлориду та косметичних засобів;

4) метоксіоцтова кислота — використовується у виробництві напівпровідників та фарб;

5) перхлорати – використовуються у виробництві ракетного палива, сірників, феєрверків та відбілювачів;

6) поліхлоровані дифеніли – колись використовувалися при ізоляції та герметизації, в даний час присутні в харчових продуктах;

7) діетилстильбестрол.

7. На основі механізму дії ЕД розрізняють десять груп ключових КХ:

- КХ1 — стимулюють рецептори гормонів;
- КХ2 — мають антагоністичну дію щодо гормональних рецепторів;
- КХ3 — змінюють експресію гормональних рецепторів;
- КХ4 — змінюють передачу сигналу в клітинах-мішенях гормонів;
- КХ5 — викликають епігенетичні модифікації в клітинах, які продукують гормони або реагують на них;
- КХ6 — змінюють синтез гормонів;
- КХ7 — змінюють транспорт гормонів через клітинні мембрани;
- КХ8 — змінюють розподіл гормонів або концентрацію циркулюючих гормонів;
- КХ9 — змінюють метаболізм гормонів або порушують їх елімінацію;
- КХ10 — змінюють поведінку клітин, що продукують гормони або реагують на них (атрофія, гіпертрофія, гіперплазія, диференціація, міграція, проліферація, апоптоз).

Наведений вище список показує, що ЕД є серйозною проблемою для здоров'я, оскільки їх дія охоплює практично всі стадії синтезу і дії гормонів.

За своєю дією БФА, який є найкраще вивченим ЕД, можна зарахувати до всіх перерахованих КХ, окрім КХ9, а діетилстильбестрол – до всіх КХ, окрім КХ7.

III. Класифікація хімічних речовин за критерієм ендокринних порушень

1. Всі хімічні речовини за впливом на ендокринну систему рекомендовано поділяти на 4 класи:

1) I – ендокринні руйнівники – речовини, які взаємодіють з ендокринною системою і викликають негативний вплив, поділяються на два підкласи:

- IA – відомі ЕД (або ЕД з доведеною дією);
- IB – імовірний ЕД (передбачувана ЕД дія).

2) II – можливі ЕД (підозра на ЕД дію) – речовини, для яких відсутні докази ЕД дії. Необхідне подальше тестування, щоб визначити, чи є речовина ЕД чи ні.

3) III – ендокринно-активні речовини – речовини, які взаємодіють з ендокринною системою, але не викликають негативного впливу.

4) IV – ендокринно-нейтральні речовини – речовини, які не взаємодіють з ендокринною системою.

2. Речовини рекомендовано відносити до класу I, якщо відомо або припускається, що вони спричиняють ендокринно-опосередковані несприятливі ефекти у людей, або значущі для популяції ендокринно-опосередковані несприятливі ефекти у тварин, або коли є підтверджені докази в експериментальних дослідженнях (*in vivo*), що є серйозне припущення, що речовина має здатність спричиняти ендокринно-опосередковані несприятливі ефекти у людей або ендокринно-опосередковані популяційно-опосередковані несприятливі ефекти на види тварин, що живуть у навколишньому середовищі.

Основними характеристиками даних речовин є:

сполука проявляє несприятливий ефект в інтактному організмі або його потомстві, який проявляється зміною в морфології, рості, розвитку, розмноженні або тривалості життя організму, системи або (суб)популяції, що призводить до порушення функціональної здатності, порушення здатності компенсувати додатковий стрес або збільшення сприйнятливості до інших впливів;

має ендокринний спосіб дії, тобто змінює функцію (функції) ендокринної системи;

існує біологічно достовірний зв'язок між ендокринною активністю речовини та несприятливим ефектом.

Речовини рекомендовано відносити до підкласу IA, якщо для даних сполук є підтверджуючі дані епідеміологічних досліджень, звіти про випадки або результати натурних досліджень, можливо, доповненими іншою інформацією.

Речовини рекомендовано відносити до підкласу IB, якщо для цих сполук є підтверджуючі дані експериментальних досліджень *in vivo* (наприклад, експериментальні дослідження на тваринах), можливо, доповненими іншою інформацією.

3. Речовини рекомендовано відносити до класу II, при наявності даних пов'язаних з такими речовинами, що свідчать про порушення в роботі ендокринної системи, або якщо є певні докази опосередкованих ендокринних несприятливих ефектів, тобто з ендокринним механізмом дії, однак докази недостатньо переконливі для віднесення речовини до класу I.

Якщо недоліки в дослідженні (або дослідженнях) або в демонстрації біологічно вірогідного зв'язку роблять якість доказів менш переконливою, клас II може бути більш прийнятною класифікацією.

4. Речовини рекомендовано відносити до класу III, якщо вони проявили ендокринну активність *in vitro*, але не віднесені до класу I чи II.

5. Речовини рекомендовано відносити до класу IV, якщо відсутні будь-які докази їх впливу на ендокринну систему або є результати досліджень, що показують відсутність такого впливу.

IV. Критерії віднесення хімічних речовин до ендокринних руйнівників (дизрапторів)

1. До основних ознак ЕД рекомендовано відносити:
наявність негативного ефекту для інтактного організму;
ендокринний спосіб дії;
наявність причинно-наслідкового зв'язку;
достатній потенціал (сила) впливу;
вираженість (інтенсивність) дії;
основний ефект або найбільш чутлива система;
необоротність дії;
конкретність дії.

2. Речовину рекомендується вважати такою, що має властивості руйнування ендокринної системи, якщо вона може спричинити несприятливі наслідки для людей, якщо вона відповідає всім наведеним нижче критеріям, і якщо немає доказів того, що виявлені побічні ефекти не можуть бути реалізовані в організмі людини (або інших інтактних організмах):

1) проявляє несприятливий ефект в інтактному організмі або його потомства у вигляді зміни в морфології, росту, розвитку, розмноженні або тривалості життя організму, системи або (суб)популяції, що призводить до порушення функціональної здатності, порушення здатності компенсувати додатковий стрес або збільшення сприйнятливості до інших впливів;

2) має ендокринний механізм дії, тобто змінює функцію(ї) ендокринної системи.

Побічний ефект є наслідком ендокринного механізму дії.

3. Рекомендується ідентифікувати речовини як такі, що мають властивості руйнувати ендокринну систему та можуть спричинити несприятливий вплив на людину, та можуть ґрунтуватися на таких даних:

1) усі наявні відповідні наукові дані (дослідження *in vivo* або належним чином валідовані альтернативні тестові системи, що передбачають несприятливий вплив на людей або тварин; а також дослідження *in vivo*, *in vitro* або, якщо це можливо, *in silico*, що інформують про ендокринні механізми дії);

2) наукові дані, отримані відповідно до міжнародно узгоджених протоколів досліджень, інші наукові дані, відібрані із застосуванням методології систематичного огляду;

3) оцінка наявних відповідних наукових даних на основі підходу вагомості доказів, щоб встановити, чи виконано критерії, викладені в пункті 2 цього

розділу; при застосуванні визначення вагомості доказів оцінка наукових доказів повинна, зокрема, рекомендується враховувати всі наступні фактори:

як позитивні, так і негативні результати;

він має ендокринний механізм дії, тобто змінює функцію(ї) ендокринної системи;

актуальність дизайну дослідження для оцінки побічних ефектів та ендокринного механізму дії;

якість та узгодженість даних, враховуючи характер та узгодженість результатів у межах та між дослідженнями подібного дизайну та серед різних видів;

дослідження шляху впливу, токсикокінетики та метаболізму;

концепція граничної дози та міжнародні рекомендації щодо максимальних рекомендованих доз і оцінки впливу надмірної токсичності, що може призвести до змішування;

використовуючи підхід вагомості доказів, зв'язок між несприятливим(и) ефектом(ами) та ендокринним механізмом дії має бути встановлений на основі біологічної правдоподібності, яка має бути визначена з урахуванням сучасних наукових знань та з урахуванням міжнародно узгоджених рекомендацій;

Негативні ефекти, що є неспецифічними вторинними наслідками інших токсичних ефектів, не рекомендується враховувати для ідентифікації речовини як ЕД.

4. Кожен критерій речовини, що має властивості руйнування ендокринної системи, зазначені у пункті 2 цього розділу, рекомендовано оцінювати в балах:

0 – слабкий;

1 – помірний;

2 – сильний;

- – відсутній.

5. Основними підходами при оцінці рекомендованих у пункті 3 цього розділу даних є:

усю наявну інформацію, яка стосується ендокрин-опосередкованих ефектів, тобто визначення несприятливих ефектів, механізму дії та біологічно достовірного зв'язку, рекомендовано розглядати разом у загальному механізмі дії, із використанням експертної оцінки всіх результатів;

релевантність даних, отриманих в дослідках на тваринах, для людей рекомендовано прийняти за замовчуванням, якщо відповідні наукові дані чітко не демонструють нерелевантність;

одне дослідження з позитивним результатом, проведене відповідно до наукових принципів і зі статистично або біологічно значущими позитивними результатами, може виправдати віднесення сполуки до того чи іншого класу;

рекомендовано завжди брати до уваги наукові аспекти, пов'язані з оцінкою ендокринних порушень. Наприклад: ефекти низької дози, немонотонність, відсутність порогів, нечутливі методи тестування, і комбіновані ефекти.

V. Підходи до оцінки критеріїв та віднесення сполуки до певного класу

1. Всі хімічні речовини за впливом на ендокринну систему рекомендовано поділяти на 4 класи за загальним рівнем доказів опосередкованих ендокринною системою несприятливих ефектів.

2. Загальний рівень доказів опосередкованих ендокринною системою несприятливих ефектів (Клас I) рекомендується оцінити як принаймні помірний (мінімум 1 бал) для трьох елементів:

- 1) наявності несприятливого ефекту;
- 2) ендокринного способу дії (*in vitro* або *in vivo*);
- 3) біологічно достовірного зв'язку.

Проте, якщо загальні докази як несприятливих ефектів, так і способу дії ЕД є переконливими, тоді докази достовірності зв'язку за замовчуванням вважаються принаймні помірними, якщо немає чітких доказів відсутності такого зв'язку.

Крім того, у тих випадках, коли є переконливі докази ендокринного механізму дії *in vivo* та слабкі докази побічних ефектів, і науково доведено, що цей ендокринний механізм дії спричиняє несприятливі ефекти на ендокринну систему, речовина може бути ідентифікована як ЕД Класу I.

3. Загальний рівень доказів опосередкованих ендокринною системою несприятливих ефектів (Клас II) рекомендується оцінити як принаймні помірний (мінімум 1 бал) для одного з критеріїв:

- 1) наявності несприятливого ефекту;
- 2) ендокринного способу дії (*in vitro* або *in vivo*);
- 3) біологічно достовірного зв'язку.

Якщо, наприклад, існують суттєві дані щодо несприятливих ефектів для ендокринної системи, але є певні обмеження в дослідженні (або дослідженнях), або якщо дослідження, що демонструють ендокринний механізм дії або біологічно достовірний зв'язок, роблять якість доказів менш переконливою, тоді речовину рекомендується класифікувати лише як можливий ЕД.

Якщо рівень доказів є слабким для всіх елементів, тоді рекомендовано зібрати додаткову інформацію та/або провести додаткові дослідження, перш ніж

речовину оцінити відповідно до критеріїв за ознаками ЕД і на їх основі зробити висновок щодо класифікації ЕД.

У випадках, коли оцінка властивостей сполуки показала, що рівень доказів є слабким для всіх елементів, але якщо є інформація про ЕД властивості сполук з аналогічної хімічною структурою (сполуки того ж хімічного класу зі схожою хімічною будовою є доведеними ЕД), а також є дані, що демонструють біодоступність речовини для плода, сполуку рекомендується віднести до Класу II.

4. Для класифікації та віднесення речовини до Класу III за ендокринною активністю, рекомендовано мати принаймні помірні докази для демонстрації ендокринної активності *in vitro* принаймні в одному з тестів *in vitro*, проведених відповідно до міжнародно узгоджених протоколів досліджень.

5. Для класифікації та віднесення речовини до Класу IV за ендокринною активністю, рекомендовано мати наявні докази відсутності ендокринної активності у сполуки, тобто наявні дані досліджень, проведених згідно релевантних міжнародно узгоджених протоколів досліджень, які демонструють відсутність ендокринного механізму дії або достовірні докази відсутності реалізації ендокринного механізму дії в організмі людини (при виявленні ендокринних ефектів в дослідях на тваринах).

Необхідне подальше дослідження – якщо рівень доказів слабкий для всіх елементів, тоді неможливо оцінити речовину відповідно до критеріїв без додаткової інформації/дослідження.

6. Для експертної оцінки та аналізу даних з визначенням наявності та вираженості критеріїв для віднесення сполук до певного класу речовин, що впливають на ендокринну систему, рекомендовано використовувати тести, які наведені у додатку до цих Методичних вказівок.

**Директор Департаменту
громадського здоров'я**

Тетяна СКАПА