

Читать  
онлайн  
Read  
onlineШур П.З.<sup>1</sup>, Зайцева Н.В.<sup>1</sup>, Хасанова А.А.<sup>1</sup>, Четверкина К.В.<sup>1,2</sup>, Костарев В.Г.<sup>3</sup>

## Совершенствование количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия;

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, Пермь, Россия;

<sup>3</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, 614016, Пермь, Россия

**Введение.** Одной из проблем при оценке риска для здоровья населения в условиях химического загрязнения атмосферного воздуха является недостаточно полный учёт критических органов и систем в условиях высоких уровней ингаляционной экспозиции. В связи с этим необходимо предложить методические подходы, которые позволяли бы при пересмотре референтных концентраций дополнять их критериями негативного воздействия на органы и системы, для которых вероятно формирование риска, обусловленного экспозицией химических веществ на уровне выше референтной концентрации.

**Материалы и методы.** Системный обзор более 110 релевантных источников научной литературы и нормативно-методических документов с применением методологии оценки риска для здоровья при апробации полученных результатов.

**Результаты.** Предложен алгоритм установления системы количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хронической ингаляционной экспозиции химического вещества. Результаты апробации алгоритма на примере сероводорода позволили уточнить перечень критических органов, включив в него нервную систему. Дополнительно установлено, что при концентрации, превышающей 0,07 мг/м<sup>3</sup>, сероводород оказывает влияние на формирование нарушений процессов развития у плода.

**Ограничения исследования.** Разработанные подходы могут быть использованы исключительно для задач оценки неканцерогенного риска для здоровья населения.

**Заключение.** Предложенные подходы к совершенствованию количественной оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества позволили получить систему критериев, применение которых при апробации способствовало уточнению формируемых уровней риска для органов и систем, в том числе в условиях экспозиции, превышающей референтный уровень.

**Ключевые слова:** оценка риска; референтная концентрация; количественные критерии; неканцерогенный риск; параметры для оценки риска; сероводород

**Соблюдение этических стандартов.** Для проведения данного исследования не требовалось заключение комитета по биомедицинской этике, так как оно было выполнено на базе анализа общедоступных данных.

**Для цитирования:** Шур П.З., Зайцева Н.В., Хасанова А.А., Четверкина К.В., Костарев В.Г. Совершенствование количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(11): 1412–1418. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1412-1418> <https://elibrary.ru/bdelqj>

**Для корреспонденции:** Хасанова Анна Алексеевна, науч. сотр. отд. анализа риска для здоровья ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Россия, 614045, Пермь. E-mail: [KhasanovaAA@inbox.ru](mailto:KhasanovaAA@inbox.ru)

**Участие авторов:** Шур П.З., Зайцева Н.В., Костарев В.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Хасанова А.А., Четверкина К.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 06.09.2022/ Принята: 03.10.2022 / Опубликовано: 30.11.2022

Pavel Z. Shur<sup>1</sup>, Nina V. Zaitseva<sup>1</sup>, Anna A. Khasanova<sup>1</sup>, Kristina V. Chetverkina<sup>1,2</sup>, Vitaly G. Kostarev<sup>3</sup>

## Improvement of quantitative indicators for assessing non-carcinogenic health risks under chronic inhalation exposure to a chemical

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, 614045, Russian Federation;

<sup>3</sup>Federal Service for Surveillance over Consumer Rights protection and Human Well-being, Perm, 614016, Russian Federation

**Introduction.** Critical organs and systems are not always properly accounted for high levels of inhalation exposure. This is a significant issue in assessing public health risks caused by exposure to chemical pollution in ambient air. Given that, it is necessary to develop methodical approaches that would make it possible to add indicators of negative effects on critical organs and systems when reference concentrations to be revised. These critical organs and systems are susceptible to risks caused by exposure to chemicals in concentrations higher than reference ones.

**Materials and methods.** We performed a systemic review of more than 110 relevant literature sources and regulatory and methodical documents and applied the methodology for health risk assessment to test the obtained results.

**Results.** We suggested an algorithm for creating a system of quantitative indicators that can be used to assess non-carcinogenic health risks under chronic inhalation exposure to a chemical. We tested it to assess risks associated with exposure to hydrogen sulphide and this allowed creating the more precise list of critical organs by

Original article

including the nervous system into it. In addition, we established that when a concentration of hydrogen sulphide exceeded  $0.07 \text{ mg/m}^3$ , this chemical contributed to disorders of fetal development.

**Limitations.** These developed approaches can be applied exclusively to assess non-carcinogenic risks for public health.

**Conclusion.** We suggested approaches to improving quantitative indicators for assessing public health risks under chronic inhalation exposure to a chemical. These approaches allowed creating a system of indicators. The use of these indicators facilitated the more precise assessment of occurring risks for organs and systems including those caused by exposure to chemical concentrations being higher than the reference level.

**Keywords:** risk assessment; reference concentration; quantitative indicators; non-carcinogenic risk; parameters for risk assessment; hydrogen sulphide

**Compliance with ethical standards:** this study did not require an ethics committee opinion as it was based on an analysis of publicly available data.

**For citation:** Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khasanova A.A., Chetverkina K.V., Kostarev V.G. Further improvement of quantitative indicators for assessing non-carcinogenic health risks under chronic inhalation exposure to a chemical. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2022; 101(11): 1412-1418. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-11-1412-1418> <https://elibrary.ru/bdelqn> (In Russian)

**For correspondence:** Anna A. Khasanova, researcher of health risk analysis department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: KhasanovaAA@inbox.ru

#### Information about authors:

Shur P.Z., <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105> Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>  
Khasanova A.A., <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358> Chetverkina K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1548-228X>  
Kostarev V.G., <https://orcid.org/0000-0001-5135-8385>

**Contribution:** Shur P.Z., Zaitseva N.V., Kostarev V.G. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article; Khasanova A.A., Chetverkina K.V. — concept and design of the study, collection, and processing of material, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: September 6, 2022 / Accepted: October 3, 2022 / Published: November 30, 2022

## Введение

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу»<sup>1</sup> одной из основных задач политики государства в области осуществления мониторинга химических рисков является «...научное, информационно-аналитическое и методическое обеспечение оценки рисков для населения и окружающей среды...». Методология оценки риска для здоровья населения является одной из основ при установлении наиболее эффективных мер минимизации негативных последствий использования химических веществ [1, 2]. Одним из ключевых показателей оценки риска, в соответствии с Р 2.1.10.1920–04<sup>2</sup>, являются референтные концентрации (RfC), в том числе для условий хронического ингаляционного поступления химических веществ. В качестве их значений используются количественные критерии, установленные и используемые для оценки риска международными организациями на момент утверждения Руководства Р 2.1.10.1920–04 в 2004 г. В зарубежной практике величины RfC регулярно пересматриваются и обновляются на основании результатов публикуемых в ведущих наукометрических базах данных научных исследований, в которых установлены обновлённые зависимости «концентрация/доза – ответ», новые критические эффекты, обновлённые пороговые величины для ранее установленных эффектов и др. [3–6]. В связи с этим важным направлением развития методологии оценки риска являются актуализация и дальнейшее совершенствование количественных критериев, используемых в Российской Федерации при оценке рисков для здоровья населения [7]. Для этого необходимо разработать отечественные методические подходы, которые будут гармонизированы с международным опытом.

В рамках действующего Руководства Р 2.1.10.1920–04 для некоторых веществ (бензол, диоксины, кадмий, мышьяк,

свинец, фенол и др.) представлены широкие перечни критических органов и систем; для некоторых – один критический орган (система органов) (алюминий, ванадий, кобальт, озон, магний оксид и др.); а в ряде случаев (для молибдена, олова, бутилбензола, водорода брома, гептана, дибромметана, дихлорбензола, железа оксида, метана и др.) они не указаны.

Использование расширенных перечней критических органов и систем, соответствующих референтной концентрации, в процессе расчёта индексов опасности при проведении оценки риска, связанного с комбинированным воздействием химических веществ, может приводить к переоценке его уровней. Это связано с тем, что в перечне референтных концентраций в качестве ассоциированных с ними органов и систем указываются те, действие на которые зафиксировано на уровне, близком к референтному, без выделения недействующих уровней по отношению к каждому органу или системе [8]. При этом при воздействии химических веществ в концентрациях, превышающих референтные, возможно влияние на другие органы.

Так, например, по данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry, США), кадмий при ингаляционном поступлении в течение длительного времени в концентрации  $0,0001 \text{ mg/m}^3$  и выше оказывает влияние на почки, а в концентрации  $0,025 \text{ mg/m}^3$  – на органы дыхания [4]. При этом в Руководстве Р 2.1.10.1920–04 данные органы и системы указаны как критические для референтной концентрации. То же касается мышьяка, который при хроническом ингаляционном поступлении оказывает влияние на нервную систему (при концентрации  $0,31 \text{ mg/m}^3$  и более), сердечно-сосудистую систему (при концентрации  $0,36 \text{ mg/m}^3$  и более), органы дыхания (при концентрации  $0,61 \text{ mg/m}^3$  и более) [9]. Эти органы и системы органов также указаны в качестве критических для референтной концентрации. Вместе с этим в рамках Руководства Р 2.1.10.1920–04 для данных химических веществ представлены более широкие списки критических органов и систем, влияние на которые в соответствии с обновлёнными данными эпидемиологических и токсикологических исследований не всегда могут рассматриваться как критические. В то же время использование при оценке неканцерогенного риска для здоровья населения только одного критического органа (системы органов) может приводить к недооценке формируемых уровней риска в связи с тем, что в практической деятельности при проведении проце-

<sup>1</sup> Указ Президента Российской Федерации «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» от 11 марта 2019 г. № 97. Доступно: <https://docs.cntd.ru/document/553849979?marker=6540IN>

<sup>2</sup> Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

дуры оценки риска, обусловленного влиянием загрязнения атмосферного воздуха, достаточно часто встречаются превышения коэффициентов опасности, достигающие 10 и более раз [10–12]. При таких превышениях вероятно формирование рисков для более широкого перечня органов и систем, нежели те, что указаны в качестве критических в Руководстве Р 2.1.10.1920–04. Например, анализ научной литературы свидетельствует, что алюминий (по результатам экспериментальных исследований на крысах) при хроническом ингаляционном поступлении в концентрации 0,65 мг/м<sup>3</sup> и более оказывает влияние на органы дыхания, а при увеличении воздействующей концентрации до 5,4 мг/м<sup>3</sup> в патологический процесс вовлекается система крови [13]. Кобальт при хроническом ингаляционном поступлении в условиях профессиональной экспозиции в концентрации 0,0175 мг/м<sup>3</sup> и более оказывает влияние на органы дыхания, при увеличении экспозиции до 0,05 мг/м<sup>3</sup> и более в патологический процесс вовлекается эндокринная система, а при 0,125 мг/м<sup>3</sup> и более – система крови [14]. Аналогичные результаты, вероятно, справедливы и для других химических веществ.

Исходя из вышеизложенного необходима разработка дифференцированной системы количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья населения, включающей в себя референтную концентрацию и обеспечивающей безопасность, то есть отсутствие недопустимого (неприемлемого) риска для жизни и здоровья человека в течение всей жизни, и дополнительные количественные критерии его воздействия (дополнительные референтные концентрации) на отдельные органы и системы, которые могут быть использованы в качестве дополнительных параметров при проведении оценки риска и позволяющие оценить вероятность формирования риска в отношении других органов и систем организма (не относящихся к критическим) в тех условиях, когда экспозиция превышает референтную концентрацию. Применение данного подхода позволит более адекватно проводить планирование углублённых исследований для обеспечения доказательной базы реализации рисков, оценки тяжести последствий и обеспечения профилактических и компенсационных мероприятий для населения.

В связи с этим целесообразно разработать усовершенствованные методические подходы, которые позволили бы на практике осуществить формирование обновлённой в соответствии с современными токсикологическими и эпидемиологическими данными системы количественных критериев оценки риска для здоровья, учитывающих как эффекты, которые возникают на уровне пороговых концентраций, так и эффекты, возникающие в условиях более высокой экспозиции химических веществ.

*Цель исследования* – совершенствование количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества для уточнения результатов оценки риска и дальнейшего планирования мероприятий по снижению формируемых уровней риска.

## Материалы и методы

Методические подходы к разработке системы количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества подготовлены на основе системного обзора и анализа существующих в международной практике подходов к установлению референтных концентраций, используемых Агентством по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ATSDR), Агентством по охране окружающей среды США (US EPA) и Калифорнийским агентством по охране окружающей среды (CalEPA).

На этапах формирования базы данных, оценки их достоверности, а также для расчёта RfC и дополнительных количественных критериев использованы подходы, применяе-

мые при разработке референтных концентраций Агентством по охране окружающей среды США (US EPA) [8, 15]. Расчёт как RfC, так и дополнительных количественных критериев осуществляли в соответствии с формулой 1:

$$RfC = \frac{\text{величина отправной точки (мг/м}^3\text{)}}{\text{величина суммарного фактора неопределённости}} \quad (1)$$

Установление факторов неопределённости осуществляли на основе подходов Международной программы по химической безопасности (IPCS) Всемирной организации здравоохранения [16, 17]<sup>3</sup>.

Апробация предлагаемых методических подходов проведена на примере сероводорода. Для разработки системы количественных критериев проведён анализ более 110 релевантных источников научной литературы, рецензируемых в ведущих наукометрических базах данных, о влиянии сероводорода на различные органы и системы. Апробацию применения разработанной системы количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья населения проводили в соответствии с Р 2.1.10.1920–04.

## Результаты

По результатам проведённого исследования выделены этапы установления системы количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья, включающие в себя:

- выделение ключевых исследований о влиянии химического вещества на различные органы и системы на базе анализа актуальной научной литературы;
- установление на основе отобранных ключевых исследований отправных точек и факторов неопределённости для обоснования количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья;
- обоснование референтной концентрации (RfC) и соответствующих критических органов и систем организма с использованием установленных отправных точек и факторов неопределённости;
- установление дополнительных количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья с учётом воздействия экспозиции на уровне выше референтной концентрации на отдельные органы и системы наряду с критическими.

Для реализации первого этапа алгоритма осуществляются отбор материалов и формирование базы релевантных исследований, были установлены причинно-следственные связи и параметры токсического влияния изучаемого химического вещества с их последующей систематизацией.

Далее проводится анализ полученного массива данных с целью оценки достаточности для установления на его основе уровней экспозиции, которые могут быть использованы как основа разработки количественных критериев для оценки неканцерогенного риска. Особое значение имеет определение всех токсических эффектов и связанных с ними уровней воздействия, наличие экспериментально установленных пороговых областей для конкретных эффектов, а также наличие в исследованиях пересчёта экспериментально установленных значений в концентрации, эквивалентные для человека (НЕС). Недостаточность данных варьируется в каждом конкретном случае и должна определяться природой вероятных или возможных процессов патогенеза (то есть в соответствии с возможным механизмом действия для наблюдаемого эффекта).

Если массив данных является достаточным в соответствии с изложенными критериями, то проводится определение на его основе ключевых исследований. Для их выделения

<sup>3</sup> World Health Organization (WHO). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food: Environmental Health Criteria 240. WHO, 2009 [Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Принципы и методы оценки риска химических веществ в пищевых продуктах: критерии здоровья окружающей среды 240. ВОЗ, 2009 г.]. Доступно: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>

отобранные данные оцениваются в соответствии со следующими показателями:

- источник информации, из которого взято исследование, должен быть включён в общепризнанные системы цитирования, предполагающие обязательное рецензирование публикуемой информации (Web of Science, Scopus, РИНЦ, ВАК и др.);
- используемые в качестве источников информации базы данных должны принадлежать к международным или национальным государственным структурам (ВОЗ, Агентство по охране окружающей среды США и пр.) или должны быть включены в перечень источников информации, рекомендуемых для использования национальными органами государственного управления;
- в исследовании должно быть представлено описание условий получения информации (если это научный обзор, то наличие ссылок на релевантные источники; если это результаты оригинальных исследований, то полная информация о цели исследования, условиях его проведения, первичных данных и их статистической обработке);
- наличие в исследовании количественных характеристик экспозиции и эффектов (описание величины экспозиции, а также данных о зависимостях величины ответа от экспозиции);
- выделение в рамках исследования контингентов риска (исследования о влиянии химического вещества на наиболее чувствительные группы населения).

В результате реализации первого этапа алгоритма определяются ключевые исследования, в которых установлены количественные параметры негативного влияния химического вещества на различные органы и системы.

На втором этапе алгоритма на базе ключевых исследований устанавливаются отправные точки и факторы неопределённости, которые в дальнейшем будут использованы с целью обоснования количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья.

В качестве отправных точек могут быть применены действующие уровни (NOAEL) и пороговые уровни (LOAEL), полученные как в токсикологических, так и в эпидемиологических исследованиях; NOAEL/HEC и LOAEL/HEC, полученные в токсикологических исследованиях с последующим перерасчётом эквивалентной концентрации для человека; реперные концентрации (VMC, VMCL), установленные в эпидемиологических исследованиях. Выбор делается в пользу показателей, требующих применения меньшего количества факторов неопределённости [18]. Приоритет отдаётся отправным точкам, полученным по результатам эпидемиологических исследований, а также токсикологическим исследованиям с пересчётом установленных в эксперименте величин на эквивалентную для человека концентрацию (HEC).

Для всех установленных в ключевых исследованиях отправных точек устанавливаются факторы неопределённости, величины которых будут зависеть от особенностей исходных данных, на базе которых определена отправная точка [17]. Установление величин факторов неопределённости осуществляется экспертным путём на основании имеющихся данных конкретного исследования в соответствии с разработанными на основе международного опыта рекомендациями и составляют от 1 до 10 [16, 17]. Целесообразно рекомендовать использование не более трёх ключевых факторов неопределённости. Произведение величин выбранных факторов используется для корректировки величины экспозиции, принятой в качестве отправной точки.

По результатам реализации второго этапа алгоритма устанавливается система отправных точек и соответствующих им факторов неопределённости, позволяющих рассчитать количественные критерии оценки неканцерогенного риска для ряда органов и систем организма.

Далее для каждой из установленных на базе ключевых исследований отправных точек проводится расчёт количественных критериев для оценки неканцерогенного риска

для здоровья с использованием величин соответствующих факторов неопределённости. Минимальная из полученных концентраций рассматривается как референтная, представляющая собой количественный критерий для оценки безопасности хронического ингаляционного поступления химического вещества в отношении (всех органов и систем организма. Критическим органом и (или) системой органов являются те, в отношении которых установлен эффект и, следовательно, определена отправная точка для расчёта RfC. Далее целесообразно проведение процедуры её верификации в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.1.10.0062–12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей»<sup>4</sup>. Классификация уровней риска выполняется в соответствии с системой критериев приемлемости, представленных в Р 2.1.10.1920–04. Если предлагаемая величина обеспечивает безопасность, то есть отсутствие недопустимого (неприемлемого) риска для жизни и здоровья человека в течение всей жизни, она предлагается в качестве референтной концентрации при проведении процедуры оценки неканцерогенного риска вследствие хронического ингаляционного поступления анализируемого химического вещества.

Следующим этапом алгоритма является установление дополнительных количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья с учётом воздействия экспозиции при уровне выше референтной концентрации на отдельные органы и системы (помимо критических). На данном этапе проводится дифференцировка рассчитанных ранее количественных критериев оценки неканцерогенного риска (за исключением уровня, принятого в качестве RfC) в соответствии с органами и системами организма, к которым принадлежат эффекты, лежащие в основе установления отправных точек для их расчёта. Минимальное обоснованное значение будет представлять собой дополнительный количественный критерий, который может быть использован для оценки неканцерогенного риска, формируемого для данного органа или системы органов.

Таким образом, формируется система критериев и соответствующих им критических органов и систем, позволяющих количественно оценить неблагоприятное воздействие химического вещества на организм человека при различных уровнях экспозиции. Полученная система включает в себя референтную концентрацию и дополнительные количественные критерии, которые могут быть использованы в качестве параметров оценки неканцерогенного риска для здоровья населения. Применение разработанной системы количественных критериев позволяет проводить более точную оценку риска за счёт уточнения величин риска для здоровья при различных уровнях многокомпонентной экспозиции. Расширение перечня критических органов и систем при высоких уровнях экспозиции позволяет более адекватно проводить планирование и разработку клинико-лабораторных программ, направленных на снижение формируемых уровней риска.

Предлагаемый алгоритм апробирован на примере обоснования системы критериев оценки риска для здоровья, связанного с ингаляционной экспозицией сероводорода.

По результатам углублённого анализа информации, полученной из баз данных EPA и ATSDR, относительно влияния сероводорода на показатели здоровья установлено, что наиболее полно и доказательно описано действие на развитие вредных эффектов со стороны органов дыхания, нервной системы, а также на формирование нарушений внутриутробного развития организма (плода). Ключевыми исследованиями, характеризующими влияние сероводорода в условиях его хронического ингаляционного

<sup>4</sup> МР 2.1.10.0062–2. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 36 с.

**Материалы к обоснованию референтных уровней влияния сероводорода на органы дыхания, нервную систему и процессы развития организма (плода) при хроническом ингаляционном поступлении, установленные на базе ключевых исследований**

Substantiative materials to reference levels of the effect of hydrogen sulfide on the respiratory organs, nervous system and developmental processes of the body (fetus) in chronic inhalation intake, established on the base of key studies

Параметр исследования Research	Автор, год исследования [источник] Research (year)							
	Времан К.А. и соавт. (et al.), 2000 [23]	СИТ, 1983а [цит. по 19]	Monsanto, 1985 [цит. по 19]	Morgan D.L. и соавт. (et al.), 2004 [24]	Dorman D. и соавт. (et al.), 2004 [25]	Hayden L.J., 1990 [21]	Saillenfait A.M., 1989 [20]	Skrainy B., 1992 [22]
Объект исследования Object of research	Крысы линии Sprague Dawley Rats Sprague Dawley	Мыши Misc	Крысы линии Sprague Dawley Rats Sprague Dawley	Крысы линии Fisher-344 Rats Fisher-344	Крысы линии Sprague Dawley Rats Sprague Dawley	Крысы линии Sprague Dawley Rats Sprague Dawley	Крысы линии Sprague Dawley Rats Sprague Dawley	Крысы линии Sprague Dawley Rats Sprague Dawley
Длительность экспозиции Exposure	Субхроническая Subchronic	Субхроническая Subchronic	Острая Acute	Субхроническая Subchronic	Субхроническая Subchronic	Субхроническая Subchronic	Субхроническая Subchronic	Субхроническая Subchronic
Критический эффект Critical effect	Мультифокальные поражения обонятельной части слизистой оболочки носа и гиперплазия клеток Multifocal bilaterally symmetrical olfactory neuron loss and basal cell hyperplasia	Влияние на органы дыхания Effect on the respiratory system	Атаксия, тремор, конвульсии Ataxia, tremor, convulsions	Повреждения клеток коры головного мозга, нарушение работы соматосенсорных нейронов Cerebral cortex cells damage, disruption of the somatosensory neurons	Мультифокальная потеря обонятельных нейронов Multifocal olfactory neuron loss	Позднее время отлипания ушных раковин и замедление роста шерсти Delays in pinnae attachment and hair growth	Снижение массы тела плода Body weight loss	Повышение серотонина и снижение норэпинефрина Increase in serotonin and decrease in norepinephrine
Органы и системы, соответствующие критическим эффектам Organs and systems corresponding to critical effects	Органы дыхания и нервная система Respiratory system and nervous system	Органы дыхания Respiratory system	Нервная система Nervous system	Нервная система Nervous system	Нервная система Nervous system	Влияние на развивающийся организм (плода) Effect on the developing organism (fetus)	Влияние на развивающийся организм (плода) Effect on the developing organism (fetus)	Влияние на развивающийся организм (плода) Effect on the developing organism (fetus)
Отправная точка (POD), мг/м <sup>3</sup> Point of departure (POD), mg/m <sup>3</sup>	NOAEL <sub>HEC</sub> = 0,64	NOAEL = 43	NOAEL = 354	NOAEL = 420	NOAEL <sub>HEC</sub> = 0,64	LOAEL = 28	LOAEL = 210	LOAEL = 110
Суммарный фактор неопределённости (MF) Total modifying factor (MF)	300	300	1000	300	300	400	700	700
Количественный критерий риска (RFC), мг/м <sup>3</sup> Quantitative risk criteria (RFC), mg/m <sup>3</sup>	0,002	0,143	0,35	1,4	0,002	0,07	0,3	0,15

поступления, являются работы, выполненные коллективами авторов из стран Европы и США: СИТ (1983а) и Monsanto (1985) [цит. по 19], Saillenfait (1989) [20], Hayden (1990) [21], Skrajny (1992) [22], Brenneman с соавт. (2000) [23], Morgan с соавт. (2004) [24], Dorman с соавт. (2004) [25]. Более детально в таблице представлены содержание проведённых исследований и результаты, необходимые для соблюдения алгоритма установления системы количественных критериев при оценке неканцерогенного риска для здоровья вследствие хронического ингаляционного поступления сероводорода.

Как правило, ключевые исследования характеризовались схожим дизайном: в основном изучалась субхроническая экспозиция сероводорода на крыс линии Sprague Dawley. Уровни LOAEL и NOAEL (в том числе расчётная величина эквивалентной концентрации для человека) определены как исходные точки для установления количественных критериев. Суммарный фактор неопределённости в основном включал в себя внутри- и межвидовую экстраполяцию, а также экстраполирование фактической экспозиции на сценарии длительного поступления.

На основании анализа полученных результатов в качестве референтной концентрации при хроническом ингаляционном поступлении сероводорода целесообразно предложить величину  $0,002 \text{ мг/м}^3$ , которая установлена по результатам исследований Brenneman с соавт. и Dorman с соавт. и не допускает формирования нарушений со стороны органов дыхания и нервной системы. В качестве дополнительного количественного критерия установлена концентрация сероводорода, равная  $0,07 \text{ мг/м}^3$ , превышение которой может оказывать негативное влияние на процессы развития организма (плода).

Вышесказанное свидетельствует о том, что превышение референтного уровня сероводорода ( $0,002 \text{ мг/м}^3$ ) формирует неприемлемый уровень неканцерогенного риска (НҚ) при хронической ингаляционной экспозиции не только для органов дыхания, но и для нервной системы. Превышение концентрации сероводорода  $0,07 \text{ мг/м}^3$  будет свидетельствовать о формировании недопустимого уровня риска развития нарушений процессов развития у плода.

С целью более детального изучения проведена апробация предложенных подходов в рамках использования существующих и обновлённых параметров сероводорода для оценки риска в виде расчёта показателей неканцерогенного риска (НҚ и НІ) в условиях хронического поступления сероводорода ( $0,05 \text{ мг/м}^3$ ), диоксида азота ( $0,0016 \text{ мг/м}^3$ ), оксида углерода ( $1,41 \text{ мг/м}^3$ ) и крезола ( $0,00152 \text{ мг/м}^3$ ) из атмосферного воздуха. По результатам расчёта коэффициентов опасности при использовании параметров в соответствии с Руководством Р 2.1.10.1920–04 их величины составили для сероводорода 25, для азота диоксида 0,04, для оксида углерода 0,47, для крезола 0,38. Расчёт с использованием предлагаемой системы количественных критериев величины коэффициентов опасности показал для сероводорода значения 25 ( $RfC = 0,002 \text{ мг/м}^3$  по влиянию на органы дыхания) и 0,71 (дополнительная  $RfC = 0,07 \text{ мг/м}^3$  по влиянию на формирование нарушений процессов развития у плода).

На основании выбранного перечня химических веществ установлено, что влияние на органы дыхания оказывают сероводород и азота диоксид; на нервную систему – сероводород и крезол; на развивающееся потомство – сероводород и углерода оксид. По результатам расчёта индексов опасности установлено, что при использовании параметров в соответствии с Руководством Р 2.1.10.1920–04 недопустимые величины индекса опасности установлены для органов дыхания (25,04), а при расчёте в соответствии с системой количественных критериев – не только для органов дыхания (25,04), но и для нервной системы (25,40) и развивающегося потомства (плода) (1,18). Таким образом, применение системы количественных критериев при оценке неканцерогенного риска для здоровья в условиях многокомпонентной хронической экспозиции химических

веществ позволило выявить неприемлемый уровень риска формирования нарушений нервной системы и процессов развития плода, влияние на которые не установлено при оценке неканцерогенного риска отдельных химических компонентов.

## Обсуждение

Гипотеза о том, что риск для здоровья, связанный с воздействием химических факторов, в условиях высоких уровней ингаляционной экспозиции (превышающих референтную концентрацию) может быть обусловлен воздействием на дополнительные органы и системы, не относящиеся к критическим, подтвердилась на примере сероводорода, так как система разработанных количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья населения при хроническом ингаляционном поступлении сероводорода полностью соответствует данным релевантной научной литературы о негативном влиянии данного вещества [20–23, 25]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанные методические подходы могут быть использованы для совершенствования количественных критериев широкого перечня химических веществ с установленным негативным воздействием на органы и системы, обусловленным экспозицией химических веществ на уровне выше референтной концентрации. Применение этих критериев в процедуре оценки риска, в том числе в условиях многокомпонентной химической нагрузки и при различных уровнях экспозиции, позволит проводить более точную оценку риска за счёт уточнения величин риска для здоровья и будет способствовать адекватному планированию и разработке клинико-лабораторных программ по снижению уровней риска.

Данное исследование отражает потенциал развития отечественной научно обоснованной нормативной системы, гармонизированной с мировой практикой, в решении задач оценки риска для здоровья населения, а также является актуальным для достижения основных целей, обозначенных в Указе Президента Российской Федерации № 97 от 11 марта 2019 г.<sup>5</sup>.

**Ограничения исследования.** Предложенные подходы к совершенствованию количественных критериев могут быть использованы только при решении задач оценки неканцерогенного риска для здоровья населения вследствие хронического ингаляционного поступления химического вещества. Разработанная на их основе система количественных критериев может применяться лишь при оценке риска в условиях экспозиции, превышающей референтный уровень.

## Заключение

Для совершенствования количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества предложен алгоритм, позволяющий получить систему критериев, включающую в себя референтную концентрацию как критерий безопасности с учётом воздействия на все органы и системы, а также дополнительные критерии оценки безопасности со стороны органов и систем, для которых вероятно формирование риска, обусловленного уровнями экспозиции, превышающими референтную концентрацию.

Результаты апробации предлагаемого алгоритма на примере сероводорода показали, что помимо установленной в рамках Руководства Р 2.1.10.1920–04 референтной концентрации в качестве дополнительного количественного критерия оценки неканцерогенного риска при хроническом

<sup>5</sup> Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу: Указ Президента Российской Федерации № 97 от 11 марта 2019 г. [Электронный ресурс]. Кодекс. URL: <https://docs.cntd.ru/document/553849979?marker=65401N>

ингаляционном поступлении может быть использована величина  $0,07 \text{ мг/м}^3$ , при превышении которой сероводород оказывает влияние на формирование нарушений процессов развития у плода. Использование алгоритма также позволило расширить перечень критических органов за счёт включения в него нервной системы.

По результатам апробации разработанной на примере сероводорода системы количественных критериев уточнены значения рисков для здоровья населения, установлены

неприемлемые уровни риска формирования нарушений не только со стороны органов дыхания, но и со стороны нервной системы и процессов развития плода.

Применение системы количественных критериев и расширение перечня критических органов и систем при проведении процедуры оценки риска, в том числе в условиях многокомпонентной химической нагрузки, позволит более адекватно проводить планирование и разработку клинико-лабораторных программ по снижению уровней риска.

## Литература

(п.п. 3–6, 8, 9, 13–16, 18–25 см. References)

1. Зайцева Н.В., Попова А.Ю., Май И.В., Шур П.З. Методы и технологии анализа риска здоровью в системе государственного управления при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 93–8.
2. Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Диконская О.В., Гилева М.А., Боярский А.П. Методические подходы, опыт и перспективы реализации рисков модели надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, управления риском для здоровья населения и защиты прав потребителей. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 104–8.
3. Шур П.З., Зайцева Н.В., Хасанова А.А., Четверкина К.В., Ухабов В.М. Разработка параметров для оценки неканцерогенного риска при хроническом ингаляционном поступлении бензола и среднегодовой ПДК бензола по критериям риска для здоровья населения. *Анализ риска здоровью*. 2021; (4): 42–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.4.04>
4. Май И.В., Веквшинина С.А., Клейн С.В., Балашов С.Ю., Андришунас А.М., Горяев Д.В. Федеральный проект «Чистый воздух»: практический опыт выбора химических веществ для информационной системы анализа качества атмосферного воздуха Норильска. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(8): 766–72.
5. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Май И.В. Здоровье населения как целевая функция и критерий эффективности мероприятий федерального проекта «Чистый воздух». *Анализ риска здоровью*. 2019; (4): 4–13.
6. Максимова Е.В., Май И.В., Веквшинина С.А. Мониторинг качества атмосферного воздуха в задачах управления химическими рисками здоровью населения в крупном промышленном центре. В кн.: «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения». *Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием*. Пермь; 2021: 39–44.
7. Хасанова А.А. Анализ отечественных и зарубежных методических подходов к учету неопределенностей при установлении гигиенических нормативов содержания вредных веществ в атмосферном воздухе. В кн.: «Анализ риска здоровью – 2020» совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2020 и круглым столом по безопасности питания. *Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Пермь; 2020: 100–7.
8. Zaytseva N.V., Popova A.Yu., May I.V., Shur P.Z. Methods and technologies of health risk analysis in the system of state management under assurance of the sanitation and epidemiological welfare of population. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(2): 93–8. (in Russian)
9. Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Dikonskaya O.V., Gileva M.A., Boyarskiy A.P. Methodical approaches, experience and perspectives of the implementation of the risk model of surveillance activities in the sphere of the assurance of sanitary and epidemiological welfare of population, population's health risk management and the consumer rights protection. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(2): 104–8. (in Russian)
10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Addendum to the toxicological profile for benzene. Atlanta; 2015.
11. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for cadmium. Atlanta; 2012.
12. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for chromium. Atlanta; 2012.
13. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for vanadium. Atlanta; 2012.
14. Shur P.Z., Zaytseva N.V., Khasanova A.A., Chetverkina K.V., Ukhavov V.M. Establishing indicators for assessing non-carcinogenic risks under chronic inhalation exposure to benzene and average annual MPC for benzene as per health risk criteria. *Analiz riska zdorov'yu*. 2021; (4): 42–9. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.4.04> (in Russian)
15. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. Reference Dose/Reference Concentration (RfD/RfC) (EPA/630/P-02/002F). Washington; 2002.
16. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for arsenic. Atlanta; 2007.
17. May I.V., Vekovshinina S.A., Kleyn S.V., Balashov S.Yu., Andrishunas A.M., Goryaev D.V. «Pure air» Federal project: practical experience in selecting chemicals for an information system for the analysis of ambient air quality. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(8): 766–72. (in Russian)
18. Popova A.Yu., Zaytseva N.V., May I.V. Population health as a target function and criterion for assessing efficiency of activities performed within "Pure air" federal project. *Analiz riska zdorov'yu*. 2019; (4): 4–13. (in Russian)
19. Maksimova E.V., May I.V., Vekovshinina S.A. Monitoring of air quality in the task of managing chemical risks to public health in a large industrial center. In: «Fundamental and Applied Aspects of Public Health Risk Analysis». *Materials of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rosпотребнадзора with International Participation* [«Fundamentalnye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'yu naseleniya». *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy internet-konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov Rosпотребнадзора s mezhduнародnym uchastiem*]. Perm'; 2021: 39–44. (in Russian)
20. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for aluminum. Atlanta; 2008.
21. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for cobalt. Atlanta; 2004.
22. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry (EPA/600/8-90/066F). Research Triangle Park, NC; 1994. Available at: [https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/rfc\\_methodology.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/rfc_methodology.pdf)
23. WHO. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Harmonization Project Document No 2. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. Geneva; 2005. Available at: [https://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786\\_eng.pdf](https://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf)
24. Khasanova A.A. Analysis of Russian and foreign methodological approaches to finding the uncertainties when developing hygienic regulations for the content of harmful substances in the atmospheric air. In: «Health Risk Analysis 2020 in Conjunction with the International Meeting on Environment and Health RISE 2020 and the Round Table on Food Safety. Materials of the X All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation [«Analiz riska zdorov'yu – 2020» sovместno s mezhduнародnoy vstrechey po okruzhayushchey srede i zdorov'yu RISE-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya. *Materialy X Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhduнародnym uchastiem*]. Perm'; 2020: 100–7. (in Russian)
25. Filipsson A., Sand S., Nilsson J., Victorin K. The benchmark dose method-review of available models, and recommendations for application in health risk assessment. *Crit. Rev. Toxicol.* 2003; 33(5): 505–42.
26. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for hydrogen sulfide and carbonyl sulfide. Atlanta; 2016.
27. Saillenfait A.M., Bonnet P., de Ceaurriz J. Effects of inhalation exposure to carbon disulfide and its combination with hydrogen sulfide on embryonal and fetal development in rats. *Toxicol. Lett.* 1989; 48(1): 57–66. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(89\)90186-0](https://doi.org/10.1016/0378-4274(89)90186-0)
28. Hayden L.J., Goeden H., Roth S.H. Growth and development in the rat during sub-chronic exposure to low levels of hydrogen sulfide. *Toxicol. Ind. Health.* 1990; 6(3-4): 389–401. <https://doi.org/10.1177/074823379000600303>
29. Krajny B., Hannah R.S., Roth S.H. Low concentrations of hydrogen sulphide alter monoamine levels in the developing rat central nervous system. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1992; 70(11): 1515–8. <https://doi.org/10.1139/y92-215>
30. Breneman K.A., James R.A., Gross E.A., Dorman D.C. Olfactory neuron loss in adult male CD rats following subchronic inhalation exposure to hydrogen sulfide. *Toxicol. Pathol.* 2000; 28(2): 326–333. <https://doi.org/10.1177/019262330002800213>
31. Morgan D.L., Little P.B., Herr D.W., Moser V.C., Collins B., Herbert R., et al. Neurotoxicity of carbonyl sulfide in F344 rats following inhalation exposure for up to 12 weeks. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 200(2): 131–45. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.04.013>
32. Dorman D., Struve M.F., Gross E.A., Breneman K. Respiratory tract toxicity of inhaled hydrogen sulfide in Fischer-344 rats, Sprague-Dawley rats, and B6C3F1 mice following subchronic (90-day) exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004; 198(1): 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.03.010>