



Научная статья

РАЗРАБОТКА ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОСТУПЛЕНИИ БЕНЗОЛА И СРЕДНЕГОДОВОЙ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ БЕНЗОЛА ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

П.З. Шур¹, Н.В. Зайцева¹, А.А. Хасанова¹, К.В. Четверкина^{1,2}, В.М. Ухабов²

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

В связи с появлением большого количества современных токсикологических и эпидемиологических данных о негативном влиянии химических веществ необходимо совершенствование количественных критериев, используемых для оценки рисков здоровью населения. Целесообразно обновление установленных ранее референтных концентраций, а также уточнение органов и систем, на которые оказывает влияние химическое вещество в концентрациях, равных референтной или превышающих её значение. Целью данной работы было установление референтной концентрации бензола и дополнительных количественных критериев его воздействия (дополнительных референтных концентраций) на отдельные органы и системы в условиях хронического ингаляционного поступления, а также среднегодовой предельно допустимой концентрации, верифицированной по критерию допустимого уровня канцерогенного риска в течение всей жизни человека и с помощью эволюционных моделей. По результатам проведенного исследования в качестве референтной концентрации при хроническом ингаляционном поступлении бензола рекомендовано использовать величину $0,005 \text{ мг/м}^3$, а в качестве критического эффекта – снижение количества В-лимфоцитов, которое может обуславливать негативные эффекты со стороны системы крови и иммунной системы. В качестве дополнительных референтных концентраций бензола установлены величины $0,007 \text{ мг/м}^3$, критический орган – печень, и $0,012 \text{ мг/м}^3$, критический эффект – влияние на развивающийся организм. Они могут быть использованы как дополнительные параметры для оценки неканцерогенного риска для здоровья населения при хроническом ингаляционном поступлении бензола в условиях повышенной экспозиции. Полученные результаты были использованы при обосновании среднегодовой предельно допустимой концентрации бензола в атмосферном воздухе, в качестве которой была предложена величина $0,005 \text{ мг/м}^3$, обеспечивающая безопасность (отсутствие недопустимого (неприемлемого) риска для жизни и здоровья человека в течение всей жизни) с учетом вероятного канцерогенного воздействия.

Ключевые слова: референтная концентрация, дополнительные референтные концентрации, среднегодовая ПДК, бензол, риск здоровью, параметры для оценки риска.

Методология оценки риска здоровью населения от воздействия химических веществ, загрязняющих окружающую среду, является актуальным и эффективным инструментом, позволяющим дать оценку вероятности возникновения ущерба для здо-

ровья в зависимости от уровня вредного воздействия вещества [1–3]. основополагающим документом при проведении процедуры оценки риска является Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических

© Шур П.З., Зайцева Н.В., Хасанова А.А., Четверкина К.В., Ухабов В.М., 2021

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

Зайцева Нина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

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

Четверкина Кристина Владимировна – старший научный сотрудник, заведующий лабораторией методов анализа внешнесредовых рисков; преподаватель (e-mail: chetverkina@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1548-228X>).

Ухабов Виктор Максимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии человека (e-mail: arbuzovatp@mail.ru; тел.: 8 (342) 235-11-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>).

веществ, загрязняющих окружающую среду»¹. В соответствии с ним при проведении оценки риска, связанного с хроническим поступлением вредных веществ из атмосферного воздуха, установленные концентрации сравниваются с референтными концентрациями (*RfC*). Они представляют собой суточное воздействие химического вещества в течение всей жизни, которое устанавливается с учетом всех имеющихся современных научных данных и, вероятно, не приводит к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения¹.

В соответствии с Р 2.1.10.1920-04 *RfC* представлены для широкого спектра химических веществ. При этом для каждого вещества также определены критические органы и системы, то есть те, на которые данное химическое вещество оказывает влияние в первую очередь. Для некоторых веществ представлен достаточно широкий перечень критических органов и систем при хроническом ингаляционном поступлении. Например, 1,3-бутадиен (критические органы и системы: репродуктивная система, органы дыхания, сердечно-сосудистая система, кровь, канцерогенное действие), ацетон (критические органы и системы: печень, почки, кровь, ЦНС), бензол (критические органы и системы: развитие, кровь, красный костный мозг, ЦНС, иммунная, сердечно-сосудистая, репродуктивная системы), диоксины (критические органы и системы: системное действие, развитие, печень, репродуктивная система, гормональная система, органы дыхания, кровь) и другие. С одной стороны, по результатам предварительно проведенного анализа данных литературы о механизмах действия различных химических веществ в большинстве случаев изначально вредные эффекты возникают в одном из органов / систем органов при определенном уровне, на основе этих данных и устанавливается референтная концентрация, при превышении которой в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы. В связи с этим необходимо уточнение уровней экспозиции, при которых возникают вредные эффекты в рамках указанных критических органов и систем органов, так как применение ранее используемого подхода при оценке риска комбинированного действия при помощи коэффициентов и индексов опасности приводит к переоценке формируемых уровней риска. Целесообразно также уточнение критических эффектов в соответствии с механизмом действия химических веществ в рамках выделенных критических органов и систем органов.

С другой стороны, в соответствии с результатами ряда современных научных исследований, статистически достоверные эффекты влияния некоторых веществ наблюдаются при более низких уровнях, чем установленные *RfC*, в том числе на органы и системы, не указанные в качестве критических, что может приводить к недооценке формируемых уровней риска по существующей методологии. Это обусловлено появлением новых современных данных токсикологических и эпидемиологических исследований о воздействии химических веществ. В связи с этим целесообразно провести пересмотр установленных ранее *RfC* в соответствии с так называемым принципом обновления установленных значений после появления новых данных, которые могут быть использованы в процессе их разработки и обоснования, закрепленного в рамках Р 2.1.10.1920-04 и в ряде зарубежных документов по разработке референтных уровней [4–5].

Таким образом, необходимо уточнение количественных критериев (референтных концентраций), используемых для оценки неканцерогенного риска здоровью населения, связанного с загрязнением объектов окружающей среды химическими веществами. Полученные результаты могут быть использованы при обосновании среднегодовых предельно допустимых концентраций (ПДК_{ср}) химических веществ в атмосферном воздухе с учетом канцерогенного действия.

Апробацию данных положений целесообразно провести на примере бензола, так как для данного вещества в Р 2.1.10.1920-04 указан один из наиболее широких перечней критических органов и систем при хроническом ингаляционном поступлении, оно обладает доказанным канцерогенным действием, а также для него имеется ряд обновленных релевантных токсикологических и эпидемиологических исследований [6–10]. Кроме того, бензол является одним из приоритетных химических веществ в соответствии со списками приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха Air Quality Standards of European Commission и ATSDR's Substance Priority List, а также входит в список загрязнителей в соответствии с письмом «О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения» № 11/109-111 от 07.08.1997² [11–13]. В соответствии с Государственным докладом «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» он входит в состав приоритетных факторов среды обитания, формирующих медико-демографические потери³.

¹ 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.; Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, И.В. Май [и др.]; под общ. ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – М.; Пермь: Изд-во Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2014. – 738 с.

² О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения [Электронный ресурс] // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=838 (дата обращения: 15.11.2021).

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

Цель работы – обосновать референтную концентрацию бензола и дополнительные количественные критерии его воздействия на отдельные органы и системы в условиях хронического ингаляционного поступления (дополнительные референтные концентрации), а также среднегодовую ПДК бензола.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Установить уровни экспозиции, которые могут быть использованы в качестве исходных для обоснования RfC и дополнительных RfC бензола.

2. Обосновать RfC бензола при хроническом ингаляционном поступлении и соответствующие критические органы и системы.

3. Обосновать дополнительные количественные критерии (дополнительные референтные концентрации), на уровне которых бензол будет оказывать воздействие на органы и системы, отличные от тех, которые были определены в качестве критических для RfC .

4. Обосновать ПДК_{сг} бензола и провести ее верификацию по критериям канцерогенного риска и с применением эволюционных моделей.

Материалы и методы. В качестве уровней экспозиции, которые могут быть использованы в качестве исходных для обоснования RfC и дополнительных RfC , устанавливались значения величин NOAEL (недействующий уровень), LOAEL (пороговый уровень), BMC (реперная концентрация) и BMCL (нижний доверительный предел реперной концентрации) влияния бензола на различные органы и системы [14–15]. Для этого был выполнен аналитический обзор отечественных и зарубежных исследований о влиянии бензола на различные органы и системы в базах данных Scopus, ResearchGate, Web of Science, CyberLeninka, NCBI PubMed, eLibrary, Google Scholar, Elsevier, соответствующих критериям релевантности. Полученные на этапе анализа результаты были объединены в итоговые таблицы влияния бензола на отдельные органы и системы. Они включали в себя данные о типе исследования (токсикологическое / эпидемиологическое), объекте исследования, характеристике выборки, экспозиции (продолжительность, интенсивность), описании дизайна исследования / условий проведения эксперимента, данные об эффекте / ответе, используемых методах сбора и обработки информации, моделях зависимости «экспозиция – ответ», недействующих / минимальных действующих уровнях, ограничениях исследования, источнике информации. Далее был проведен углубленный анализ с

целью оценки достаточности данных для установления статистически достоверных минимальных уровней экспозиции, вызывающих развитие тех или иных вредных эффектов в рамках выделенных органов и систем, и последующей разработки на их основе количественных критериев воздействия бензола. Полностью обработано более 150 публикаций и отчетов.

Установление RfC и дополнительных RfC бензола проводилось в соответствии с подходами, применяемыми Агентством по охране окружающей среды США (US EPA) [4–5, 16]. Для их расчета была использована формула (1):

$$RfC = POD / \prod MF, \quad (1)$$

где RfC – референтная концентрация бензола в атмосферном воздухе, мг/м³; POD – величина отправной точки (концентрация), мг/м³; MF – величина суммарного фактора неопределенности.

Установление факторов неопределенности при обосновании референтных концентраций, обоснование ПДК_{сг} бензола и ее верификация проводились в соответствии с принципами, изложенными в рамках научно-исследовательской работы «Разработка методических подходов к обоснованию ПДК химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения», номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119060390099-5⁴.

Для верификации ПДК_{сг} бензола в атмосферном воздухе по критерию канцерогенного риска была использована формула (2), позволяющая рассчитать концентрацию вещества в воздухе, которая обеспечивает приемлемый уровень канцерогенного риска:

$$ПДК_{сг}^{канц} = \frac{(CR)}{(UR)}, \quad (2)$$

где CR – приемлемый уровень канцерогенного риска (1·10⁻⁴); UR – единичный риск, м/мг³ (рассчитывается в соответствии с Р 2.1.10.1920-04⁵).

Верификация величины ПДК_{сг} бензола, соответствующей допустимому уровню риска в течение жизни человека, проводилась на основе принципов, представленных в методических рекомендациях МР 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей»⁶ отделом математического моделирования по данным углубленных исследований ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

⁴ Зайцева Н.В., Шур П.З. Разработка методических подходов к обоснованию ПДК химических веществ в атмосферном воздухе по критериям риска здоровью населения: отчет о науч.-исслед. работе // ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – Пермь, 2019. – 145 с.

⁵ 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.

⁶ МР 2.1.10.0062-12. 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.

Результаты и их обсуждение. По данным анализа ряда релевантных источников установлено, что бензол при разных уровнях экспозиции оказывает влияние на ряд органов и систем организма, в том числе на систему крови, иммунную систему, нервную систему, сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, печень, репродуктивную систему, кожу и глаза, а также воздействует на развивающийся организм, обладает генотоксичностью и выраженным канцерогенным действием [6–10, 16, 17].

В соответствии с результатами углубленного анализа достаточное количество релевантных данных для определения уровней экспозиции, которые могут быть использованы в качестве исходных для обоснования *RfC* и дополнительных *RfC* бензола, установлено для системы крови, печени и влияния на развивающийся организм. Немногочисленные исследования, в которых оценивалось потенциальное влияние бензола при хроническом ингаляционном поступлении на другие органы и системы, не могли быть использованы в связи с множеством ограничений, таких как отсутствие качественных и / или количественных характеристик уровней экспозиции и эффектов, недостаточно проработанный дизайн исследования, одновременное воздействие в исследовании бензола и ряда других веществ и др. [7–10, 16, 17].

Для системы крови были отобраны исследования, в которых установлены статистически достоверные эффекты влияния бензола при хроническом ингаляционном поступлении на более низких уровнях по отношению ко всем проанализированным на данный момент времени работам. В список исследований вошли результаты работ Schnatter et al., [18], Rothman

et al. [19] и Lan et al. [20]. По результатам дополнительно проведенного поиска было установлено, что на их основе организациями US EPA и ОЕННА были рассчитаны уровни BMCL [16, 17]. Они были использованы в качестве отправных точек для расчета вариантов референтных уровней и установления соответствующих факторов неопределенности (табл. 1).

По результатам проведенных исследований рассчитаны три варианта *RfC*, характеризующих экспозицию, при которой возможно возникновение вредных эффектов со стороны системы крови при хроническом ингаляционном поступлении бензола, составивших 0,005; 0,07 и 0,09 мг/м³. В качестве референтного уровня была выбрана минимальная концентрация, составляющая 0,005 мг/м³, а в качестве критического эффекта – снижение количества В-лимфоцитов. В связи с тем что данный эффект характеризует как нарушения со стороны системы крови, так и со стороны иммунной системы, в качестве критических органов и систем для данной *RfC* были выбраны система крови и иммунная система.

По влиянию бензола на печень также были отобраны исследования, в которых установлены статистически достоверные эффекты его влияния на более низких уровнях по отношению ко всем проанализированным на данный момент времени работам. В итоговый список вошли результаты работ Perez et al. [21, 22] и Uzma et al. [23]. На их основе были установлены пороговые уровни бензола, вызывающие развитие тех или иных эффектов, которые были использованы в качестве отправных точек для расчета вариантов референтных уровней, и соответствующие факторы неопределенности (табл. 2).

Таблица 1

Результаты расчетов *RfC* бензола при хроническом ингаляционном поступлении на базе ключевых исследований влияния данного химического вещества на систему крови

Параметр	Исследование (год)		
	Rothman et al. (1996)	Lan et al. (2004)	Schnatter et al. (2010)
Объект исследования, человек	44	250	928
Экспозиция, лет	Профессиональная экспозиция, в среднем 6,3	Профессиональная экспозиция, в среднем 6,1	Профессиональная экспозиция, в среднем 6,5
Критический эффект	Снижение абсолютного количества лимфоцитов	Снижение количества В-лимфоцитов	Снижение количества нейтрофилов и уменьшение объема тромбоцитов
Пороговая концентрация, ppm (мг/м ³)	LOAEL = 7,6 (24,8)	LOAEL = 0,57 (1,86)	LOAEL = 7,8 (25)
Пересчет в BMCL (Источник)	BMCL = 8,2 мг/м ³ (US EPA, 2003) [16]	BMCL = 0,204 ppm (0,665 мг/м ³) (ОЕННА, 2014) [18]	BMCL = 3,3 ppm (10,8 мг/м ³) (ОЕННА, 2014) [18]
Отправная точка (POD), мг/м ³	BMCL = 8,2	BMCL = 0,665	BMCL = 10,8
Суммарный фактор неопределенности (<i>MF</i>)	<i>MF</i> = 120 10 – фактор внутривидовой экстраполяции; 2 – фактор, учитывающий экстраполяцию с управляемого режима на реальные условия; 6 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных	<i>MF</i> = 120 10 – фактор внутривидовой экстраполяции; 2 – фактор, учитывающий экстраполяцию с управляемого режима на реальные условия; 6 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных	<i>MF</i> = 120 10 – фактор внутривидовой экстраполяции; 2 – фактор, учитывающий экстраполяцию с управляемого режима на реальные условия; 6 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных
Рассчитанные уровни <i>RfC</i>	0,07 мг/м ³	0,005 мг/м ³	0,09 мг/м ³
Выбранный уровень <i>RfC</i>	0,005 мг/м ³		

Таблица 2

Результаты расчетов дополнительной RfC бензола при хроническом ингаляционном поступлении на базе ключевых исследований влияния данного химического вещества на печень

Параметр	Исследование (год)	
	Perez et al. (2006)	Uzma et al. (2008)
Объект исследования	Человек	Клетки печени
Экспозиция	Профессиональная, 9 месяцев	Экспериментальная (клетки печени культивировались в течение 8 ч с различными концентрациями бензола)
Критический эффект	Гипертрансаминаземия	Снижение жизнеспособности гепатоцитов на 30 %
Пороговая концентрация	Концентрация бензола в воздухе 4,7 мг/м ³	1 ppm (3,26 мг/м ³)
Отправная точка (POD), мг/м ³	4,7	3,26
Суммарный фактор неопределённости (MF)	$MF = 300$ 10 – фактор внутривидовой экстраполяции; 5 – фактор, учитывающий отправной пункт; 6 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных	$MF = 480$ 10 – фактор межвидовой экстраполяции; 6 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных; 8 – фактор, учитывающий экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии хронического поступления
Рассчитанные уровни дополнительных RfC	0,016 мг/м ³	0,007 мг/м ³
Выбранный уровень дополнительной RfC	Дополнительная $RfC_{\text{печень}} = 0,007 \text{ мг/м}^3$	

Таблица 3

Результаты расчетов дополнительной RfC бензола при хроническом ингаляционном поступлении на базе ключевых исследований влияния данного химического вещества на развивающийся организм

Параметр	Исследование (год)	
	Chen et al. (2000)	Lupo et al. (2011)
Объект исследования	Беременные женщины	Беременные женщины
Экспозиция, мес.	Хроническая, 9	Хроническая, 9
Критический эффект	Снижение массы тела при рождении	Расщепление позвоночника (неполное формирование позвоночника)
Пороговая концентрация, мг/м ³	Средняя воздействующая концентрация 0,36	Воздействующие концентрации от 0,45
Отправная точка (POD), мг/м ³	0,36	0,45
Суммарный фактор неопределённости (MF)	$MF = 30$ 10 – фактор, учитывающий отправной пункт; 3 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных	$MF = 30$ 10 – фактор, учитывающий отправной пункт; 3 – фактор, учитывающий объем исходной базы данных
Рассчитанные уровни дополнительных RfC	0,012 мг/м ³	0,015 мг/м ³
Выбранный уровень дополнительной RfC	Дополнительная $RfC_{\text{развитие}} = 0,012 \text{ мг/м}^3$	

По результатам проведенных исследований были рассчитаны два уровня дополнительных RfC , характеризующих экспозицию, при которой возможно возникновение вредных эффектов со стороны печени при хроническом ингаляционном поступлении бензола, составивших 0,007 и 0,016 мг/м³. В качестве дополнительной референтной концентрации была выбрана минимальная из установленных величин, составляющая 0,007 мг/м³. В отношении влияния на печень данная величина может быть использована в качестве одного из дополнительных количественных критериев воздействия бензола при проведении оценки риска в условиях повышенной экспозиции.

В соответствии с результатами анализа ранее проведенных исследований влияния хронического ингаляционного поступления бензола на развиваю-

щийся организм были выбраны два ключевых исследования: Chen et al. [24] и Lupo et al. [25]. На базе их результатов установлены минимальные уровни экспозиции, вызывающие развитие вредных эффектов, которые были использованы в качестве отправных точек для обоснования референтных уровней (табл. 3).

По результатам проведенных исследований рассчитаны два уровня дополнительных RfC , при которых в условиях хронического ингаляционного поступления бензола будет оказываться вероятное негативное влияние на развивающийся организм, составившие 0,012 и 0,015 мг/м³. В качестве дополнительной референтной концентрации, характеризующей экспозицию, при которой возможно возникновение вредных эффектов со стороны влияния на развивающийся организм, была выбрана минималь-

ная из установленных величин, составляющая $0,007 \text{ мг/м}^3$. В отношении влияния на развивающийся организм данная величина может быть использована в качестве одного из дополнительных количественных критериев воздействия бензола при проведении оценки риска в условиях повышенной экспозиции.

На базе полученных результатов по обоснованию RfC бензола при хроническом ингаляционном поступлении для данного вещества была предложена величина $ПДК_{сг} = 0,005 \text{ мг/м}^3$.

В связи с тем что бензол является доказанным канцерогеном [6], рассчитанное ранее значение было верифицировано по критерию канцерогенного риска:

$$ПДК_{сг}^{канц} = (1 \cdot 10^{-4}) / (0,027 \cdot 1/70 \cdot 20) = 0,1 \text{ мг/м}^3.$$

Полученный результат свидетельствует о том, что предлагаемая величина обеспечивает безопасность по критерию канцерогенного риска.

С помощью эволюционных моделей установлено, что при экспозиции бензола на уровне $0,005 \text{ мг/м}^3$ дополнительный риск к 70 годам не превышает риска, равного $2 \cdot 10^{-5}$, что говорит о безопасности ингаляционного поступления бензола в данной концентрации в течение всей жизни.

Таким образом, в связи с тем, что предлагаемая величина обеспечивает безопасность (отсутствие недопустимого (неприемлемого) риска) для жизни и здоровья человека в течение всей жизни с учетом вероятного канцерогенного воздействия, она может

быть использована в качестве среднегодовой ПДК бензола в атмосферном воздухе.

Выводы. Установлено, что в качестве референтной концентрации при хроническом ингаляционном поступлении бензола целесообразно использовать величину $0,005 \text{ мг/м}^3$, а в качестве критического эффекта – снижение количества В-лимфоцитов, которое может обуславливать негативные эффекты с стороны системы крови и иммунной системы. В качестве дополнительных количественных критериев (дополнительных референтных концентраций) бензола установлены величины $0,007 \text{ мг/м}^3$, критический орган – печень, и $0,012 \text{ мг/м}^3$, критический эффект – влияние на развивающийся организм. Они могут быть использованы как дополнительные параметры для оценки неканцерогенного риска для здоровья населения при хроническом ингаляционном поступлении бензола в условиях повышенной экспозиции.

В качестве среднегодовой ПДК бензола предлагается величина $0,005 \text{ мг/м}^3$, по результатам проведенной верификации обеспечивающая безопасность (отсутствие недопустимого (неприемлемого) риска) для жизни и здоровья человека в течение всей жизни с учетом вероятного канцерогенного воздействия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Перспективные направления развития методологии анализа риска в России / С.Л. Авалиани, Л.Е. Безпалько, Т.Е. Бобкова, А.Л. Мишина // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 1. – С. 33–35.
2. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 701–707. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707
3. 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.
4. U.S. EPA. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes: Final report. EPA/630/P-02/002F // U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. – USA, Washington, DC, 2002. – 192 p.
5. U.S. EPA. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry: EPA/600/8-90/066F // U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park. – USA, North Carolina, 1994. – 289 p.
6. WHO. Benzene // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Lyon, France, 2018. – Vol. 120. – 301 p.
7. Toxicological profile for Benzene // U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2007. – 438 p.
8. Addendum to the toxicological profile for benzene // U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2015. – 59 p.
9. Haney J.T.Jr. Benzene: development support document [Электронный ресурс] // Texas commission on environmental quality (TCEQ). – 2015. – 65 p. – URL: <https://www.tceq.texas.gov/assets/public/implementation/tox/dsd/final/benzene.pdf> (дата обращения: 28.09.2021).
10. Benzene [Электронный ресурс] // Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). – URL: <https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/CY155CC0.html> (дата обращения: 21.09.2021).
11. ATSDR's Substance Priority List [Электронный ресурс] // Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – URL: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/> (дата обращения: 23.09.2021).
12. Air Quality Standards [Электронный ресурс] // European Commission. – URL: <https://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm> (дата обращения: 28.09.2021).
13. Хасанова А.А. Выбор отправного уровня экспозиции для разработки среднегодовой ПДК бензола в атмосферном воздухе в целях анализа химических рисков для здоровья населения // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием / под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой. – Пермь: Изд-во ПНИПУ, 2021. – С. 25–30.
14. Хасанова А.А. Обоснование нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе при хроническом поступлении с использованием гармонизированных методических подходов // Анализ риска здоровью – 2021: внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» с международным участием совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021. – Пермь, 2021. – С. 30–38.
15. U.S. EPA. Guidelines for Human Exposure Assessment: EPA/100/B-19/001 // U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. – USA, Washington, DC, 2019. – 223 p.
16. U.S. EPA. Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects): EPA/635/R-02/001F // U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. – USA, Washington, DC, 2003. – 180 p.
17. Benzene Reference Exposure Levels. Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D1 // Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. – 2014. – 77 p.
18. Peripheral blood effects in benzene-exposed workers / A.R. Schnatter, P.J. Kerzie, Y. Zhou, M. Chen, M.J. Nicolich, K. Lavelle, T.W. Armstrong, M.G. Bird [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2010. – Vol. 184, № 1–2. – P. 174–181. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.12.020
19. Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene / N. Rothman, G.L. Li, M. Dosemeci, W.E. Bechtold, G.E. Marti, Y.Z. Wang, M. Linet, L.Q. Xi [et al.] // Am. J. Ind. Med. – 1996. – Vol. 29, № 3. – P. 236–246. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0274(199603)29:3<236::AID-AJIM3>3.0.CO;2-O

20. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene / Q. Lan, L. Zhang, G. Li, R. Vermeulen, R.S. Weinberg, M. Dosemeci, S.M. Rappaport, M. Shen [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 306, № 5702. – P. 1774–1776. DOI: 10.1126/science.1102443
21. Liver damage in workers exposed to hydrocarbons / C.A. Perez, J.D. Bosia, M.S. Cantore, A. Chiera, D.R. Cocozzella, R.E. Adrover, S. Borzi, J.O. Curciarello // Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 29, № 6. – P. 334–337. DOI: 10.1157/13089716
22. Bahadar H., Mostafalou S., Abdollahi M. Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2014. – Vol. 276, № 2. – P. 83–94. DOI: 10.1016/j.taap.2014.02.012
23. In vitro and in vivo evaluation of toxic effect of benzene on lymphocytes and hepatocytes [Электронный ресурс] / N. Uzma, B. Kumar, K. Salar, A. Madhuri, V. Reddy // The Internet Journal of Toxicology. – 2008. – Vol. 6, № 2. – URL: <https://ispub.com/IJTO/6/2/7846> (дата обращения: 28.09.2021).
24. Exposure to benzene, occupational stress, and reduced birth weight / D. Chen, S.-I. Cho, C. Chen, X. Wang, A.I. Damokosh, L. Ryan, T.J. Smith, D.C. Christiani, X. Xu // Occup. Environ. Med. – 2000. – Vol. 57, № 10. – P. 661–667. DOI: 10.1136/oem.57.10.661
25. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999–2004 / P.J. Lupo, E. Symanski, D.K. Waller, W. Chan, P.H. Langlois, M.A. Canfield, L.E. Mitchell // Environ. Health Perspect. – 2011. – Vol. 119, № 3. – P. 397–402. DOI: 10.1289/ehp.1002212

Разработка параметров для оценки неканцерогенного риска при хроническом ингаляционном поступлении бензола и среднегодовой ПДК бензола по критериям риска для здоровья населения / П.З. Шур, Н.В. Зайцева, А.А. Хасанова, К.В. Четверкина, В.М. Ухабов // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 4. – С. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.04

UDC 613; 614

DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.04.eng

Read
online



Research article

ESTABLISHING INDICATORS FOR ASSESSING NON-CARCINOGENIC RISKS UNDER CHRONIC INHALATION EXPOSURE TO BENZENE AND AVERAGE ANNUAL MPC FOR BENZENE AS PER HEALTH RISK CRITERIA

P.Z. Shur¹, N.V. Zaitseva¹, A.A. Khasanova¹, K.V. Chetverkina^{1,2}, V.M. Ukhov²

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm, 614000, Russian Federation

Recently multiple new toxicological and epidemiologic data on negative effects produced by chemicals have become available; given that, it is necessary to improve quantitative criteria applied in health risk assessment. It is advisable to revise previously established reference concentrations and to make more precise lists of organs and systems affected by a chemical in concentrations which are either equal to reference one or exceed it. Our research aim was to establish a reference concentration for benzene and additional quantitative indicators of its effects (additional reference concentrations) on specific organs and systems under chronic inhalation exposure; another aim was to determine average annual MPC verified as per permissible lifetime carcinogenic risk using evolution models. The research allowed recommending 0.005 mg/m³ to be used as a reference concentration under chronic inhalation exposure to benzene; a decrease in quantity of B-lymphocytes was recommended as a critical effect since this decrease might produce negative effects on the blood and immune system. Additional reference concentrations for benzene were fixed at 0.007 mg/m³ for the liver as a critical organ and 0.012 mg/mg³ for violated process of organism development as a critical effect. They can be used as additional indicators for assessing non-carcinogenic health risks under chronic inhalation exposure to benzene in its elevated concentrations. Our research results were used to substantiate average annual MPC for benzene in ambient air; its recommended value was 0.005 mg/m³ since it provided safety (absence of impermissible (unacceptable) lifetime health risk), probable carcinogenic effects taken into account.

Key words: reference concentration, additional reference concentrations, average annual MPC, benzene, health risk, indicators for health risk assessment.

© Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khasanova A.A., Chetverkina K.V., Ukhov V.M., 2021

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

Nina V. Zaitseva – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

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

Kristina V. Chetverkina – Senior Researcher, the Head of the Laboratory for Environmental Risks Analysis Techniques (e-mail: chetverkina@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1548-228X>).

Viktor M. Ukhov – Doctor of Medical Sciences, Professor, the Head of Common Hygiene and Human Ecology Department (e-mail: arbutovvatp@mail.ru; tel.: +7 (342) 235-11-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-7850>).

References

1. Avaliani S.L., Bezpal'ko L.E., Bobkova T.E., Mishina A.L. The perspective directions of development of methodology of the analysis of risk in Russia. *Gigiena i sanitariya*, 2013, vol. 92, no. 1, pp. 33–35 (in Russian).
2. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of reclamation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 8, pp. 701–707. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707 (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Popova A.Yu., May I.V., Shur P.Z. Methods and technologies of health risk analysis in the system of the state management under assurance of the sanitation and epidemiological welfare of population. *Gigiena i sanitariya*, 2015, vol. 94, no. 2, pp. 93–98.
4. U.S. EPA. A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes (Final report. EPA/630/P-02/002F). U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. Washington, DC, 2002, 192 p.
5. U.S. EPA. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F). U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park. USA, North Carolina, 1994, 289 p.
6. WHO. Benzene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 2018, vol. 120, 301 p.
7. Toxicological profile for Benzene. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, 2007, 438 p.
8. Addendum to the toxicological profile for benzene. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, 2015, 59 p.
9. Haney J.T.Jr. Benzene. Development support document. Texas commission on environmental quality (TCEQ), 2015, 65 p. Available at: <https://www.tceq.texas.gov/assets/public/implementation/tox/dsd/final/benzene.pdf> (28.09.2021).
10. Benzene. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Available at: <https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/CY155CC0.html> (21.09.2021).
11. ATSDR's Substance Priority List. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/> (23.09.2021).
12. Air Quality Standards. European Commission. Available at: <https://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm> (28.09.2021).
13. Khasanova A.A. Vybór otpravnoy urovnya ekspozitsii dlya razrabotki srednegodovoy PDK benzola v atmosfere vozdukh v tselyakh analiza khimicheskikh riskov dlya zdorov'ya naseleniya [Selection of the starting exposure level for establishing average annual MPC of benzene in ambient air in order to analyze chemical risks to population health]. *Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'ya naseleniya: materialy vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi internet-konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov Rospotrebnadzora s mezhdunarodnym uchastiem*. In: A.Yu. Popova, N.V. Zaitseva eds. Perm, 2021, pp. 25–30 (in Russian).
14. Khasanova A.A. Obosnovanie normativov soderzhaniya khimicheskikh veshchestv v atmosfere vozdukh pri khronicheskom postuplenii s ispol'zovaniem garmonizirovannykh metodicheskikh podkhodov [Substantiating standards for the content of chemicals in ambient air under chronic intake using harmonized methodological approaches]. *Analiz riska zdorov'ya – 2021: vneshtresredovye, sotsial'nye, meditsinskie i povedencheskie aspekty: materialy XI Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii FBUN «FNTs mediko-profilakticheskikh tekhnologii upravleniya riskami zdorov'ya naseleniya» s mezhdunarodnym uchastiem sovmestno s mezhdunarodnoi vstrechei po okruzhayushchei srede i zdorov'yu RISE-2021*. Perm, 2021, pp. 30–38 (in Russian).
15. U.S. EPA. Guidelines for Human Exposure Assessment (EPA/100/B-19/001). U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. USA, Washington, DC, 2019, 223 p.
16. U.S. EPA. Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects) (EPA/635/R-02/001F). U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. USA, Washington, DC, 2003, 180 p.
17. Benzene Reference Exposure Levels. Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D1. OEHHA, California Environmental Protection Agency, 2014, 77 p.
18. Schnatter A.R., Kerzic P.J., Zhou Y., Chen M., Nicolich M.J., Lavelle K., Armstrong T.W., Bird M.G. [et al.]. Peripheral blood effects in benzene-exposed workers. *Chem. Biol. Interact.*, 2010, vol. 184, no. 1–2, pp. 174–181. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.12.020
19. Rothman N., Li G.L., Dosemeci M., Bechtold W.E., Marti G.E., Wang Y.Z., Linet M., Xi L.Q. [et al.]. Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am. J. Ind. Med.*, 1996, vol. 29, no. 3, pp. 236–246. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0274(199603)29:3<236::AID-AJIM3>3.0.CO;2-O
20. Lan Q., Zhang L., Li G., Vermeulen R., Weinberg R.S., Dosemeci M., Rappaport S.M., Shen M. [et al.]. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*, 2004, vol. 306, no. 5702, pp. 1774–1776. DOI: 10.1126/science.1102443
21. Perez C.A., Bosia J.D., Cantore M.S., Chiera A., Cocozzella D.R., Adrover R.E., Borzi S., Curciarello J.O. Liver damage in workers exposed to hydrocarbons. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, vol. 29, no. 6, pp. 334–337. DOI: 10.1157/13089716 (in Spanish).
22. Bahadar H., Mostafalou S., Abdollahi M. Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2014, vol. 276, no. 2, pp. 83–94. DOI: 10.1016/j.taap.2014.02.012
23. Uzma N., Kumar B., Salar K., Madhuri A., Reddy V. In vitro and in vivo evaluation of toxic effect of benzene on lymphocytes and hepatocytes. *The Internet Journal of Toxicology*, 2008, vol. 6, no. 2. Available at: <https://ispub.com/IJTO/6/2/7846> (28.11.2021).
24. Chen D., Cho S.-I., Chen C., Wang X., Damokosh A.I., Ryan L., Smith T.J., Christiani D.C., Xu X. Exposure to benzene, occupational stress, and reduced birth weight. *Occup. Environ. Med.*, 2000, vol. 57, no. 10, pp. 661–667. DOI: 10.1136/oem.57.10.661
25. Lupo P.J., Symanski E., Waller D.K., Chan W., Langlois P.H., Canfield M.A., Mitchell L.E. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999–2004. *Environ. Health Perspect.*, 2011, vol. 119, no. 3, pp. 397–402. DOI: 10.1289/ehp.1002212

Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khasanova A.A., Chetverkina K.V., Ukhov 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. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 42–49. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.04.eng

Получена: 09.10.2021

Принята: 13.12.2021

Опубликована: 30.12.2021