



Обзорная статья

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПОДХОДОВ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ОБОСНОВАНИИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

П.З. Шур, А.А. Хасанова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Принимая во внимание закрепленную на федеральном уровне необходимость гармонизации российских санитарно-эпидемиологических требований с международными стандартами, актуальным направлением является гармонизация нормативов качества атмосферного воздуха с учетом периода их осреднения. Для этого ранее были предложены методические подходы к обоснованию ПДК_{ср} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения.

Проведен обзор применяемых ранее методических подходов к установлению ПДК_{ср} и вновь разработанных подходов к обоснованию ПДК_{ср} с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности.

По результатам обзора данных научной литературы выделены ключевые элементы методических подходов, используемых в Российской Федерации и зарубежных странах при обосновании нормативов и стандартов качества атмосферного воздуха с учетом хронического поступления, в соответствии с которыми был проведен дальнейший анализ.

Установлено, что подходы, используемые при разработке ПДК_{ср}, являются частично гармонизированными, так как не предполагают применение пороговых уровней (ВМС, ВМСЛ), использование результатов ранее проведенных исследований для установления отправных точек при разработке гигиенических нормативов, не позволяют учесть весь спектр неопределенностей. Не представляется возможным оценить их безопасность по критериям риска для здоровья человека в связи с отсутствием параметров. Методические подходы к обоснованию ПДК_{ср} по критериям риска здоровью населения являются полностью гармонизированными. Так, они включают порядок использования ВМС, ВМСЛ для определения отправных точек при разработке нормативов, значения которых могут быть установлены в том числе по данным анализа опубликованных результатов ранее проведенных исследований, а также являются дополненными в области учета факторов неопределенности. Обеспечение безопасности разрабатываемых величин ПДК_{ср} достигается, кроме всего прочего, благодаря верификации полученных нормативов по критериям приемлемого (допустимого) риска. В связи с этим они могут быть использованы для разработки гармонизированных ПДК_{ср}.

Ключевые слова: среднегодовая ПДК, среднесуточная ПДК, гигиенические нормативы, критерии риска, гармонизация, атмосферный воздух, безопасность, методические подходы.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.09.2009 № 761 «Об обеспечении гармонизации российских санитарно-эпидемиологических требований, ветеринарно-санитарных и фитосанитарных мер с международными стандартами»

(с изменениями на 04.09.2012 г.) необходима модернизация нормативно-правового инструментария для контроля качества атмосферного воздуха¹ [1]. Для этого в том числе проводится расширение отечественного списка гигиенических нормативов путем

© Шур П.З., Хасанова А.А., 2021

Шур Павел Залманович – доктор медицинских наук, ученый секретарь, главный научный сотрудник (e-mail: shur@ferisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

Хасанова Анна Алексеевна – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: KhasanovaAA@inbox.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>).

¹ Об обеспечении гармонизации российских санитарно-эпидемиологических требований, ветеринарно-санитарных и фитосанитарных мер с международными стандартами: Постановление Правительства РФ от 28.09.2009 № 761 (с изменениями на 04.09.2012 г.) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_91969/ (дата обращения: 01.04.2021); Об утверждении порядка проведения экспертизы правовых актов, устанавливающих санитарно-эпидемиологические требования, на предмет их соответствия международным стандартам: Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 30.07.2010 № 581 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104442/ (дата обращения: 25.03.2021).

дополнительного включения среднегодовых предельно допустимых концентраций (ПДК_{ср}) содержания химических веществ в атмосферном воздухе. Актуальность данного направления обусловлена тем, что в Российской Федерации для обеспечения безопасности для здоровья населения при неограниченно долгом поступлении химических веществ до недавнего времени применялись среднесуточные предельно допустимые концентрации (ПДК_{сс})². При этом в зарубежных странах величины среднесуточного периода осреднения применяются для оценки воздействия химических веществ в течение 24 ч и проявляющихся за период не более двух недель, а для оценки хронического воздействия используются концентрации среднегодового периода осреднения [1, 2]. Так, за рубежом для контроля качества атмосферного воздуха применяются в том числе стандарты качества, значения которых используются для оценки риска неблагоприятных последствий для здоровья при хроническом поступлении химических веществ [3]. К ним относятся референтные концентрации (*RfCs*) и минимальные уровни риска (*MRL*), в качестве периода хронического воздействия для которых используются величины, соответствующие среднегодовому периоду осреднения [4, 5].

В связи с тем, что государственное управление в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения развивается в русле совершенствования государственных механизмов, ориентируясь на внедрение элементов анализа риска, каждому из элементов системы управления [6–8] необходимо дополнение перечня гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха ПДК_{ср}, обоснованных по критериям допустимого (приемлемого) риска для здоровья населения, что позволит применять их в качестве критериев для оценки риска при хроническом ингаляционном воздействии [9–11]. Их соблюдение позволит обеспечить безопасность (отсутствие недопустимого уровня риска для жизни и здоровья населения) при хроническом воздействии компонентов загрязнения атмосферного воздуха.

Исходя из необходимости обоснования среднегодовых гигиенических нормативов по критериям риска, целесообразным является разработка гармонизированных методических подходов на базе существующих отечественных подходов с таковыми, применяемыми для установления параметров для оценки риска [12]. Для этого были предложены методические подходы к обоснованию ПДК_{ср} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения [2]. Они включают в себя алгоритм установления ПДК_{ср}, состоящий из определения отправных точек (LOAEL, NOAEL, BMC, BMCL, установленных по результатам анализа

опубликованных результатов ранее проведенных исследований или по результатам проведения эксперимента), установления соответствующих факторов неопределенности (от 1 до 10), обоснования и верификации полученных нормативов по критериям приемлемого (допустимого) риска и оценки безопасности при экспозиции на уровне ПДК_{ср} в течение всей жизни человека. Данные подходы могут быть использованы для установления и обоснования гармонизированных ПДК_{ср}, что позволит применять их в качестве критериев для оценки риска при хроническом ингаляционном воздействии. Для этого необходимо оценить применяемые ранее методические подходы к установлению ПДК_{сс} и вновь предлагаемые подходы к разработке ПДК_{ср} с учетом степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности разрабатываемых на их основе нормативов.

Цель работы – провести обзор отечественных методических подходов к обоснованию нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении (ПДК_{сс} и ПДК_{ср}) с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1) по результатам обзора данных научной литературы выделить ключевые элементы отечественных и зарубежных методических подходов, используемых при установлении нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении (ПДК_{сс} – в Российской Федерации, нормативы и стандарты среднегодового периода осреднения – за рубежом);

2) в рамках выделенных элементов оценить степень гармонизации и обеспечения безопасности отечественных подходов к установлению ПДК_{сс} вредных веществ в атмосферном воздухе;

3) в соответствии с полученными результатами провести оценку методических подходов к обоснованию ПДК_{ср} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели выполнен анализ подходов, используемых в отечественной и международной практике, для установления нормативов и стандартов качества атмосферного воздуха. Они были установлены на базе обзора нормативно-методической базы по данной тематике, а также поиска ранее проведенных исследований в базах данных Research Gate, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar, NCBI PubMed, Elsevier.

² Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – М.: Минздрав СССР; Главное санитарно-эпидемиологическое управление / Утв. Минздравом СССР 15.06.88, № 4681-88. – 1989. – 110 с.

Подходы, используемые в Российской Федерации для установления ПДК_{сс} вредных веществ в атмосферном воздухе, были установлены на базе Временных методических указаний по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест № 4681-88 от 15.07.1988³ и принципов парадигмы гигиенического нормирования. Для анализа подходов к обоснованию ПДК_{сг} были использованы методические подходы к обоснованию среднегодовых предельно допустимых концентраций вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест по критериям допустимого риска здоровью человека [2]. Для анализа мирового опыта проведен обзор руководящих документов в области качества атмосферного воздуха Агентства по охране окружающей среды США (US EPA), Европейского союза (ЕС), Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (ATSDR) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4, 5]³.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного обзора и анализа данных научной литературы в качестве ключевых элементов отечественных и зарубежных методических подходов, используемых при установлении нормативов и стандартов содержания химических веществ при хроническом ингаляционном поступлении, были выделены:

- 1) время осреднения нормативов;
- 2) использование критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска) при обосновании нормативов/стандартов;
- 3) использование опубликованных результатов ранее проведенных исследований для установления исходных параметров при разработке нормативов и стандартов;
- 4) выбор уровней экспозиции, используемых в качестве исходных для установления гигиенических нормативов и стандартов;
- 5) способ учета неопределенностей.

Для оценки хронического воздействия химических веществ при неограниченно долгом ингаляционном поступлении в Российской Федерации в течение длительного времени использовались ПДК_{сс}. Среднегодовые концентрации были установлены только для взвешенных частиц РМ₁₀, РМ_{2,5}, и смолистых веществ (возгоны пека) в составе электролизной пыли выбросов производства алюминия⁴. В мировой практике для обеспечения безопасности при хроническом поступлении химических веществ с атмосферным воздухом используются исключи-

тельно концентрации среднегодового периода осреднения [2]. Их применение в большей мере обеспечивает безопасность для человека в течение всей жизни в связи с тем, что позволяет применять их в качестве критериев для оценки риска здоровью населения, которая на современном этапе развития российского общества востребована на всех уровнях государственного управления, а в большинстве стран мира и международных организаций рассматривается в качестве одного из основных механизмов разработки политики, направленной на снижение негативного воздействия на здоровье населения [6–8, 11, 13, 14]. Использование данной методологии закреплено в системе санитарного законодательства РФ, однако ограничено отсутствием достаточного количества среднегодовых нормативов и учета допустимых уровней риска жизни или здоровью граждан в качестве критериев безопасности факторов окружающей среды [7].

По результатам проведенного обзора и оценки степени гармонизации времени осреднения нормативов, используемого для оценки хронического ингаляционного поступления химических веществ, установлено, что отечественные подходы, применяемые для разработки ПДК_{сс}, являются негармонизированными. Это связано с тем, что в мировой практике для оценки хронического действия вредных веществ используются концентрации среднегодового периода осреднения [2].

В качестве следующего ключевого элемента была проведена оценка степени гармонизации в части использования в отечественной и международной практике критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска) при обосновании нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом воздействии.

В соответствии с методикой оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, выделяют критерии канцерогенного и неканцерогенного риска. В качестве критерия допустимого неканцерогенного риска принята величина $HQ \geq 1$, а канцерогенного риска – более $1 \cdot 10^{-6}$, но менее $1 \cdot 10^{-4}$. Именно на этом уровне установлено большинство зарубежных и рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения в целом (например для атмосферного воздуха ВОЗ в качестве допустимого риска использует величину $1 \cdot 10^{-4}$)⁵. Отечественная методика установления

³ Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.; Technical Guidance Document on Risk Assessment // European Communities. – 2003. – 337 p.; Guidelines for Human Exposure Assessment (EPA/100/B-19/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2019. – 223 p.

⁴ ГН 2.1.6.3492-17. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/556185926> (дата обращения: 03.04.2021).

⁵ Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

ПДК_{сс} не предусматривает использование критериев допустимого риска.

При оценке степени гармонизации было установлено, что данный элемент является негармонизированным в связи с тем, что методика установления ПДК_{сс} не предусматривает использования критериев допустимого риска для здоровья человека, однако они применяются при разработке большинства зарубежных нормативов и стандартов.

По результатам проведенного обзора уровней экспозиции, используемых в качестве исходных для установления гигиенических нормативов и стандартов, было установлено, что в зарубежной практике применяются величины NOAEL (недействующий уровень), LOAEL (пороговый уровень), BMC (реперная концентрация) и BMCL (нижний доверительный предел реперной концентрации)⁶ [15–17].

Для большинства видов токсических эффектов считается, что существует концентрация, ниже которой не произойдет побочных эффектов (то есть порога), и она может рассматриваться в первом приближении как пороговая. Одной из таких величин при оценке порога воздействия является NOAEL. В эксперименте NOAEL определяется как самый высокий экспериментально установленный уровень воздействия, при котором отсутствует статистически или биологически значимое увеличение частоты или тяжести побочных эффектов⁷. Если невозможно оценить NOAEL, в оценке используется LOAEL с применением экстраполяции на NOAEL путем использования модифицирующего фактора [15, 17]. LOAEL в эксперименте является самой низкой дозой, связанной с неблагоприятным эффектом. Использование NOAEL имеет ряд ограничений [16, 18–20]. Так, NOAEL по определению является одной из экспериментальных доз и учитывает изменчивость в определении ее статистической значимости по отношению к контрольной группе. В связи с этим нельзя исключать появление неблагоприятных эффектов при NOAEL по статистическим и аналитическим причинам. Кроме того, на величину NOAEL влияет величина выборки, так как ответ при определенной концентрации сравнивается с ответом контрольной группы [21]. В связи с этим возможность наблюдения статистической разницы будет уменьшаться по мере того, как число подвергающихся воздействию животных уменьшается и, следовательно, приводит к увеличению NOAEL [20]. Таким

образом, значение NOAEL зависит от количества экспериментальных концентраций и интервала между ними [22]. Эти и другие ограничения данного подхода побудили к поиску альтернатив, одной из которых стал метод реперной концентрации (BMC), которая представляет собой статистически нижнюю доверительную границу экспозиции, вызывающую установленный негативный эффект [16, 23–26]. BMC может использоваться как в исследованиях на животных, так и для установления контрольных показателей состояния здоровья, на основе эпидемиологических данных⁸ [27, 28]. BMCL – это нижний доверительный предел реперной концентрации, определяемый как точка кривой зависимости «доза – реакция», полученная из экспериментальных данных, обычно соответствующая низкому уровню воздействия (от 1 до 10 %). На международном уровне BMC используется US EPA для получения референтных уровней⁹ [18]. В рамках ОЭСР и при рассмотрении технических руководящих принципов для новых и существующих химических веществ в ЕС подход с применением реперной дозы также упоминается как альтернатива традиционному подходу с использованием NOAEL [29].

В процессе разработки нормативов и стандартов при наличии данных о нескольких отправных точках выбор делается в пользу показателей, которые требуют применения меньшего количества факторов неопределенности. При этом оптимальным считается использование BMC и BMCL, так как данные показатели разработаны на основе математического моделирования зависимости «доза – ответ» с использованием доступной релевантной информации о других экспериментах [25–28].

В отечественной практике гигиенического нормирования в качестве исходных параметров для установления ПДК_{сс} применяются величины пороговой и максимальной неэффективной концентраций, аналогичные зарубежным значениям NOAEL (недействующий уровень) и LOAEL (пороговый уровень), используемых за рубежом¹⁰ [30, 31]. При этом они не предусматривают использования реперных показателей – BMC/BMCL, широко применяемых международными организациями. Таким образом, по результатам проведенного обзора установлена частичная степень гармонизации отечественных подходов, используемых для установления ПДК_{сс}, в части набора используемых уровней экспозиции.

⁶ Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.; Technical Guidance Document on Risk Assessment // European Communities. – 2003. – 337 p.; Guidelines for Exposure Assessment (EPA/600/Z-92/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1992. – 139 p.

⁷ Benchmark Dose Technical Guidance (EPA/100/R-12/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2012. – 99 p.

⁸ Там же.

⁹ Technical Guidance Document on Risk Assessment // European Communities. – 2003. – 337 p.

¹⁰ Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.

В качестве следующего ключевого элемента было проанализировано использование в процессе разработки нормативов и стандартов результатов опубликованных ранее исследований при установлении исходных параметров. Данный подход широко используется в международной практике в связи с тем, что позволяет максимально использовать накопленные в отечественной и мировой научной литературе сведения о действии токсикантов на здоровье, полученные в результате ранее проведенных токсикологических и эпидемиологических исследований, избегая дублирования результатов и, в какой-то мере, снижая трудоемкость процесса и финансовые затраты. В рамках реализации данного этапа анализируется вся доступная информация о проведенных ранее и опубликованных результатах исследований негативного воздействия химического вещества с целью оценки их достаточности для установления исходных параметров для разработки норматива или стандарта [2]. Для этого проводится формирование базы данных ранее проведенных исследований негативного воздействия изучаемого химического вещества, соответствующих критериям релевантности. В качестве источников информации для них используются отечественные и международные базы данных (в том числе Scopus, Web of Science, CyberLeninka, eLibrary, Google Scholar, NCBI PubMed, Elsevier, ResearchGate) и рецензируемые научные издания. Далее необходимо провести качественную оценку сформированной базы данных, по результатам которой осуществляется выбор ключевых исследований, которые оцениваются в соответствии с минимальными критериями полноты базы данных. Если они им соответствуют, то происходит количественная и интегральная оценка отобранных исследований с целью оценки достаточности данных для установления исходных параметров для обоснования гигиенического норматива. Если данных достаточно, то проводится установление норматива или стандарта по результатам ранее проведенных исследований. Если данных недостаточно, то необходимо проведение традиционных экспериментальных токсикологических и / или эпидемиологических исследований или проведение повторного анализа опубликованных данных после появления новых исследований. В рамках данных подходов предусматривается также возможный пересмотр полученных значений после появления новых опубликованных результатов экспериментов о влиянии исследуемого химического вещества, которые могут быть использованы в процессе их разработки и обоснования.

При разработке отечественных ПДК_{сс} анализ данных литературы используется для характеристики физико-химических и токсикологических свойств

нормируемого химического вещества. При этом установление исходных параметров, на основе которых проводится разработка норматива, осуществляется исключительно по результатам проведения экспериментальных исследований.

По результатам оценки степени гармонизации данного элемента установлено, что он является частично гармонизированным, так как методика установления ПДК_{сс} не предусматривает использования результатов ранее проведенных исследований при разработке нормативов, однако они применяются для характеристики вещества на этапе разработки дизайна эксперимента.

В соответствии с результатами проведенного обзора отечественных и зарубежных нормативно-методических документов, установление нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении осуществляется на основе отправных точек с корректировкой при помощи факторов неопределенности при разработке зарубежных стандартов качества атмосферного воздуха и коэффициентов запаса в практике гигиенического нормирования, в том числе при разработке ПДК_{сс} [4, 5, 32–34].

Коэффициент запаса устанавливается в зависимости от общего представления об опасности вещества как по параметрам токсикометрии, так и по качественным показателям его действия; вариабельности видовой чувствительности; условий и факторов, влияющих на точность обоснованных в эксперименте пороговых величин, коэффициента экстраполяции данных, полученных на ограниченном числе экспериментальных животных, на человеческую популяцию¹¹. То есть они учитывают, во сколько раз ПДК_{сс} вредного вещества, устанавливаемая для человека, меньше порога хронического действия этого вещества, установленного в опытах на животных.

Международные организации и страны ЕС при разработке стандартов качества атмосферного воздуха при учете неопределенностей используют факторы неопределенности (*UF*), разработанные для большинства областей, в которых возможно возникновение неопределенностей [35, 36]. Так, выделяют факторы, которые учитывают внутривидовую неопределенность (наиболее чувствительные группы), межвидовую неопределенность (при переносе результатов лабораторных экспериментов на человека), экстраполяцию данных, полученных в острых, субхронических, хронических исследованиях на период всей жизни, использование порогового уровня вместо действующего, использование неполных массивов данных¹² [32, 34, 37, 38]. Таким образом, подход с использованием *UF* позволяет учесть большее количество

¹¹ Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – М.: Минздрав СССР; Главное санитарно-эпидемиологическое управление / Утв. Минздравом СССР 15.06.88, № 4681-88. – 1989. – 110 с.

¹² Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition // World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen. – 2000. – 288 p.; Guidelines for Human Exposure Assessment (EPA/100/B-19/001) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2019. – 223 p.

неопределенностей, чем подход, реализуемый посредством применения коэффициентов запаса, и позволяет разрабатывать нормативы, соответствующие более низким уровням воздействия, чем те, которые по имеющимся данным могут вызывать неблагоприятные последствия для здоровья у наиболее чувствительных групп населения.

На основании проведенного обзора установлено, что данный элемент является частично гармонизированным, так как методика установления ПДК_{сс} с использованием коэффициентов запаса не позволяет учесть весь спектр неопределенностей, формирующихся в процессе разработке нормативов.

Таким образом, по результатам обзора и оценки степени гармонизации отечественных методических подходов, используемых при установлении ПДК_{сс}, установлено, что они являются частично гармонизированными, так как не предполагают использования критериев допустимого риска для здоровья человека, применения пороговых уровней (ВМС, ВМСЛ) и факторов неопределенности, а также использования опубликованных результатов ранее проведенных исследований при обосновании нормативов. Оценить безопасность (отсутствие недопустимого риска) ПДК_{сс}, разработанных на базе существующих подходов, не представляется возможным в связи с тем, что для них отсутствуют необходимые параметры.

В соответствии с полученными результатами были разработаны предложения, позволяющие обеспечить полную степень гармонизации отечественных подходов в рамках выделенных элементов (таблица).

В соответствии с разработанными предложениями проведена оценка методических подходов к обоснованию ПДК_{ст} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения с учетом анализа степени их гармонизации с международными подходами и обеспечения безопасности. Установлено, что они являются полностью гармонизированными с международными подходами, так как предусматривают установление ПДК_{ст} и критериев допустимого риска при их обосновании для оценки хронического ингаляционного воздействия химических веществ. В рамках данных подходов разработан порядок использования NOAEL, LOAEL, ВМС, ВМСЛ для установления гигиенических нормативов, значения которых могут быть установлены в том числе по данным анализа опубликованных результатов ранее проведенных исследований. Для учета неопределенностей предусмотрен расширенный список областей, дополненный в области уточнения значений в гармонизированных диапазонах. С позиции оценки безопасности среднегодовые нормативы, разработанные в соответствии с данными методическими подходами, обеспечивают отсутствие недопустимого риска в связи с тем, что при их установлении используются критерии приемлемого риска, а также предусматривается верификация полученных величин ПДК_{ст} с применением эволюционных моделей для расчета соответствия риска здоровью при пожизненной экспозиции уровню допустимого риска. Все это позволяет разрабатывать ПДК_{ст}, не приводящие к возникновению неприемлемого риска для здоровья населения, в том числе чувствительных групп в течение всей жизни.

Предложения по гармонизации отечественных методических подходов к установлению ПДК_{сс} содержания химических веществ в атмосферном воздухе

Точка гармонизации	Существующее положение		Предложения по гармонизации отечественных подходов
	Российская Федерация	Зарубежные страны и международные организации	
1. Осреднение нормативов при хроническом ингаляционном поступлении	В основном ПДК _{сс} и несколько ПДК _{ст}	Нормативы и стандарты со среднегодовым периодом осреднения	Дополнить перечень отечественных нормативов ПДК _{ст}
2. Использование критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска) при обосновании нормативов / стандартов	Не используются	Используются критерии допустимого риска	Предусмотреть использование критериев допустимого риска при обосновании гигиенических нормативов
3. Выбор уровней экспозиции, используемых в качестве исходных для установления гигиенических нормативов и стандартов	Минимальная действующая концентрация и максимально недействующая концентрация	LOAEL (минимально действующая концентрация), NOAEL (максимально недействующая концентрация), ВМС, ВМСЛ (пороговые уровни)	Разработать порядок использования NOAEL, LOAEL, ВМС, ВМСЛ для установления гигиенических нормативов
4. Использование результатов ранее проведенных исследований для установления исходных параметров при разработке нормативов	Анализ ранее проведенных исследований используется для характеристики вещества, а отправные точки устанавливаются по результатам проведения экспериментальных исследований	Отправные точки могут быть установлены только по результатам анализа ранее проведенных опубликованных исследований	Разработать методические подходы по обоснованию нормативов с использованием результатов ранее проведенных исследований
5. Способ учета неопределенностей	Коэффициенты запаса	Факторы неопределенности (позволяют учесть более широкий спектр неопределенностей)	Модифицировать отечественную систему учета неопределенностей при разработке нормативов путем включения дополнительных областей

Гармонизированные методические подходы к обоснованию ПДК_{сг} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения были использованы в рамках СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»¹³. Однако некоторые из полученных значений численно не совпадают с референсными уровнями (*RfC*) изложенными в рамках «Руководства по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду»¹⁴, являющегося основополагающим документом при проведении процедуры оценки риска. Это обусловлено действием так называемого принципа обновления установленных значений после появления новых данных, которые могут быть использованы в процессе их разработки и обоснования. Так, для ртути ПДК_{сг} была установлена на два порядка ниже, чем *RfC*, что обусловлено тем, что ОЕННА в 2008 г. было утверждено новое более низкое значение уровня LOAEL влияния на нервную систему человека [39]; отличия значений для этилбензола наблюдаются в связи с тем, что для данного вещества в 2010 г. ATSDR была обновлена LOAEL, на базе которого предложено более низкое значение MRL [40]; для этилбензола значения LOAEL были обновлены ATSDR в 2012 г., что также привело к отличиям в разработанных на их основе нормативов [41]. Отличия значений ПДК_{сг} от *RfC* для таких веществ, как тетрахлорметан, хлорэтан, хлорэтен, отмечаются в связи с тем, что значения *RfC* установлены по критериям только неканцерогенного риска, а значения ПДК_{сг} были рассчитаны по критериям и неканцерогенного, и канцерогенного рисков, что обеспечивает большую степень безопасности при хроническом поступлении данных веществ. В связи с вышеизложенным отличия количественных значений были обусловлены появлением новых данных, позволивших принять новые значения.

Таким образом, методические подходы к обоснованию ПДК_{сг} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения являются полностью гармонизированными с международными подходами и позволяют разрабатывать ПДК_{сг}, не приводящие к возникновению неприемлемого риска для здоровья населения, в том числе чувствительных групп, в течение всей жизни.

Выводы. По результатам аналитического обзора данных научной литературы были выделены ключевые элементы отечественных и зарубежных методических подходов, используемых при установлении нормативов и стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом ингаляционном поступлении, включаю-

щие в себя время осреднения нормативов, выбор отправных точек, использование опубликованных результатов ранее проведенных исследований для установления исходных параметров при разработке нормативов, способ учета неопределенностей и использование критерия безопасности (отсутствия недопустимого риска). Установлено, что подходы, используемые при разработке ПДК_{сг} являются частично гармонизированными, так как не предполагают применение пороговых уровней (BMC, BMCL) и использование опубликованных результатов ранее проведенных исследований для установления отправных точек при разработке гигиенических нормативов, а также не позволяют учесть весь спектр неопределенностей, формирующихся в процессе их разработки. Не представляется возможным оценить безопасность среднесуточных нормативов по критериям риска для здоровья человека в связи с тем, что для них отсутствуют необходимые параметры для проведения оценки риска. На основе полученных результатов были разработаны предложения, позволяющие обеспечить полную степень гармонизации отечественных подходов с мировой практикой, которые были полностью учтены в рамках методических подходов к обоснованию ПДК_{сг} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения. Данные подходы являются полностью гармонизированными, так как предусматривают установление ПДК_{сг} для оценки влияния хронического поступления вредных веществ; предлагают порядок использования NOAEL, LOAEL, BMC, BMCL для установления отправных точек при разработке нормативов, значения которых могут быть установлены в том числе по данным анализа опубликованных результатов ранее проведенных исследований; являются дополненными в области факторов неопределенности. Обеспечение безопасности разрабатываемых величин ПДК_{сг} достигается, кроме всего прочего, благодаря использованию при их разработке критериев приемлемого риска, что позволяет разрабатывать среднегодовые нормативы, не приводящие к возникновению неприемлемого риска для здоровья населения, в том числе чувствительных групп населения, в течение всей жизни. Методические подходы к обоснованию ПДК_{сг} химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью являются полностью гармонизированными и могут быть использованы для разработки гармонизированных ПДК_{сг}.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

¹³ СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 03.04.2021).

¹⁴ Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.

Список литературы

1. Проблемы гармонизации нормативов атмосферных загрязнений и пути их решения / С.Л. Авалиани, С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Н.С. Скворцова, В.А. Кислицин, А.Л. Мишина // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 75–78.
2. Совершенствование методических подходов к обоснованию среднегодовых предельно допустимых концентраций вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест по критериям допустимого риска здоровью человека / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, К.В. Четверкина, А.А. Хасанова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 39–48. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.05
3. Синицына О.О., Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В. Научные основы единого эколого-гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде // Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды / под ред. Ю.А. Рахманина. – М.: Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина. – 2001. – С. 106–123.
4. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. Reference Dose/Reference Concentration (RfD/RfC) Technical Panel. Final report (EPA/630/P-02/002F) // Risk Assessment Forum. – Washington, DC: U.S. EPA, 2002. – 192 p.
5. Minimal Risk Levels (MRLs) [Электронный ресурс] // The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/> (дата обращения: 15.03.2021).
6. Методы и технологии анализа риска здоровью в системе государственного управления при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, И.В. Май, П.З. Шур // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 93–98.
7. Актуальные проблемы правовой и научно-методической поддержки обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации как стратегической государственной задачи / Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова, Г.Г. Онищенко, И.В. Май // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 5–9.
8. Методические подходы, опыт и перспективы реализации рискованной модели надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, управления риском для здоровья населения и защиты прав потребителей / В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, О.В. Диконская, М.А. Гилева, А.П. Боярский // Гигиена и санитария. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 104–108.
9. Актуальные проблемы управления рисками здоровью населения в России / В.Н. Ракитский, С.Л. Авалиани, Т.А. Шашина, Н.С. Додина // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 572–575.
10. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 701–707.
11. Научная концепция развития нормативно-методической основы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / А.Ю. Попова, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, М.С. Орлов // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 12. – С. 1226–1230.
12. Авалиани С.Л., Мишина А.Л. О гармонизации подходов к управлению качеством атмосферного воздуха // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – Т. 216, № 3. – С. 44–48.
13. Опыт обоснования гигиенических нормативов безопасности пищевых продуктов с использованием критериев риска здоровью населения / Н.В. Зайцева, В.А. Тутельян, П.З. Шур, С.А. Хотимченко, С.А. Шевелева // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 70–74.
14. Применение методологии оценки риска для здоровья населения от вредных факторов окружающей среды в практической деятельности управления Роспотребнадзора / Е.Е. Андреева, А.В. Иваненко, В.А. Силиверстов, Е.В. Судакова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 219–222.
15. Gaylor D., Kodell R. A procedure for developing risk-based reference doses // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 35, № 2. – P. 137–141. DOI: 10.1006/rtph.2002.1533
16. Travis K.Z., Pate I., Welsh Z.K. The role of the benchmark dose in a regulatory context // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 280–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.07.003
17. Procedures for calculating benchmark doses for health risk assessment / D. Gaylor, L. Ryan, D. Krewski, Y. Zhu // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 150–164. DOI: 10.1006/rtph.1998.1247
18. The benchmark dose method-review of available models, and recommendations for application in health risk assessment / A. Filipsson, S. Sand, J. Nilsson, K. Victorin // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33, № 5. – P. 505–542.
19. Dorato M.A., Engelhardt J.A. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s) // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 265–274. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.05.004
20. Faustman E., Bartell S. Review of Noncancer Risk Assessment: Application of the Benchmark Dose Methods // Human and Ecological Risk Assessment. – 1997. – Vol. 3, № 5. – P. 893–920. DOI: 10.1080/10807039709383733
21. Herrman J.L., Younes M. Background to the ADI/TDI/PTWI // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 30, № 2. – P. 109–113. DOI: 10.1006/rtph.1999.1335
22. Speijers G. J. Precision of estimates of an ADI (or TDI or PTWI) // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 30, № 2. – P. 87–93. DOI: 10.1006/rtph.1999.1331
23. Standardizing benchmark dose calculations to improve science-based decisions in human health assessments / J.A. Wignall, A.J. Shapiro, F.A. Wright, T.J. Woodruff, W.A. Chiu, K.Z. Guyton, I. Rusyn // Environ. Health Perspect. – 2014. – Vol. 122, № 5. – P. 499–505. DOI: 10.1289/ehp.1307539
24. Identification of a critical dose level for risk assessment: developments in benchmark dose analysis of continuous endpoints / S. Sand, D. Rosen, K. Victorin, A.F. Filipsson // Toxicol. Sci. – 2006. – Vol. 90, № 1. – P. 241–251. DOI: 10.1093/toxsci/kfj057

25. Edler L., Kopp-Schneider A. Statistical models for low dose exposure // *Mutat. Res.* – 1998. – Vol. 405, № 2. – P. 227–236. DOI: 10.1016/s0027-5107(98)00140-7
26. Crump K. Calculation of the benchmark doses from continuous data // *Risk Anal.* – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 79–89. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1995.tb00095.x
27. Crump K. Critical issues in benchmark calculations from continuous data // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 133–153. DOI: 10.1080/20024091064200
28. Budtz-Jorgensen E. Benchmark dose calculations from epidemiological data // *Biometrics.* – 2001. – Vol. 57, № 3. – P. 698–706. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2001.00698.x
29. Krewski D., Zhu Y., Fung, K. Benchmark doses for developmental toxicants // *Inhalation Toxicology.* – 1999. – Vol. 11, № 6–7. – P. 579–591. DOI: 10.1080/089583799196998
30. Hazard identification by methods of animal-based toxicology / S.M. Barlow, J.B. Greig, J.W. Bridges, A. Carere, A.J.M. Carpy, C.L. Galli, J. Kleiner, I. Knudsen [et.al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2002. – Vol. 40, № 2–3. – P. 145–191. DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00117-x
31. McClellan R.O. Human health risk assessment: A historical overview and alternative paths forward // *Inhal. Toxicol.* – 1999. – Vol. 11, № 6–7. – P. 477–518. DOI: 10.1080/089583799196880
32. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F) // Office of Research and Development. – USA: U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, 1994. – 289 p.
33. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC: The National Academies Press, 2014. – 170 p.
34. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment // World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS). – Harmonization Project Document. – 2005. – № 2. – 100 p.
35. Хасанова А.А. Анализ отечественных и зарубежных методических подходов к учету неопределенностей при установлении гигиенических нормативов содержания вредных веществ в атмосферном воздухе // *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 / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета. – 2020. – Т. 1. – С. 100–107.
36. A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation – Considerations for application of adjustment factors / R.G. Sussman, B.D. Naumann, T. Pfister, C. Sehner, C. Seaman, P.A. Weideman // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 79, № 1. – P. 57–66. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.023
37. Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government // The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. – Institute for Environment and Health, 2003. – 73 p.
38. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report) (EPA/600/R-09/052F). – Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2011. – 1436 p.
39. ОЕННА Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL) [Электронный ресурс] // The Office of Environmental Health Hazard Assessment. – URL: <https://oehha.ca.gov/> (дата обращения: 20.05.2021).
40. Toxicological profile for ethylbenzene. – U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010. – 341 p.
41. Toxicological profile for styrene. – U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010. – 283 p.

Шур П.З., Хасанова А.А. Аналитический обзор подходов к обеспечению безопасности при обосновании гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 156–167. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15

UDC 613; 614
DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15.eng

Read
online 

Review

ANALYTICAL REVIEW OF APPROACHES TO PROVIDING SAFETY WHEN SUBSTANTIATING HYGIENIC STANDARDS FOR CHEMICALS CONTENTS IN AMBIENT AIR

P.Z. Shur, A.A. Khasanova

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

A necessity to harmonize Russian sanitary-epidemiologic approaches with international standards is fixed in the federal legislation in the RF; given that, it seems vital to harmonize standards for ambient air quality taking into account a period of their averaging. To do that, previously methodical approaches were suggested to substantiating average annual MPC of chemicals in ambient air as per health risk criteria.

The research goal here was to make a review of previously applied and newly created methodical approaches to establishing average annual MPC taking into account an extent to which they were harmonized with international approaches and their capacity to provide safety for population.

As per results obtained via the performed literature review, we spotted out key elements in methodical approaches applied in the RF and abroad when substantiating standards for ambient air quality taking into account chronic inhalation exposure; the further analysis was performed in accordance with them.

It was detected that approaches applied to establish average annual MPC were partially harmonized since they didn't involve using threshold levels (BMC, BMCL); use of results obtained in previous studies to establish starting points in developing hygienic standards does not allow taking all the existing uncertainties into account. It seems impossible to estimate their safety as per health risk criteria due to absence of relevant parameters. Methodical approaches to substantiating average annual MPC as per health risk criteria are fully harmonized. Thus, they involve using BMC and BMCL for determining starting points when standards are being developed; values for such starting points can be established, among other things, as per data obtained via analyzing results of previous studies and are also supplemented when it comes down to taking uncertainty factors into account. Safety of developed average annual MPC is provided, among other things, due to obtained standards being verified as per acceptable (permissible) risk criteria. Given that, they can be used for developing harmonized average annual MPC.

Key words: average annual MPC, average daily MPC, hygienic standards, risk criteria, harmonization, ambient air, safety, methodical approaches.

References

1. Avaliani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Skvortsova N.S., Kislitsin V.A., Mishina A.L. Problems and ways of solutions to harmonize standards for air pollution. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 75–78 (in Russian).
2. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Chetverkina K.V., Khasanova A.A. Developing methodical approaches to substantiating average annual maximum permissible concentrations of hazardous substances in ambient air in settlements as per acceptable health risk. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 3, pp. 39–48. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.05.eng
3. Sinitsyna O.O., Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V. Nauchnye osnovy edinogo ekologo-gigienicheskogo normirovaniya khimicheskikh veshchestv v okruzhayushchei srede [Scientific grounds for unified ecological-hygienic standardization of chemicals in the environment]. *Itogi i perspektivy nauchnykh issledovaniy po problem ekologii cheloveka i gigieny okruzhayushchei sredy*. In: Yu.A. Rakhmanin ed. Moscow, Nauchno-issledovatel'skii institute ekologii cheloveka i gigieny okruzhayushchei sredy im. A.N. Sysina Publ., 2001, pp. 106–123 (in Russian).
4. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes. Reference Dose/Reference Concentration (RfD/RfC) Technical Panel. Final report (EPA/630/P-02/002F). *Risk Assessment Forum*. Washington, DC, U.S.EPA, 2002, 192 p.

© Shur P.Z., Khasanova A.A., 2021

Pavel Z. Shur – Doctor of Medical Sciences, Academic Secretary, Senior researcher (e-mail: shur@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

Anna A. Khasanova – Researcher in the Health Risk Analysis Department (e-mail: KhasanovaAA@inbox.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7438-0358>).

5. Minimal Risk Levels (MRLs). *The Agency for Toxic Substances and Disease Registry*. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/minimalrisklevels/> (15.03.2021).
6. Zaitseva 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*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 93–98 (in Russian).
7. Zaitseva N.V., Popova A.Yu., Onishchenko G.G., May I.V. Current problems of regulatory and scientific-medical support for the assurance of the sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation as the strategic government task. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 5–9 (in Russian).
8. Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Dikonskaya O.V., Gileva M.A., Boyarskii 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*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 104–108 (in Russian).
9. Rakitskii V.N., Avaliani S.L., Shashina T.A., Dodina N.S. Actual problems of population health risks management in Russia. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 6, pp. 572–575 (in Russian).
10. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 8, pp. 701–707 (in Russian).
11. Popova A.Yu., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Orlov M.S. The paradigm of the development of the regulatory and methodological framework aimed to maintain sanitary and epidemiological welfare of the population. *Gigiena i sanitariya*, 2017, vol. 96, no. 12, pp. 1226–1230 (in Russian).
12. Avaliani S.L., Mishina A.L. Harmonization of approaches to management of air quality. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2011, vol. 216, no. 3, pp. 44–48 (in Russian).
13. Zaitseva N.V., Tutel'yan V.A., Shur P.Z., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A. Experience of justification of hygienic standards of food safety with the use of criteria for the risk for population health. *Gigiena i sanitariya*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 70–74 (in Russian).
14. Andreeva E.E., Ivanenko A.V., Siliverstov V.A., Sudakova E.V. Application of methodology for the assessment of risk for public health from harmful environmental factors in the practice activity of the office of service for supervision of consumer rights protection and human welfare in the city of Moscow. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 2, pp. 219–222 (in Russian).
15. Gaylor D., Kodell R. A procedure for developing risk-based reference doses. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, vol. 35, no. 2, pp. 137–141. DOI: 10.1006/rtp.2002.1533
16. Travis K.Z., Pate I., Welsh Z.K. The role of the benchmark dose in a regulatory context. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, vol. 43, no. 3, pp. 280–291. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.07.003
17. Gaylor D., Ryan L., Krewski D., Zhu Y. Procedures for calculating benchmark doses for health risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1998, vol. 28, no. 2, pp. 150–164. DOI: 10.1006/rtp.1998.1247
18. 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, vol. 33, no. 5, pp. 505–542.
19. Dorato M.A., Engelhardt J.A. The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, vol. 42, no. 3, pp. 265–274. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.05.004
20. Faustman E., Bartell S. Review of Noncancer Risk Assessment: Application of the Benchmark Dose Methods. *Human and Ecological Risk Assessment*, 1997, vol. 3, no. 5, pp. 893–920. DOI: 10.1080/10807039709383733
21. Herrman J.L., Younes M. Background to the ADI/TDI/PTWI. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1999, vol. 30, no. 2, pp. 109–113. DOI: 10.1006/rtp.1999.1335
22. Speijers G. J. Precision of estimates of an ADI (or TDI or PTWI). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1999, vol. 30, no. 2, pp. 87–93. DOI: 10.1006/rtp.1999.1331
23. Wignall J.A., Shapiro A.J., Wright F.A., Woodruff T.J., Chiu W.A., Guyton K.Z., Rusyn I. Standardizing benchmark dose calculations to improve science-based decisions in human health assessments. *Environ. Health Perspect.*, 2014, vol. 122, no. 5, pp. 499–505. DOI: 10.1289/ehp.1307539
24. Sand S., Rosen D., Victorin K., Filipsson A.F. Identification of a critical dose level for risk assessment: developments in benchmark dose analysis of continuous endpoints. *Toxicol. Sci.*, 2006, vol. 90, no. 1, pp. 241–251. DOI: 10.1093/toxsci/kfj057
25. Edler L., Kopp-Schneider A. Statistical models for low dose exposure. *Mutat. Res.*, 1998, vol. 405, no. 2, pp. 227–236. DOI: 10.1016/s0027-5107(98)00140-7
26. Crump K. Calculation of the benchmark doses from continuous data. *Risk Anal.*, 1995, vol. 15, no. 1, pp. 79–89. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1995.tb00095.x
27. Crump K. Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2002, vol. 32, no. 3, pp. 133–153. DOI: 10.1080/20024091064200
28. Budtz-Jorgensen E. Benchmark dose calculations from epidemiological data. *Biometrics*, 2001, vol. 57, no. 3, pp. 698–706. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2001.00698.x
29. Krewski D., Zhu Y., Fung K. Benchmark doses for developmental toxicants. *Inhalation Toxicology*, 1999, vol. 11, no. 6–7, pp. 579–591. DOI: 10.1080/089583799196998
30. Barlow S.M., Greig J.B., Bridges J.W., Carere A., Carpy A.J.M., Galli C.L., Kleiner J., Knudsen I. [et.al.]. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food Chem. Toxicol.*, 2002, vol. 40, no. 2–3, pp. 145–191. DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00117-x
31. McClellan R.O. Human health risk assessment: A historical overview and alternative paths forward. *Inhal. Toxicol.*, 1999, vol. 11, no. 6–7, pp. 477–518. DOI: 10.1080/089583799196880

32. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F). Office of Research and Development. USA, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, 1994, 289 p.
33. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC, The National Academies Press Publ., 2014, 170 p.
34. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (IPCS). Harmonization Project Document, no. 2, 100 p.
35. Khasanova A.A. Analiz otechestvennykh i zarubezhnykh metodicheskikh podkhodov k uchetu neopredelennosti pri ustanovlenii gigienicheskikh normativov sodержaniya vrednykh veshchestv v atmosfernom vozdukh [Analysis of domestic and foreign methodical approaches to taking uncertainties into account when developing hygienic standards for adverse chemicals contents in ambient air]. *Analiz riska zdorov'yu - 2020 sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu RISE-2020 i kruglym stolom po bezopasnosti pitaniya: Materialy X Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm', Izdatel'stvo Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta Publ., 2020, vol. 1, pp. 100–107 (in Russian).
36. Sussman R.G., Naumann B.D., Pfister T., Sehner C., Seaman C., Weideman P.A. A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation—Considerations for application of adjustment factors. *Regul. Toxicol. Pharmacol*, 2016, vol. 79, no. 1, pp. 57–66. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.023
37. Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government. The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Institute for Environment and Health, 2003, 73 p.
38. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report) (EPA/600/R-09/052F). Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, 2011, 1436 p.
39. OEHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Level (REL). The Office of Environmental Health Hazard Assessment. Available at: <https://oehha.ca.gov/> (20.05.2021).
40. Toxicological profile for ethylbenzene. U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010, 341 p.
41. Toxicological profile for styrene. U.S. Department of health and human services Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010, 283 p.

Shur P.Z., Khasanova A.A. Analytical review of approaches to providing safety when substantiating hygienic standards for chemicals contents in ambient air. Health Risk Analysis, 2021, no. 2, pp. 156–167. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15.eng

Получена: 08.04.2021

Принята: 16.06.2021

Опубликована: 30.06.2021