

Обзорная статья

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РИСК-АНАЛИЗА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ СНИЖЕНИЮ

Е.А. Салтыкова^{1,2}, О.Н. Савостикова¹

¹Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Российская Федерация, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1

²Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича Российской академии наук, Российская Федерация, 127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1

Анализируются наиболее распространенные подходы к процедуре оценки риска. Акцент делается на неопределенностях, возникающих на каждом этапе анализа риска. Эти неопределенности не только затрудняют анализ, но и способны исказить его результаты. Наибольшее влияние на достоверность итоговых оценок риска оказывают неопределенности, связанные с оценкой экспозиции, в частности, с установлением токсикологических параметров в экспериментальных условиях и их экстраполяцией на оцениваемые группы населения. Эффект воздействия выбранного токсиканта на тестовую выборку животных отождествляют с ожидаемым негативным эффектом от воздействия этого токсиканта на реальную человеческую популяцию. Кроме того, в лабораторных опытах, в отличие от естественных условий, на тестовую популяцию воздействует небольшое количество контролируемых факторов.

Описываются неопределенности, возникающие на этапе оценки зависимости «доза – эффект»; обсуждается, что в исследованиях, направленных на снижение неопределенностей на этом этапе, практически невозможно обнаружить связь загрязнения с заболеваниями, исходно не заявленными в целях исследования. Описывается проблема токсикологической оценки смесей веществ; подчеркивается, что на данный момент отсутствуют как данные о воздействии на человека большинства известных смесей, так и данные о возможных взаимодействиях между химическими веществами. Описывается концепция экспосома, представляющая собой анализ воздействия всех факторов окружающей среды на индивидуума на протяжении всей жизни.

Делается вывод, что существующие концепции оценок риска применимы в основном в целях сравнения гипотетической пользы и гипотетического ущерба на популяционном уровне. В связи с этим актуальной является задача разработки такой концепции оценок риска, чтобы она могла быть дополнительно использована при планировании профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, смертности и увеличение продолжительности жизни населения. При этом такая концепция должна включать в себя комплексную оценку воздействующих на организм смесей химических веществ с учетом влияния природно-климатических условий и неспецифических реакций организма.

Ключевые слова: анализ риска, оценка риска, неопределенности, экспозиция, «доза – эффект», влияние природных условий, смеси химических веществ, концепция экспосома.

В научной литературе существует несколько основных определений понятия «риск для здоровья населения». Риск описывается и как совокупность негативных последствий для жизни и здоровья населения вследствие того или иного воздействия, и

как вероятность вредного воздействия на жизнь или здоровье населения с учетом тяжести этого вреда, и как вероятность последствий определенного опасного события¹ [1–3]. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о состоянии здраво-

© Салтыкова Е.А., Савостикова О.Н., 2024

Салтыкова Елена Александровна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник отдела физико-химических исследований и экотоксикологии; научный сотрудник (e-mail: rammka89@yandex.ru; тел. 8 (903) 005-64-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-4370>).

Савостикова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, начальник отдела физико-химических исследований и экотоксикологии (e-mail: OSavostikova@csfpmfba.ru; тел. 8 (926) 814-59-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-1366>).

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.

охранения в мире (2002) риск определен как «вероятность негативных последствий или фактор, повышающий такую вероятность». В Российской Федерации на законодательном уровне введено следующее определение риска: «Риск – вероятность причинения вреда жизни или здоровью граждан, имуществу физических или юридических лиц, государственному или муниципальному имуществу, окружающей среде, жизни или здоровью животных и растений с учетом тяжести этого вреда» (ФЗ «О техническом регулировании» от 27.12.2002 № 184-ФЗ²).

Традиционно используемая методика оценки риска здоровью в результате воздействия химических веществ состоит из четырех основных этапов¹ [1, 2]: 1) идентификация опасности (скрининговое изучение всех возможных источников воздействия, идентификация ведущих поллютантов); 2) оценка экспозиции (установление количества вещества, поступившего в организм различными путями в результате контакта с факторами среды обитания); 3) выявление зависимости «доза – эффект» (зависимость между дозой и выраженностью повреждения, вызванного химическим веществом); 4) характеристика риска (оценка количественных величин риска, анализ и характеристика неопределенностей и обобщение информации). Подробно процедура оценки риска здоровью была неоднократно описана в литературе [1, 2, 4].

Цель исследования – анализ подходов к снижению неопределенностей, возникающих при проведении анализа риска, а также существующих концепций оценки риска здоровью.

Как отмечают многие авторы, на каждом этапе проведения риск-анализа возникают неопределенности, которые затрудняют анализ и способны исказить результаты исследований [1, 5, 6]. Наибольшее влияние на достоверность итоговых оценок риска оказывают неопределенности, связанные с оценкой экспозиции [1]. Основными источниками неопределенностей, которые могут иметь место на этом этапе, являются: исключение из анализа тех или иных путей воздействия поллютантов на организм человека; недостаточно полные результаты мониторинга; выбор математической модели, не в полной мере характеризующей экспозицию; ошибки исследователей (описательные ошибки, ошибки при выборе предполагаемого сценария экспозиции, ошибки на всех этапах количественного анализа, включая отбор проб и пробоподготовку). Снижению некоторых из этих неопределенностей способствует применение моделей распределения загрязняющих веществ и оценка состава различных социальных групп населения.

Математические методы, в частности, регрессионные модели, кластерный анализ и теория нечет-

ких множеств, активно применяются в современных работах, направленных на оценку риска здоровью [5, 7–9]. Например, J.P. Fabisiak et al. [10] используют регрессионный анализ (land use regression – LUR) для описания распределения черного углерода и диоксида азота, основными источниками которых являются выхлопные газы дизельных двигателей, точечные промышленные источники, а также бытовое сжигание дровяного топлива в печах. В статье оценивается предполагаемое количество случаев госпитализации и смертность вследствие обострения ишемической болезни сердца. Авторы рассматривают линейную зависимость «доза – эффект» в диапазоне концентраций загрязняющих веществ, указанным в статье, хотя допускают значительные отклонения от линейности при экстремальных воздействиях. При этом авторы отмечают ряд ограничений применения LUR. Необходимо отметить, что эти ограничения можно экстраполировать на применение любых моделей оценки рисков здоровью. В частности, оценки воздействия отражают прогнозы долгосрочных средних концентраций воздействия, следовательно, они игнорируют краткосрочные колебания концентрации, которые также могут играть роль в инициировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, модель LUR, описанная в исследовании J.P. Fabisiak et al. [10], представляет собой анализ шлейфа загрязняющих веществ от мобильных источников, однако при этом может недооцениваться вклад от стационарных точечных источников.

Также при построении любой математической модели для анализа рисков здоровью необходимо принимать во внимание ранее диагностированные заболевания у людей, участвующих в исследовании, а также стадию заболевания, имеющуюся на момент исследования, чтобы выяснить, как эти факторы могут влиять на эффект от загрязнения объектов окружающей среды.

Как отмечают многие исследователи, на этапе оценки экспозиции высокая степень неопределенности может быть обусловлена тем, что токсикологические параметры устанавливаются преимущественно в экспериментальных условиях [11–13]. В частности, установление референтного уровня воздействия, считающегося безопасным, рассчитывается по результатам различных опытов на животных (крысах, мышах, кроликах) [14–18], и потом делается перерасчет для человека с использованием ряда коэффициентов [19–22]. Однако сопоставление экспериментальных доклинических и клинических исследований, по данным Управления по контролю лекарств и пищевых добавок (FDA) США, показало, что около 90 % проанализированных химических соединений, признанных безопасными в ходе этих

² О техническом регулировании: Федеральный закон № 184-ФЗ от 27.12.2002 / принят Госдумой 15.12.2002 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ (дата обращения: 02.04.2023).

исследований, демонстрируют высокую токсичность в процессе клинических испытаний. При этом для 20 % соединений было выявлено токсическое действие на человека [11, 23, 24]. Существует несколько основных причин, по которым перенос экспериментальных результатов на реальные условия является неэффективным. Во-первых, эффект воздействия выбранного токсиканта на тестовую выборку животных отождествляют с ожидаемым негативным эффектом от воздействия этого токсиканта на реальную человеческую популяцию. Во-вторых, в лабораторных опытах на тестовую популяцию воздействует контролируемый фактор, а в естественных условиях на популяцию воздействуют несколько факторов одновременно, и не все из них удается контролировать. Кроме того, необходимо отметить, что токсикологические исследования позволяют получить зависимость «доза – эффект» прежде всего для детерминированных эффектов (лучевая болезнь, химические ожоги, отравления и др.). Для стохастических эффектов (онкологические заболевания, болезни системы кровообращения и др.) наиболее надежные данные могут дать эпидемиологические исследования³. Вместе с тем перенос результатов эпидемиологических исследований на оцениваемую экспонируемую популяцию может являться значительным источником неопределенностей на этапе оценки зависимости «доза – эффект».

Эпидемиологические исследования обычно направлены на поиск связи загрязнения с конкретным заболеванием, например, болезнями системы кровообращения [25], онкологическими заболеваниями [26], неинфекционными заболеваниями в целом [27]. Однако в исследованиях такого рода практически невозможно обнаружить связь загрязнения с заболеваниями, не заявленными в целях исследования. Например, J.P. Fabisiak et al. [10] в качестве конечной точки выбрали показатели, характеризующие количество госпитализаций и повышенную смертность по причине обострения ишемической болезни сердца. При этом связь с другими заболеваниями, например, с заболеваниями органов дыхания, авторы не анализировали.

Кроме того, источниками неопределенности на этапе оценки зависимости «доза – эффект» являются: определение критических органов / систем; незнание механизмов взаимодействия компонентов смесей химических веществ или особенностей кинетики и динамики при разных путях поступления вещества в организм и при одновременном его поступлении разными путями; различия в методологии оценки риска здоровью в отечественных и зарубежных исследованиях [1].

Существует много работ, направленных на снижение неопределенностей на этапе оценки зави-

симости «доза – эффект». Целью этих работ является предсказание количества новых случаев заболевания вследствие данной экспозиции [5, 10, 28, 29]. В частности, одним из самых обширных исследований, направленных на систематизацию и оценку рисков здоровью (в том числе рисков здоровью вследствие загрязнения окружающей среды), является Глобальное исследование бремени болезней, травм и факторов риска (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD). Авторы исследования делают следующий вывод: в результате загрязнения воздуха у человека развиваются респираторные инфекционные заболевания и туберкулез, новообразования, материнские и неонатальные заболевания, сахарный диабет и заболевания почек, хронические респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания (они преобладают) [30]. Однако исследователи GBD сталкиваются с тем, что часто страны не могут предоставить достаточно необходимых данных для анализа [31]. Именно поэтому для сравнения бремени разных болезней создатели методики пытались учесть многие факторы (распространенность отдельных болезней и симптомов болезней, возраст на момент смерти и т.д.) с помощью математического моделирования. Однако наглядным примером неоптимальной работы такого моделирования является, например, оценка параметра «годы жизни с поправкой на инвалидность» (DALY) в России, где значения этого параметра одинаковы для всей страны [30] (Россия – самая крупная в мире страна, находящаяся в трех климатических поясах, с выраженными различиями как в уровне жизни населения, так и в доступности медицинской помощи).

Традиционно используемые методики оценки риска здоровью в результате воздействия химических веществ преимущественно основаны на оценке воздействия отдельных химических соединений (и их предельно допустимых концентраций), хотя в настоящее время некоторые правила Евросоюза включают требования, которые апеллируют и к химическим смесям [32]. Основной проблемой при токсикологической оценке смесей веществ является отсутствие данных о воздействии на человека большинства известных смесей [33–39]. Еще одна серьезная проблема касается возможных взаимодействий между химическими веществами (то есть синергических или антагонистических эффектов) и влияния этих эффектов на опасность химической смеси. Отдельные химические вещества могут взаимодействовать между собой, влияя на поглощение, метаболизм, экскрецию или токсикодинамику друг друга. Это может изменить величину, а иногда и характер токсического эффекта [40, 41]. Рядом авторов была разработана модель Adverse Outcome

³ Демин В.Ф. Анализ риска в обеспечении безопасности человека в чрезвычайных ситуациях: дис. ... д-ра техн. наук. – М., 2016. – 221 с.

Pathway (AOP – «путь неблагоприятного исхода») [42–45]. Она представляет собой аналитическую конструкцию, описывающую последовательную цепь связанных событий на разных уровнях биологической организации, приводящих к эффекту, неблагоприятному для здоровья. Эта модель обеспечивает основу для картирования данных о токсичности отдельных химических веществ, что позволяет определить, какие химические вещества могут привести к комбинированным эффектам, а если информация отсутствует, то продемонстрировать необходимость дальнейшего исследования. AOP, таким образом, помогает интегрировать данные различных типов тестирования (*in vitro*, *in silico* и *in vivo*) на разных уровнях биологической организации и, таким образом, способствует устранению пробелов в данных о токсичности [43].

Известная фраза «генетика заряжает ружье, но окружающая среда нажимает на курок» иллюстрирует сложную взаимосвязь между человеческими болезнями и окружающей средой. Эта знаменитая аналогия, проведенная доктором Judith Stern, заслуженным профессором питания и внутренних болезней Калифорнийского университета в Дэвисе, иллюстрирует идею, что болезни проявляются не только в результате различных изначально заложенных в индивидууме характеристик, но также вследствие взаимодействия с окружающей средой [46]. Попытка интегрировать параметры окружающей среды при расчете индивидуального риска развития заболеваний была осуществлена в разработке концепции экспосома. Согласно определению С.Р. Wild [47], экспосом отражает воздействие окружающей среды на индивидуума на протяжении всей жизни (включая факторы образа жизни), начиная с пренатального периода. Концепция экспосома аналогична концепции генома и была разработана с целью количественной оценки воздействия окружающей среды. Экспосомная модель включает в себя три различные категории экологических экспозиций: внутренние, специфические внешние и общие внешние [48, 49]. Внутренняя среда рассматривается как внутренняя химическая среда организма, то есть в экспозиции участвуют биологически активные вещества в пределах тела, образующиеся в результате обычной жизнедеятельности, физической активности, деятельности кишечной микрофлоры, воспаления и окислительного стресса. Специфическое внешнее воздействие обеспечивается, в частности, инфекционными агентами, курением и повышенным потреблением алкоголя. Наконец, общие внешние воздействия в экспосоме включают социально-экономический статус, психологические воздействия и климат [50]. Однако, несмотря на многообещающие формулировки, на данный момент не опубликовано никаких конкретных методов оценки рисков здоровью, сформулированных с помощью экспосомальной модели. Тем не менее многие исследователи разделяют идею, что зачастую негативное воздейст-

вие оказывает весь комплекс разнородных факторов, а не каждый фактор по отдельности [5]. При этом в зоне экспозиции нередко оказывается большое количество населения, демонстрирующее разнообразные реакции на воздействие негативных факторов [51–55].

Подводя итог всему вышеизложенному, можно сделать вывод, что все имеющиеся исследования направлены не на создание новой схемы оценки риска, а на снижение уровня неопределенностей, при этом значительная часть существующих при определении рисков здоровью неопределенностей не освещается в проведенных на данный момент исследованиях в частности и даже направлениях исследований в целом. Следует отметить, что существующие методики оценки риска заболеваний в результате воздействия химических веществ преимущественно основаны на оценке воздействия отдельных химических соединений. При этом данные о воздействии всей смеси доступны только для ограниченного числа смесей, информация о связи «доза – эффект» и способе действия отдельных компонентов часто отсутствует для многих химических классов. Традиционно используемые методы оценки риска здоровью практически не учитывают дополнительное влияние природно-климатических условий (например, холода). Также эти методы не могут оценить индуцированные загрязняющими веществами неспецифические реакции организма (в частности, окислительный стресс). Все вышеперечисленные методы не позволяют установить четкой связи между загрязнением и заболеваемостью / смертностью. Предложенные подходы в задачах оценки эффективности митигации вреда здоровью населения позволяют проводить оценку достаточности и адекватности планируемых или внедренных охранных мероприятий. При этом данные подходы не предусматривают разработку методик адаптации населения к жизни в условиях загрязненной среды.

По мнению авторов данной статьи, а также ряда других авторов [11], на данный момент для адекватной оценки рисков здоровью в России необходимо обновление методологии оценки риска и углубленного анализа зарубежного опыта, включающее систему установления DNEL (Derived No-Effect Level) и DMEL (Derived Minimal Effect Levels) в международной системе REACH (Registration Evaluation Authorization and Restriction of Chemicals) [56], пересмотр ПДК, указание критических органов / систем. Также следует отметить, что для России, как и для любой крупной страны, необходимо учитывать существенные различия воздействия природных факторов на население, проживающее в разных климатических условиях. Разная среднегодовая температура, роза ветров, количество осадков и прочие метеословия оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность [57–60].

Выводы. Большинство разработанных к настоящему времени эпидемиологических критериев

оценки риска отражают ожидаемый прирост частоты нарушений состояния здоровья на единицу воз- действующей концентрации. Несмотря на то что данные критерии, как правило, основаны на резуль- татах нескольких независимых эпидемиологических исследований, их неправомерно использовать для предсказания изменений уровней смертности или заболеваемости населения, проживающего на кон- кретной территории. Как и все другие оценки риска, они являются относительными величинами, харак- теризующими сравнительную приоритетность тех или иных загрязняющих веществ, источников их поступления в окружающую среду и т.д. Резюмируя все вышеизложенное, можно сделать вывод, что существующие концепции оценки риска применимы в основном в целях сравнения гипотетической поль- зы и гипотетического ущерба на популяционном

уровне. В связи с этим актуальной является задача разработки концепции оценки риска такой, чтобы она могла быть использована при планировании профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности и увеличе- ние продолжительности жизни населения. При этом данная концепция должна включать в себя ком- плексную оценку воздействующих на организм сме- сей химических веществ с учетом влияния природ- но-климатических условий и неспецифических ре- акций организма.

Финансирование. Работа выполнялась в рамках го- сударственного задания по теме «Мониторинг», регистра- ционный номер ЕГИСУ НИОКР – 123040500002-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутст- вии конфликта интересов.

Список литературы

1. Практические рекомендации по вопросам оценки радиационного воздействия на человека и биоту: моногра- фия / С.В. Панченко, И.И. Линге, Л.М. Воробьева, И.В. Капырин, М.Н. Савкин, С.С. Уткин, А.А. Аракелян, И.И. Кры- шев [и др.]. – М.: ООО Сам Полиграфист, 2015. – 265 с.
2. Капцов В.А., Золотникова Г.П., Гегерь Э.В. Риск здоровью населения в условиях техногенного загрязнения: монография. – Брянск: Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского, 2016. – 160 с.
3. Медведева С.А. Экологический риск. Общие понятия, методы оценки // XXI век. Техносферная безопасность. – 2016. – Т. 1, № 1 (1). – С. 67–81.
4. Сугак Е.В., Кузнецов Е.В., Назаров А.Г. Информационные технологии оценки экологической безопасности // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2009. – № S18. – С. 39–45.
5. Комплексная оценка эффективности митигации вреда здоровью на основе теории нечетких множеств при планировании воздухоохраннх мероприятий / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, И.В. Май, В.Б. Алексеев, П.В. Трусов, Е.В. Хрущева, А.А. Савочкина // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 1. – С. 25–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.03
6. Совершенствование подходов к оценке воздействия антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на на- селение в целях управления рисками для здоровья / А.О. Карелин, А.Ю. Ломтев, М.В. Волкодаева, Г.Б. Еремин // Ги- гиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 82–86. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86
7. Методические подходы к оценке риска здоровью населения в условиях сочетанного воздействия климатиче- ских факторов и обусловленного ими химического загрязнения атмосферы / П.З. Шур, А.А. Хасанова, М.Ю. Цинкер, Н.В. Зайцева // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 2. – С. 58–68. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.05
8. К задаче оценки воздействия объектов накопленного вреда окружающей среде на здоровье граждан и продолжи- тельность их жизни / Н.В. Зайцева, И.В. Май, С.В. Клейн, Д.А. Кирьянов, А.М. Андришунас, Н.Н. Слюсарь, Е.В. Макси- мова, М.Р. Камалтдинов // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 1. – С. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01
9. Петров С.Б., Петров Б.А. Оценка риска здоровью населения при воздействии твердых частиц в составе ат- мосферных выбросов многотопливных теплоэлектроцентралей // Экология человека. – 2019. – № 6. – С. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-6-4-10
10. A risk-based model to assess environmental justice and coronary heart disease burden from traffic-related air pollutant / J.P. Fabisiak, E.M. Jackson, L.L. Brink, A.A. Presto // Environ. Health. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 34. DOI: 10.1186/s12940-020-00584-z
11. Новиков С.М., Фокин М.В., Унгурияну Т.Н. Актуальные вопросы методологии и развития доказательной оценки риска здоровью населения при воздействии химических веществ // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 711–716. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-711-716
12. Pound P., Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail // J. Transl. Med. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 304. DOI: 10.1186/s12967-018-1678-1
13. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз / Е.В. Шекунова, М.А. Ковале- ва, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28
14. Саломова Х., Косимов Х., Жумаева З. Гигиенические обоснования допустимой нормы безопасности инсекти- цидов «зараген» в некоторых объектах окружающей среды // Вестник врача. – 2019. – Т. 1, № 4. – С. 105–109.
15. Филонюк В.А., Шевляков В.В., Дудчик Н.В. Методология гигиенического регламентирования микробных препаратов и разработки методик выполнения измерений содержания микроорганизмов в воздухе рабочей зоны: моно- графия. – Минск: БелНИИТ «Транстехника», 2018. – 264 с.
16. О необходимости разработки гигиенических нормативов (ПДК) в воде и воздухе рабочей зоны перфтороктано- вой кислоты в Российской Федерации / Х.Х. Хамидулина, Е.В. Тарасова, А.С. Проскураина, А.Р. Егизарян, И.В. Замкова, Е.В. Дорофеева, Е.А. Ринчиндоржиева, С.А. Швыкина, Е.С. Петрова // Токсикологический вестник. – 2020. – № 5 (164). – С. 21–31. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-5-21-31

17. Жумаева А.А., Искандарова Г.Т. Токсиколого-гигиенические параметры применения инсектицида Селлер в сельском хозяйстве // Эффективность применения инновационных технологий и техники в сельском и водном хозяйстве: сборник научных трудов международной научно-практической онлайн конференции, посвященной 10-летию образования Бухарского филиала Ташкентского института инженеров ирригации и механизации сельского хозяйства. – Курск: Изд-во «Дурдона», 2020. – С. 437–439.
18. Сауц А.В. Определение ПДК метана в воздухе населенных мест методом эколого-токсикологической оценки на живые организмы // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2018. – № 3 (65). – С. 17–23. DOI: 10.25587/SVFU.2018.65.14065
19. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Part E: Risk characterization [Электронный ресурс]. – Helsinki: European Chemicals Agency, 2016. – 49 p. – URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_part_e_en.pdf/1da6cadd-895a-46f0-884b-00307c0438fd (дата обращения: 02.03.2023).
20. Guidance in a Nutshell on Chemical Safety Assessment [Электронный ресурс] // European Chemical Agency. – 2009. – URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/nutshell_guidance_csa_en.pdf (дата обращения: 02.03.2023).
21. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterization of dose [concentration] – response for human health [Электронный ресурс]. – Helsinki: European Chemicals Agency, 2012. – 195 p. – URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353928039897 (дата обращения: 02.03.2023).
22. Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL. Technical Report No. 110 [Электронный ресурс]. – Brussel: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 2010. – 211 p. – URL: <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECETOC-TR-110-Guidance-on-assessment-factors-to-derive-a-DNEL.pdf> (дата обращения: 02.03.2023).
23. Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents. Toxicity Testing in the Twenty-First Century: A Vision and a Strategy. – Washington, DS: National Academic Press, 2007.
24. Identification and Characterization of Adverse Effects in 21st Century Toxicology / D.A. Keller, D.R. Juberg, N. Catlin, W.H. Farland, F.G. Hess, D.C. Wolf, N.G. Doerrer // *Toxicol. Sci.* – 2012. – Vol. 126, № 2. – P. 291–297. DOI: 10.1093/toxsci/kfr350
25. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review / T. Münzel, O. Nahad, M. Sørensen, J. Lelieveld, G.D. Duerr, M. Nieuwenhuijsen, A. Daiber // *Cardiovascular Research.* – 2022. – Vol. 118, № 14. – P. 2880–2902. DOI: 10.1093/cvr/cvab316
26. Impact of environmental factors on gastric cancer: A review of the scientific evidence, human prevention and adaptation / J. Yin, X. Wu, S. Li, C. Li, Z. Guo // *J. Environ. Sci. (China).* – 2020. – Vol. 89. – P. 65–79. DOI: 10.1016/j.jes.2019.09.025
27. Dhimal M., Neupane T., Lamichhane Dhimal M. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases – A review // *FASEB Bioadv.* – 2021 – Vol. 3, № 5. – P. 287–294. DOI: 10.1096/fba.2020-00119
28. Петров С.Б., Жернов Ю.В. Оценка эффективности технологических мероприятий для управления риском здоровьем населения при воздействии атмосферных выбросов многопливных теплоэлектростанций // *Экология человека.* – 2022. – № 11. – С. 761–770. DOI: 10.17816/humeco110989
29. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, Ю.В. Кольдибекова, И.Г. Жданова-Заплесвичко, А.Н. Пережогин, С.В. Клейн // *Гигиена и санитария.* – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 68–75. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-68-75
30. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
31. Murray C.J.L. The Global Burden of Disease Study at 30 years // *Nat. Med.* – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 2019–2026. DOI: 10.1038/s41591-022-01990-1
32. Regulatory assessment of chemical mixtures: Requirements, current approaches and future perspectives / A. Kienzler, S.K. Bopp, S. van der Linden, E. Berggren, A. Worth // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 80. – P. 321–334. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.020
33. McCarty L.S., Borgert C.J. Review of the toxicity of chemical mixtures: theory, policy, and regulatory practice // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 119–143. DOI: 10.1016/j.yrtph.2006.03.004
34. Risk assessment of environmental mixture effects / K. Heys, R.F. Shore, M.G. Pereira, K.C. Jones, F.L. Martin // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 47844–47857. DOI: 10.1039/C6RA05406D
35. Backhaus T., Karlsson M. Screening level mixture risk assessment of pharmaceuticals in STP effluents // *Water Res.* – 2014. – Vol. 49. – P. 157–165. DOI: 10.1016/j.watres.2013.11.005
36. Evans R.M., Scholze M., Kortenkamp A. Examining the feasibility of mixture risk assessment: a case study using a tiered approach with data of 67 pesticides from the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 84. – P. 260–269. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.015
37. Review of case studies on the human and environmental risk assessment of chemical mixtures. Identification of priorities, methodologies, data gaps, future needs: JRC Technical Report / S.K. Bopp, A. Kienzler, S. van der Linden, L. Lamon, A. Paini, N. Parissis, A.-N. Richarz, J. Triebe, A. Worth. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. – 89 p. DOI: 10.2788/272583
38. Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals / S.K. Bopp, R. Barouki, W. Brack, S. Dalla Costa, J.-L.C.M. Dorne, P.E. Drakvik, M. Faust, T.K. Karjalainen [et al.] // *Environ. Int.* – 2018. – Vol. 120. – P. 544–562. DOI: 10.1016/j.envint.2018.07.037

39. Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward / S.K. Bopp, A. Kienzler, A.-N. Richarz, S.C. van der Linden, A. Paini, N. Parissis, A.P. Worth // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2019. – Vol. 49, № 2. – P. 174–189. DOI: 10.1080/10408444.2019.1579169
40. Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures: The Toxicological Effects of Exposure to Mixtures of Industrial and Environmental Chemicals / M.-L. Binderup, M. Dalgaard, L.O. Dragsted, A. Hossaini, O. Ladefoged, H.R. Lam, J.C. Larsen, C. Madsen [et al.] // *FødevareRapport.* – 2003. – № 12. – 158 p.
41. Kortenkamp A., Backhaus T., Faust M. State of the Art Report on Mixture Toxicity // *Final Report.* – 2009.
42. Ankley G.T., Edwards S.W. The Adverse Outcome Pathway: A Multifaceted Framework Supporting 21st Century Toxicology // *Curr. Opin. Toxicol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.cotox.2018.03.004
43. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment / G.T. Ankley, R.S. Bennett, R.J. Erickson, D.J. Hoff, M.W. Hornung, R.D. Johnson, D.R. Mount, J.W. Nichols [et al.] // *Environ. Toxicol. Chem.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 730–741. DOI: 10.1002/etc.34
44. The adverse outcome pathway: A conceptual framework to support toxicity testing in the twenty-first century / E. Perkins, N. Garcia-Reyero, S. Edwards, C. Wittwehr, D. Villeneuve, D. Lyons, G. Ankley // *Computational Systems Toxicology* / ed. by J. Hoeng, M.C. Peitsch. – New York, NY: Humana Press, 2015. – P. 1–26. DOI: 10.1007/978-1-4939-2778-4_1
45. Adverse outcome pathways: a concise introduction for toxicologists / M. Vinken, D. Knapen, L. Vergauwen, J.G. Hengstler, M. Angrish, M. Whelan // *Arch. Toxicol.* – 2017. – Vol. 91, № 11. – P. 3697–3707. DOI: 10.1007/s00204-017-2020-z
46. Ramos R.G., Olden K. Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 4–11. DOI: 10.3390/ijerph5010004
47. Wild C.P. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 8. – P. 1847–1850. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
48. Rappaport S.M., Smith M.T. Environment and disease risks // *Science.* – 2010. – Vol. 330, № 6003. – P. 460–461. DOI: 10.2307/40931653
49. Wild C.P. The exposome: from concept to utility // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 24–32. DOI: 10.1093/ije/dyr236
50. Riggs D.W., Yeager R.A., Bhatnagar A. Defining the Human Envirome. An Omics Approach for Assessing the Environmental Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation Research.* – 2018. – Vol. 122, № 9. – P. 1259–1275. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311230
51. Клюев Н.Н., Яковенко Л.М. «Грязные» города России: факторы, определяющие загрязнение атмосферного воздуха // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности.* – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 237–250. DOI: 10.22363/2313-2310-2018-26-2-237-250
52. Загрязнение воздушного бассейна как фактор влияния на качество жизни населения / В.Д. Суржииков, Д.В. Суржииков, С.С. Ибрагимов, Е.А. Панаиотти // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2013. – № 3–2 (91). – С. 135–139.
53. Циммерман В.И., Бадмаева С.Э. Воздействие отраслей промышленности на воздушную среду города // *Вестник КрасГАУ.* – 2015. – № 4 (103). – С. 3–6.
54. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project / R. Beelen, O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z.J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9919. – P. 785–795. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3
55. Air pollution and child health: prescribing clean air [Электронный ресурс] // *World Health Organization.* – 2018. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-18-01> (дата обращения: 11.03.2023).
56. Borchert F., Beronius A., Ågerstrand M. Characterisation and analysis of key studies used to restrict substances under REACH // *Environ. Sci. Eur.* – 2022. – Vol. 34. – P. 83. DOI: 10.1186/s12302-022-00662-8
57. Анализ влияния загрязнения атмосферного воздуха на смертность от основных неинфекционных заболеваний в зависимости от пола и возраста / М.М. Салтыкова, А.В. Балакаева, О.В. Шопина, И.П. Бобровницкий // *Экология человека.* – 2021. – № 12. – С. 14–22. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-12-14-22
58. Impact of weather changes on air quality and related mortality in Spain over a 25 year period [1993–2017] / R. Borge, W.J. Requia, C. Yagüe, I. Jhun, P. Koutrakis // *Environ. Int.* – 2019. – Vol. 133, Pt B. – P. 105272. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105272
59. Оценка риска здоровью населения с болезнями органов кровообращения при неблагоприятных погодных условиях / Р.Б. Цаллагова, О.И. Копытенкова, Ф.К. Макоева, А.П. Наниева // *Гигиена и санитария.* – 2020. – Т. 99, № 5. – С. 488–492. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-5-488-492
60. Comparison of weather station and climate reanalysis data for modelling temperature-related mortality / M.N. Mistry, R. Schneider, P. Masselot, D. Royé, B. Armstrong, J. Kyselý, H. Orru, F. Sera [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 5178. DOI: 10.1038/s41598-022-09049-4

Салтыкова Е.А., Савостикова О.Н. Неопределенности при проведении риск-анализа и современные подходы к их снижению // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 1. – С. 178–188. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.18



Review

UNCERTAINTIES IN RISK ANALYSIS AND MODERN APPROACHES TO THEIR REDUCTION

E.A. Saltykova^{1,2}, O.N. Savostikova¹

¹Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, 10 Pogodinskaya St., bldg 1, Moscow, 119121, Russian Federation

²Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, 19 Bolshoy Karetny pereulok, bldg 1, Moscow, 127051, Russian Federation

The article analyzes the most common approaches to the risk assessment procedure and focuses on uncertainties at each stage of risk analysis. These uncertainties not only impede risk analysis but are also able to skew its results. The greatest impact on reliability of final risk assessments is caused by uncertainties associated with assessment of exposure, in particular, with establishing toxicological parameters in experiments and their extrapolation onto assessed population groups. An effect of a selected toxicant on a test animal sample is identified with an expected negative effect produced by it on a real human population. In addition, in laboratory experiments, in contrast to natural conditions, a population is affected only by controlled factors in small amounts.

Next, the article describes some uncertainties that arise at the stage of assessing the dose-effect relationship; in studies aimed at reducing uncertainties at this stage, it is almost impossible to detect a link between pollution and diseases not declared for research purposes. The problem of toxicological assessment of mixtures is described; the article highlights that at the moment there are no data on effects produced by most known mixtures on human health or any data on possible interactions between different chemicals either. The concept of exposome is described, which is an analysis of impacts of all environmental factors on an individual throughout his lifetime.

It is concluded that the existing concepts of risk assessment are applicable mainly for comparing hypothetical benefits and hypothetical damage at the population level. Given that, it seems quite relevant to develop such a concept of risk assessment that can be additionally used in planning preventive measures aimed at reducing morbidity and mortality and increasing life expectancy. At the same time, this concept should include a comprehensive assessment of mixtures affecting the body, considering the influence of natural and climatic conditions and non-specific reactions of the body.

Keywords: risk analysis, risk assessment, uncertainty, exposure, "dose – effect", influence of natural conditions, mixtures of chemicals, the exposome concept.

References

1. Panchenko S.V., Linge I.I., Vorob'eva L.M., Kapyrin I.V., Savkin M.N., Utkin S.S., Arakelyan A.A., Kryshev I.I. [et al.]. *Prakticheskie rekomendatsii po voprosam otsenki radiatsionnogo vozdeistviya na cheloveka i biotu* [Practical recommendations for assessing radiation effects on humans and biota]. Moscow, OOO Sam Poligrafist Publ., 2015, 265 p. (in Russian).
2. Kaptsov V.A., Zolotnikova G.P., Geger' E.V. *Risk zdorov'yu naseleniya v usloviyakh tekhnogennogo zagryazneniya* [Risk for public health caused by technogenic pollution]. Bryansk, Bryansk State University Publ., 2016, 160 p. (in Russian).
3. Medvedeva S.A. Environmental risk. General concepts and assessment methods. *XXI vek. Tekhnosfernaya bezopasnost'*, 2016, vol. 1, no. 1 (1), pp. 67–81 (in Russian).
4. Sugak E.V., Kuznetsov E.V., Nazarov A.G. Information technologies of the estimation of ecological safety. *Gornyye informatsionno-analiticheskii byulleten'*, 2009, no. S18, pp. 39–45 (in Russian).
5. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., May I.V., Alekseev V.B., Trusov P.V., Khrushcheva E.V., Savochkina A.A. Efficiency of health risk mitigation: complex assessment based on fuzzy sets theory and applied in planning activities aimed at ambient air protection. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 1, pp. 25–37. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.03.eng

© Saltykova E.A., Savostikova O.N., 2024

Elena A. Saltykova – Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher at the Department of Physical and Chemical Research and Ecotoxicology; Researcher (e-mail: rammka89@yandex.ru; tel.: +7 (903) 005-64-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-4370>).

Olga N. Savostikova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Physical and Chemical Research and Ecotoxicology (e-mail: OSavostikova@csfmiba.ru; tel.: +7 (926) 814-59-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-1366>).

6. Karelin A.O., Lomtev A.Yu., Volkodaeva M.V., Yeremin G.B. The improvement of approaches to the assessment of effects of the anthropogenic air pollution on the population in order to management the risk for health. *Gigiena i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 82–86. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-82-86 (in Russian).
7. Shur P.Z., Khasanova A.A., Tsinker M.Yu., Zaitseva N.V. Methodical approaches to assessing public health risks under combined exposure to climatic factors and chemical air pollution caused by them. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 2, pp. 58–68. DOI: 10.21668/health.risk/2023.2.05.eng
8. Zaitseva N.V., May I.V., Kleyn S.V., Kiryanov D.A., Andrishunas A.M., Sliusar N.N., Maksimova E.V., Kamaltdinov M.R. On assessing impacts exerted by objects of accumulated environmental damage on human health and life expectancy. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 1, pp. 4–16. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.01.eng
9. Petrov S.B., Petrov B.A. Assessment of health risk of particulate matter components of atmospheric emissions of multifuel power plants. *Ekologiya cheloveka*, 2019, no. 6, pp. 4–10. DOI: 10.33396/1728-0869-2019-6-4-10 (in Russian).
10. Fabisiak J.P., Jackson E.M., Brink L.L., Presto A.A. A risk-based model to assess environmental justice and coronary heart disease burden from traffic-related air pollutants. *Environ. Health*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 34. DOI: 10.1186/s12940-020-00584-z
11. Novikov S.M., Fokin M.V., Unguryanu T.N. Actual problem of methodology and development of evidence-based health risk assessment associated with chemical exposure. *Gigiena i sanitariya*, 2016, vol. 95, no. 8, pp. 711–716. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-711-716 (in Russian).
12. Pound P., Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J. Transl. Med.*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 304. DOI: 10.1186/s12967-018-1678-1
13. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 19–28. DOI: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28 (in Russian).
14. Salomova H., Kosimov, H., Zhumaeva Z. Hygienic justification of the permissible safety standards for the insecticide “zaragen” in some environmental objects. *Vestnik vracha*, 2019, vol. 1, no. 4, pp. 105–109 (in Russian).
15. Filonyuk V.A., Shevlyakov V.V., Dudchik N.V. Methodology of microbial preparations hygienic regulation and methods of measurements microorganisms content in the working zone air. Minsk, BelNIIT «Transtekhnika» Publ., 2018, 264 p. (in Russian).
16. Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Proskurina A.S., Egiazaryan A.R., Zamkova I.V., Dorofeeva E.V., Rinchindorzhieva E.A., Shvykina S.A., Petrova E.S. On the need for the development of hygienic standards (MACS) in the water and air of the working area for perfluorooctanoic acid in the Russian Federation. *Toksikologicheskii vestnik*, 2020, no. 5 (164), pp. 21–31. DOI: 10.36946/0869-7922-2020-5-21-31 (in Russian).
17. Jumaeva A.A., Iskandarova G.T. Toxicological-hygienic parameters of seller insecticide application in agriculture. *Effektivnost' primeneniya innovatsionnykh tekhnologii i tekhniki v sel'skom i vodnom khozyaistve: sbornik nauchnykh trudov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi onlain konferentsii, posvyashchennoi 10-letiyu obrazovaniya Bukharskogo filiala Tashkentskogo instituta inzhenerov irrigatsii i mekhanizatsii sel'skogo khozyaistva*. Kursk, Izd-vo “Durdona”, 2020, pp. 437–439 (in Russian).
18. Sauts A.V. Determination of MPC methane in the air of populated areas. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*, 2018, no. 3 (65), pp. 17–23. DOI: 10.25587/SVFU.2018.65.14065 (in Russian).
19. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Part E: Risk characterization. Helsinki, European Chemicals Agency, 2016, 49 p. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_part_e_en.pdf/1da6cadd-895a-46f0-884b-00307c0438fd (March 02, 2023).
20. Guidance in a Nutshell on Chemical Safety Assessment. *European Chemical Agency*, 2009. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/nutshell_guidance_csa_en.pdf (March 02, 2023).
21. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterization of dose [concentration] – response for human health. Helsinki, European Chemicals Agency, 2012, 195 p. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af6223258?t=1353928039897 (March 02, 2023).
22. Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL. Technical Report No. 110. Brussel, ECETOC, 2010, 211 p. Available at: <https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2021/10/ECETOC-TR-110-Guidance-on-assessment-factors-to-derive-a-DNEL.pdf> (March 02, 2023).
23. Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents. *Toxicity Testing in the Twenty-First Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DS, National Academic Press, 2007.
24. Keller D.A., Juberg D.R., Catlin N., Farland W.H., Hess F.G., Wolf D.C., Doerr N.G. Identification and Characterization of Adverse Effects in 21st Century Toxicology. *Toxicol. Sci.*, 2012, vol. 126, no. 2, pp. 291–297. DOI: 10.1093/toxsci/kfr350
25. Münzel T., Hahad O., Sørensen M., Lelieveld J., Duerr G.D., Nieuwenhuijsen M., Daiber A. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review. *Cardiovascular Research*, 2022, vol. 118, no. 14, pp. 2880–2902. DOI: 10.1093/cvr/cvab316
26. Yin J., Wu X., Li S., Li C., Guo Z. Impact of environmental factors on gastric cancer: A review of the scientific evidence, human prevention and adaptation. *J. Environ. Sci. (China)*, 2020, vol. 89, pp. 65–79. DOI: 10.1016/j.jes.2019.09.025
27. Dhimal M., Neupane T., Lamichhane Dhimal M. Understanding linkages between environmental risk factors and noncommunicable diseases – A review. *FASEB Bioadv.*, 2021, vol. 3, no. 5, pp. 287–294. DOI: 10.1096/fba.2020-00119

28. Petrov S.B., Zhernov Yu.V. Evaluation of the effectiveness of technological measures to manage the risk to public health when exposed to atmospheric emissions of multi-fuel combined heat and power plants. *Ekologiya cheloveka*, 2022, vol. 11, pp. 761–770. DOI: 10.17816/humecol10989 (in Russian).
29. Zaitseva N.V., Zemlyanova M. A., Koldibekova Yu.V., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Perezhogin A.N., Kleyn S.V. Evaluation of the aerogenic impact of priority chemical factors on the health of the child population in the zone of the exposure of aluminum enterprises. *Gigiya i sanitariya*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 68–75. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-1-68-75 (in Russian).
30. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10258, pp. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
31. Murray C.J.L. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nat. Med.*, 2022, vol. 28, no. 10, pp. 2019–2026. DOI: 10.1038/s41591-022-01990-1
32. Kienzler A., Bopp S.K., van der Linden S., Berggren E., Worth A. Regulatory assessment of chemical mixtures: Requirements, current approaches and future perspectives. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 80, pp. 321–334. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.020
33. McCarty L.S., Borgert C.J. Review of the toxicity of chemical mixtures: theory, policy, and regulatory practice. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2006, vol. 45, no. 2, pp. 119–143. DOI: 10.1016/j.yrtph.2006.03.004
34. Heys K., Shore R.F., Pereira M.G., Jones K.C., Martin F.L. Risk assessment of environmental mixture effects. *RSC Adv.*, 2016, vol. 6, pp. 47844–47857. DOI: 10.1039/C6RA05406D
35. Backhaus T., Karlsson M. Screening level mixture risk assessment of pharmaceuticals in STP effluents. *Water Res.*, 2014, vol. 49, pp. 157–165. DOI: 10.1016/j.watres.2013.11.005
36. Evans R.M., Scholze M., Kortenkamp A. Examining the feasibility of mixture risk assessment: a case study using a tiered approach with data of 67 pesticides from the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 84, pp. 260–269. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.015
37. Bopp S.K., Kienzler A., van der Linden S., Lamon L., Paini A., Parissis N., Richarz A.-N., Triebe J., Worth A. Review of case studies on the human and environmental risk assessment of chemical mixtures. Identification of priorities, methodologies, data gaps, future needs: JRC Technical Report. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2016, 89 p. DOI: 10.2788/272583
38. Bopp S.K., Barouki R., Brack W., Dalla Costa S., Dorne J.-L.C.M., Drakvik P.E., Faust M., Karjalainen T.K. [et al.]. Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals. *Environ. Int.*, 2018, vol. 120, pp. 544–562. DOI: 10.1016/j.envint.2018.07.037
39. Bopp S.K., Kienzler A., Richarz A.-N., van der Linden S.C., Paini A., Parissis N., Worth A.P. Regulatory assessment and risk management of chemical mixtures: challenges and ways forward. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2019, vol. 49, no. 2, pp. 174–189. DOI: 10.1080/10408444.2019.1579169
40. Binderup M.-L., Dalgaard M., Dragsted L.O., Hossaini A., Ladefoged O., Lam H.R., Larsen J.C., Madsen C. [et al.]. Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures: The Toxicological Effects of Exposure to Mixtures of Industrial and Environmental Chemicals. *FødevareRapport*, 2003, no. 12, 158 p.
41. Kortenkamp A., Backhaus T., Faust M. State of the Art Report on Mixture Toxicity. *Final Report*, 2009.
42. Ankley G.T., Edwards S.W. The Adverse Outcome Pathway: A Multifaceted Framework Supporting 21st Century Toxicology. *Curr. Opin. Toxicol.*, 2018, vol. 9, pp. 1–7. DOI: 10.1016/j.cotox.2018.03.004
43. Ankley G.T., Bennett R.S., Erickson R.J., Hoff D.J., Hornung M.W., Johnson R.D., Mount D.R., Nichols J.W. [et al.]. Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2010, vol. 29, no. 3, pp. 730–741. DOI: 10.1002/etc.34
44. Perkins E., Garcia-Reyero N., Edwards S., Wittwehr C., Villeneuve D., Lyons D., Ankley G. The adverse outcome pathway: A conceptual framework to support toxicity testing in the twenty-first century. *Computational Systems Toxicology*. In: J. Hoeng, M.C. Peitsch eds. New York, NY, Humana Press, 2015, pp. 1–26. DOI: 10.1007/978-1-4939-2778-4_1
45. Vinken M., Knapen D., Vergauwen L., Hengstler J.G., Angrish M., Whelan M. Adverse outcome pathways: a concise introduction for toxicologists. *Arch. Toxicol.*, 2017, vol. 91, no. 11, pp. 3697–3707. DOI: 10.1007/s00204-017-2020-z
46. Ramos R.G., Olden K. Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2008, vol. 5, no. 1, pp. 4–11. DOI: 10.3390/ijerph5010004
47. Wild C.P. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, vol. 14, no. 8, pp. 1847–1850. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
48. Rappaport S.M., Smith M.T. Environment and disease risks. *Science*, 2010, vol. 330, no. 6003, pp. 460–461. DOI: 10.2307/40931653
49. Wild C.P. The exposome: from concept to utility. *Int. J. Epidemiol.*, 2012, vol. 41, no. 1, pp. 24–32. DOI: 10.1093/ije/dyr236
50. Riggs D.W., Yeager R.A., Bhatnagar A. Defining the Human Envirome: An Omics Approach for Assessing the Environmental Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 2018, vol. 122, no. 9, pp. 1259–1275. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311230
51. Klyuev N.N., Yakovenko L.M. “Dirty” cities in Russia: factors determining air pollution. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*, 2018, vol. 26, no. 2, pp. 237–250. DOI: 10.22363/2313-2310-2018-26-2-237-250 (in Russian).

52. Surzhikov V.D., Surzhikov D. V., Ibragimov S.S., Panaiotti E.A. Air pollution as the factor of the influence on the life quality of the population. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*, 2013, no. 3–2 (91), pp. 135–139 (in Russian).

53. Tsimmerman V.I., Badmaeva S.E. The impact of the industry branches on the city air environment. *Vestnik Kras-GAU*, 2015, no. 4 (103), pp. 3–6 (in Russian).

54. Beelen R., Raaschou-Nielsen O., Stafoggia M., Andersen Z.J., Weinmayr G., Hoffmann B., Wolf K., Samoli E. [et al.]. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9919, pp. 785–795. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3

55. Air pollution and child health: prescribing clean air. *WHO*, 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-18-01> (March 11, 2023).

56. Borchert F., Beronius A., Ågerstrand M. Characterisation and analysis of key studies used to restrict substances under REACH. *Environ. Sci. Eur.*, 2022, vol. 34, pp. 83. DOI: 10.1186/s12302-022-00662-8

57. Saltykova M.M., Balakaeva A.V., Shopina O.V., Bobrovitsky I.P. Analysis of associations between air pollution and mortality from noncommunicable diseases across genders and age-groups. *Ekologiya cheloveka*, 2021, no. 12, pp. 14–22. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-12-14-22 (in Russian).

58. Borge R., Requía W.J., Yagüe C., Jhun I., Koutrakis P. Impact of weather changes on air quality and related mortality in Spain over a 25 year period [1993–2017]. *Environ. Int.*, 2019, vol. 133, pt B, pp. 105272. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105272

59. Tsallagova R.B., Kopytenkova O.I., Makoeva F.K., Nanieva A.R. Cardiovascular risk assessment of the population under adverse weather conditions. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 5, pp. 488–492. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-5-488-492 (in Russian).

60. Mistry M.N., Schneider R., Masselot P., Royé D., Armstrong B., Kyselý J., Orru H., Sera F. [et al.]. Comparison of weather station and climate reanalysis data for modelling temperature-related mortality. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 5178. DOI: 10.1038/s41598-022-09049-4

Saltykova E.A., Savostikova O.N. Uncertainties in risk analysis and modern approaches to their reduction. Health Risk Analysis, 2024, no. 1, pp. 178–188. DOI: 10.21668/health.risk/2024.1.18.eng

Получена: 20.06.2023

Одобрена: 10.10.2023

Принята к публикации: 20.03.2024