



Научная статья

## КРИТЕРИИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ВЕЛИЧИН РЕФЕРЕНТНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОСТУПЛЕНИИ С ПОМОЩЬЮ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ СУЩЕСТВУЮЩИХ ПАРАМЕТРОВ

**П.З. Шур, А.А. Хасанова**

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

Для ряда химических веществ, выбрасываемых в атмосферный воздух, отсутствуют параметры для оценки неканцерогенного риска здоровью в условиях хронического ингаляционного поступления. Расширение перечня референтных концентраций (RfC) является актуальным в том числе для оценки риска в рамках реализации федерального проекта «Чистый воздух». В соответствии с Р 2.1.10.3968-23 для различных соединений одного и того же химического вещества могут быть указаны одинаковые референтные концентрации и критические органы и системы, что позволяет рассмотреть вопрос установления отсутствующих величин RfC при помощи экстраполяции существующих параметров от донора к акцептору.

Предложены критерии для установления величин референтных концентраций при хроническом ингаляционном поступлении с помощью экстраполяции существующих параметров. Они включают в себя идентичность химических веществ по избирательной токсичности в отношении органов-мишеней и / или систем при хроническом воздействии, одинаковые критические органы и системы, тождественность специфических эффектов (сенсibiliзирующее, мутагенное действие и репродуктивная токсичность) и схожесть физико-химических свойств.

Использование критериев экстраполяции позволило предложить RfC оксида кадмия, составившую  $2 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>, в качестве донора для экстраполяции использован кадмий. Результаты верификации подтвердили, что величина RfC, обоснованная традиционным способом, соответствует полученной при экстраполяции. В то же время определено, что установление RfC сульфата кадмия путем экстраполяции от кадмия недопустимо, так как он в соответствии с предложенными критериями является более токсичным по критериям мутагенного действия и репродуктивной токсичности, а также обладает отличиями в физико-химических свойствах с кадмием.

**Ключевые слова:** параметры для оценки риска, оценка риска, референтная концентрация, неканцерогенный риск, экстраполяция, критерии экстраполяции, кадмий.

По данным государственного доклада «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2022 году»<sup>1</sup>, суммарный объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных источников в 2022 г. составил 17 173,9 тысячи т, включающих в себя более чем 100 химических веществ и их соединений. Для минимизации вредных последствий использования химических веществ для здоровья человека и обеспечения химической безопасности населения необходимо проведение оценки риска [1, 2].

Методология оценки риска здоровью является востребованным инструментом для обеспечения

санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации с помощью оптимизации контрольно-надзорных мероприятий, социально-гигиенического мониторинга, экспертизы и проведения обоснованных профилактических мероприятий [2–4].

Согласно Указу Президента РФ «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» необходимо создание такого состояния защищенности населения и окружающей среды от негативного воздействия опасных химических

© Шур П.З., Хасанова А.А., 2024

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

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

<sup>1</sup> О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – М.: Минприроды России; МГУ имени М.В. Ломоносова, 2023. – 686 с.

факторов, при котором формируются допустимые уровни химического риска<sup>2</sup>.

Методическая база Российской Федерации достаточна для применения методологии оценки риска здоровью в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения, необходимо только дополнение отдельных ее аспектов, в том числе расширение перечня референтных концентраций (*RfC*) в условиях хронического ингаляционного поступления [5, 6].

В соответствии с Федеральным законом № 195-ФЗ «О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха» Федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, осуществляет расчет и оценку риска для здоровья человека<sup>3</sup>. Актуальность проведения оценки риска при поступлении химических веществ с атмосферным воздухом подчеркивается также задачами федерального проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология»<sup>4</sup>.

При анализе перечней химических веществ, присутствующих в выбросах от стационарных и передвижных источников по четырем городам-участникам ФП «Чистый воздух» (г. Братск, Красноярск, Норильск, Чита), курируемых ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», установлено, что в соответствии с Р 2.1.10.3968-23 «Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания» (далее Руководство)<sup>5</sup> *RfC* не установлены более чем для половины химических ве-

ществ. При анализе перечней приоритетных загрязняющих веществ для территорий, входящих в ФП «Чистый воздух», определено, что *RfC* отсутствуют для 18 химических веществ и смесей из 56, в том числе для кадмия оксида, натрия гидроксид, дижелезо триоксида (железа оксид), сульфата никеля, керосина и др.<sup>6</sup> Необходимо отметить, что в Руководстве *RfC* могут быть установлены для одних соединений химического вещества, а для других – отсутствовать. Например, установлена *RfC* для кадмия, а в списках приоритетных веществ для контроля – кадмия оксид; есть *RfC* для натрия дихромата и натрия фторида, а необходима *RfC* для натрия гидроксид; определены *RfC* для кремния диоксида (содержание SiO<sub>2</sub> ниже 20 %) и кремния диоксида (содержание SiO<sub>2</sub> более 70 %), а в перечне для контроля – пыль неорганическая, содержащая двуокись кремния от 20 до 70 %, и др.

Отсутствие ряда *RfC* не позволяет в практической деятельности в полной мере оценивать риски для здоровья населения. Это обуславливает необходимость расширения перечня *RfC* химических веществ, оценка влияния которых на здоровье населения наиболее актуальна.

В соответствии с Руководством для некоторых соединений химических веществ установлены одинаковые численные значения *RfC*, что косвенно свидетельствует о возможности экстраполяции параметров для оценки неканцерогенного риска от одних соединений к другим. Например, одинаковые *RfC* и критические органы и системы определены для соединений бария, марганца, меди, свинца, сурьмы, гидразина и др.

Целесообразно предположить, что соединения одного и того же химического вещества могут обладать аналогичным действием на здоровье человека.

<sup>2</sup> Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу: Указ Президента РФ от 11.03.2019 № 97 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_319787/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_319787/) (дата обращения: 10.09.2024).

<sup>3</sup> О проведении эксперимента по квотированию выбросов загрязняющих веществ и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части снижения загрязнения атмосферного воздуха: Федеральный закон Российской Федерации от 26 июля 2019 года № 195-ФЗ [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_329955/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_329955/) (дата обращения: 10.09.2024).

<sup>4</sup> Национальный проект «Экология». Федеральный проект «Чистый воздух» [Электронный ресурс]. – URL: <https://mnr-air.ru/home> (дата обращения: 11.10.2024).

<sup>5</sup> Р 2.1.10.3968-23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания / утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения от 5 сентября 2023 г. [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/408644981/> (дата обращения: 10.09.2024).

<sup>6</sup> О внесении изменений в приложения 1 и 2 к приказу Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации от 6 октября 2022 г. № 657 «Об утверждении методик расчета целевых показателей «Снижение совокупного объема выбросов», «Снижение совокупного объема выбросов опасных загрязняющих веществ в городах-участниках проекта «Чистый воздух» национального проекта «Экология»: Приказ Минприроды РФ от 05.07.2023 № 418 [Электронный ресурс] // Росстат. – URL: [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/MET\\_120013\\_1.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/MET_120013_1.pdf) (дата обращения: 10.10.2024); Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий г. Братск, г. Нижний Тагил, г. Череповец: письмо Роспотребнадзора от 23.11.2020 № 02/23971-2020-23; Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий эксперимента (г. Норильск г. Липецк, г. Челябинск, г. Красноярск): письмо Роспотребнадзора от 11.12.2020 № 02/25401-2020-23; Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий эксперимента (г. Магнитогорск, г. Омск, г. Чита, г. Медногорск, г. Новокузнецк): письмо Роспотребнадзора от 21.12.2020 № 02/26092-2020-23.

Подтверждением этих данных является то, что Управлением по защите окружающей среды США (Environmental Protection Agency (EPA)) при разработке *RfC* в качестве отправных точек используются значения, установленные при проведении экспериментальных исследований с использованием соединений того химического вещества, для которого проводится установление норматива. Например, при разработке *RfC* марганца была использована величина отправной точки, полученная при проведении токсикологических исследований диоксида марганца<sup>7</sup>. При установлении значений минимальных уровней риска (MRL) Федеральным агентством общественного здравоохранения при Министерстве здравоохранения и социальных служб Соединенных Штатов (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)) также используются результаты исследований, проведенных с использованием соединений химических веществ, для которых производится разработка MRL. Такой подход реализован, например, для гидразина (на основе 1,1-диметилгидразина и 1,2-диметилгидразина), для кадмия (на основе оксида кадмия и сульфида кадмия), никеля (с использованием результатов исследований влияния оксида никеля, хлорида никеля, субсульфида никеля, никеля сульфата гексагидрата) и др.<sup>8</sup> Во всех указанных случаях величина отправной точки была выбрана на основе минимального действующего или недействующего значения из всех анализируемых химических соединений.

Необходимо отметить, что развитие токсического процесса напрямую связано со строением действующего вещества. В настоящее время в ряде исследований отмечена зависимость биологической активности химических соединений от строения и состава их молекул, наличия и вида заместителей, типа и кратности химической связи. Например, полярные молекулы более склонны растворяться в воде и взаимодействовать с биологическими молекулами, что может сделать их более токсичными, так как они легче проникают в клетки и взаимодей-

ствуют с клеточными структурами; наличие двойных и тройных связей может сделать молекулу более реакционноспособной и токсичной; с увеличением молекулярной массы затрудняется процесс поступления токсиканта в организм и распределения его в органах и тканях; нестабильные вещества, склонные к разложению, могут быть более токсичными, поскольку если вещество нестабильно, то развивающийся эффект может быть связан с воздействием продуктов его превращения, которые могут быть более токсичными; наличие в составе тех или иных функциональных групп, например, введение в молекулу органического соединения нитрогрупп ( $-NO_2$ ) и нитрозогрупп ( $-NO$ ) обычно придает ему токсичные свойства, а гидроксильной группы – приводит, как правило, к ослаблению токсичности химических веществ, что объясняется увеличением их растворимости в биологических средах и др.<sup>9</sup> [7, 8]. Это свидетельствует о том, что физико-химические свойства вещества в конечном счете определяют его токсичность.

Таким образом, актуальным является дополнение базы применяемых в оценке неканцерогенного риска здоровью при хроническом ингаляционном поступлении *RfC* химических соединений на основе использования экстраполяции параметров от химических веществ / соединений, обладающих идентичными характеристиками токсического влияния. В связи с этим целесообразно предложить критерии, позволяющие выбрать параметры, которые могут быть экстраполированы.

**Цель исследования** – предложить критерии для установления величин референтных концентраций, применяемых в оценке неканцерогенного риска здоровью при хроническом ингаляционном поступлении химических веществ, с помощью экстраполяции существующих параметров.

**Материалы и методы.** В рамках экстраполяции выделялись химические вещества (доноры), численное значение *RfC* которых может быть экстраполировано для других химических соединений (акцепторов).

<sup>7</sup> Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust / H.A. Roels, P. Ghyselen, J.P. Buchet, E. Ceulemans, R.R. Lauwerys // Br. J. Ind. Med. – 1992. – Vol. 49, № 1. – P. 25–34; Manganese (CASRN 7439-96-5): Chemical Assessment Summary [Электронный ресурс] // Integrated Risk Information System (IRIS), U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. – URL: [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0373\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0373_summary.pdf) (дата обращения: 15.10.2024).

<sup>8</sup> Toxicological profile for cadmium. Draft for Public Comment // U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2012. – 487 p.; Toxicological profile for nickel. Draft for Public Comment // U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2023. – 422 p.; Hydrazines [Электронный ресурс] // Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – URL: <https://www.cdc.gov/TSP/substances/ToxSubstance.aspx?toxid=89> (дата обращения: 28.10.2024); Cadmium [Электронный ресурс] // Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – URL: <https://www.cdc.gov/TSP/substances/ToxSubstance.aspx?toxid=15> (дата обращения: 28.10.2024).

<sup>9</sup> Bradbury S.P. Predicting modes of toxic action from chemical structure: an overview // SAR QSAR Environ. Res. – 1994. – Vol. 2, № 1–2. – P. 89–104. DOI: 10.1080/10629369408028842; Р 1.2.3156-13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: руководство / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27 декабря 2013 г. [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/71315562/?ysclid=m3cxgawtqp386048885> (дата обращения: 18.10.2024); WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards, second edition // WHO. – 2021. – 112 p.

Критерии экстраполяции параметров, применяемых в оценке неканцерогенного риска здоровью при хроническом ингаляционном поступлении химических веществ, разработаны на основе данных о токсикологических и физико-химических свойствах. Учитывалась классификация веществ по влиянию на здоровье на основе ГОСТ 32419-2022 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования» (далее ГОСТ)<sup>10</sup> и согласованная на глобальном уровне Система классификации опасности и маркировки химических веществ (СГС, англ. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS)) (далее система СГС), созданная ООН с целью приведения к единому стандарту критериев оценки опасности веществ, используемых в разных странах, позволяющая провести классификацию веществ по факторам опасности, основанную на известных данных об опасных свойствах химических веществ, в том числе с точки зрения влияния на организм человека [9]<sup>11</sup>.

При апробации предложенных критериев были использованы данные о кадмии (CAS 7440-43-9), оксиде кадмия (CAS 1306-19-0) и сульфате кадмия (CAS 10124-36-4), опубликованные в базах данных PubChem, European Chemicals Agency (ECHA), CAMEO Chemicals, Haz-Map (Information on Hazardous Chemicals and Occupational Diseases), Hazardous Substances Data Bank (HSDB), Toxin and Toxin Target Database (T3DB), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), eChemPortal. Также были использованы результаты систематического обзора 112 опубликованных токсикологических и эпидемиологических исследований на русском и английском языках. Критериями включения данных исследования было индексирование источника в Scopus / Web of Science / BAK / РИНЦ, наличие статистически достоверных данных о влиянии анализируемых химических веществ на возникновение ответов со стороны здоровья населения.

При верификации *RfC* оксида кадмия были использованы подходы, разработанные на основе методики установления референтных концентраций Агентства по охране окружающей среды США (US EPA)<sup>12</sup> [10]. Установление факторов неопределенности осуществлялось на основе подходов Международной программы по химической безопасности (IPCS) Всемирной организации здравоохранения<sup>13</sup> [11].

**Результаты и их обсуждение.** Разработана система критериев экстраполяции на основе оценки общности токсикологических и физико-химических характеристик, включающая в себя оценку сходства избирательной токсичности в отношении органов-мишеней и / или систем при хроническом воздействии, сравнение критических органов и систем, специфических эффектов (сенситизирующее, мутагенное действие и репродуктивная токсичность) и анализ физико-химических свойств, способных вызывать отличия в токсикокинетике и механизме действия химических веществ.

Критерий избирательной токсичности в отношении органов-мишеней и / или систем при хроническом воздействии характеризует способность химических веществ оказывать токсическое действие на определенные органы-мишени и / или биологические системы, не затрагивая другие органы и / или системы в результате многократного или продолжительного воздействия. Для сопоставления акцептора и донора по данному критерию проводится отнесение их к классам 1–2 в соответствии с ГОСТ на основе наличия достаточного или ограниченного количества доказательств токсичности для органа-мишени и / или системы человека или животных на основе анализа и оценки результатов токсикологических и / или эпидемиологических исследований, а также диапазонов воздействующих концентраций в условиях токсикологических экспериментов. Также осуществляется присвоение кодов и / или классов по системе СГС на основе специфической токсичности для органов-мишеней при многократном воздействии: H372 (класс 1) – вещество вызывает поражение органов при многократном или продолжительном воздействии; H373 (класс 2) – может вызывать поражение органов при многократном или продолжительном воздействии. Вместе с этим для акцептора и донора должны быть установлены органы-мишени<sup>14</sup> [9].

В качестве критических принимаются органы и системы, которые доказанно и достоверно первыми реагируют на влияние минимально действующих концентраций изучаемых химических веществ. Для оценки в соответствии с данным критерием для акцептора должны быть определены критические органы и системы и сопоставлены с теми, которые указаны для донора в Руководстве. Экстраполяция может быть проведена только в том случае, если

<sup>10</sup> ГОСТ 32419-2022. Классификация опасности химической продукции. Общие требования / введ. в действие 01.01.2023. – М.: ФГБУ «РСТ», 2022. – 40 с.

<sup>11</sup> GHS Classification (Rev.10, 2023) Summary [Электронный ресурс] // PubChem. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ghs/> (дата обращения: 18.10.2024).

<sup>12</sup> Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (EPA/600/8-90/066F) // U.S. Environmental Protection Agency. – USA, North Carolina: Research Triangle Park, 1994. – 389 p.

<sup>13</sup> Harmonization Project Document, No. 2. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. – Geneva: World Health Organization, 2005. – 100 p.

<sup>14</sup> GHS Classification (Rev.10, 2023) Summary [Электронный ресурс] // PubChem. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ghs/> (дата обращения: 18.10.2024).

акцептор и донор обладают одинаковыми критическими органами и системами.

Критерий оценки химических веществ по сенсibiliзирующему действию определяет их способность вызывать аллергические реакции, то есть повышенную чувствительность организма к повторному контакту с этим веществом. Донор и акцептор должны быть отнесены к одному из классов / подклассов опасности химических веществ при ингаляционном поступлении в соответствии с ГОСТ (класс 1, подклассы 1А или 1В) на основе наличия доказательных данных о развитии аллергической реакции у людей в виде астмы, ринита / конъюнктивита, альвеолита, проявлении иммунологических механизмов аллергической реакции у людей или животных, в том числе в зависимости от частоты попадания в организм. По системе СГС в отношении характеристики респираторной сенсibiliзации акцептор и донор должны быть проанализированы по наличию / отсутствию кода H334 – вещество при вдыхании может вызвать аллергические реакции или астматические симптомы, или затрудненное дыхание, а также относится к одному и тому же классу опасности – класс 1 (вещество характеризуется как респираторный сенсibiliзатор), подклассы 1А или 1В (вещество характеризуется высокой или низкой / умеренной частотностью или вероятностью развития реакции у человека на основе испытаний на животных или иных испытаний).

Критерий мутагенного действия определяет способность химического вещества вызывать изменения в генетическом материале. Для сопоставления по данному критерию акцептор и донор должны быть отнесены к одному из классов / подклассов опасности по мутагенному действию в соответствии с ГОСТ (1 (А и В) и 2) на основе приведенных в нем критериев, включающих в себя наличие данных о мутациях или мутагенной активности в зародышевых клетках человека или млекопитающих, мутагенности соматических клеток и др. Вместе с этим акцептору и донору должны быть присвоены одинаковые коды СГС, характеризующие химические вещества в отношении наличия мутагенного действия, – H340 или H341 – может или предположительно вызывает генетические дефекты, и соответствующие классы опасности для мутагенов – 1 (вещества, которые известны своей способностью вызывать наследуемые мутации или которые следует считать способными вызывать мутации в зародышевых клетках) 1А (вещества, которые способны вызывать наследуемые мутации в зародышевых клетках человека) и 1В (вещества, которые следует рассматривать как вызывающие наследуемые мутации) или 2 (вещества, которые вызывают опасение за состояние здоровья людей в связи с возможной способностью вызывать наследственные мутации в зародышевых клетках человека).

В соответствии с критерием репродуктивной токсичности вещества оцениваются с точки зрения

наличия тератогенного, гонадотропного и / или эмбриотропного действия. Акцептор и донор должны быть отнесены к одному из классов / подклассов опасности химических веществ, воздействующих на репродуктивную функцию, в соответствии с ГОСТ (1 (А и В), 2 и химическая продукция, оказывающая влияние на лактацию или через нее), на основе наличия данных о влиянии на репродуктивную функцию человека или животных, вероятности присутствия в грудном молоке вещества на потенциально токсичных уровнях, об опасности для детей в течение периода грудного вскармливания. По системе СГС репродуктивная токсичность описывается кодами H360 – может нанести вред фертильности или нерожденному ребенку (плоду), H361 – вероятно может нанести вред фертильности или нерожденному ребенку (плоду), H362 – может нанести вред детям, находящимся на грудном вскармливании. При этом для каждого из кодов есть буквенные подклассы, характеризующие специфику воздействия. Например, H360F – может нанести вред фертильности, H360D – может нанести вред плоду, H360FD – может нанести вред и фертильности и плоду, H360Fd – может нанести вред фертильности, предположительно, может нанести вред плоду и т.д. Также донор и акцептор должны быть отнесены к классам опасности репродуктивных токсикантов – 1 (известный или предполагаемый токсикант для репродуктивной системы человека (1А – на основе данных на человеке и 1В – на основе данных на животных)) и 2 (предполагаемые репродуктивные токсиканты для человека).

Акцептор и донор должны быть сопоставимы как по общему классу, так и по подклассу (в том случае, если он установлен) в соответствии с ГОСТ, а также одинаковым кодом и классом по системе СГС.

По критерию физико-химических свойств, способных вызывать отличия в токсикокинетике и механизме действия, акцептор и донор должны обладать схожими свойствами, способными оказывать влияние на способность проникать через клеточные мембраны, взаимодействовать с ферментами и другими клеточными структурами, а также на его распределение и выведение из организма. Они могут включать агрегатное состояние вещества, растворимость в воде и липидах, летучесть, химическую реакционную способность и др.

Таким образом, экстраполяция референтных уровней от донора к акцептору возможна в том случае, если они относятся к одним и тем же классам опасности по ГОСТ, имеют одинаковые коды и классы по системе СГС, характеризующие их влияние на здоровье в условиях хронического ингаляционного поступления с учетом специфических эффектов, обладают одинаковыми критическими органами и системами и не имеют критических отличий в физико-химических свойствах.

Оксид кадмия и кадмий сульфат относятся к актуальным для проведения экстраполяции *RfC*, так как они присутствуют в выбросах городов, входящих в ФП «Чистый воздух», а кадмия оксид также входит в список приоритетных загрязняющих веществ, и для них отсутствуют параметры для оценки риска при хроническом ингаляционном поступлении, в соответствии с Руководством<sup>15</sup>.

В качестве вероятного донора был выбран кадмий, так как в соответствии с Руководством для него установлена *RfC*.

По результатам сопоставления донора и акцепторов с предлагаемыми критериями экстраполяции установлено:

1. По критерию избирательной токсичности в отношении органов-мишеней и / или систем при хроническом ингаляционном воздействии и донор и акцепторы относятся к классу 1 по ГОСТ<sup>16</sup> [12–14]. По системе СГС – им присвоен код H372 (класс 1) (вызывает повреждение органов при длительном или многократном воздействии, специфическая токсичность для целевых органов при многократном воздействии)<sup>17</sup>, органы-мишени – почки, органы дыхания, костная система.

2. В качестве критических органов для оксида и сульфата кадмия при хроническом ингаляционном поступлении установлены почки и органы дыхания, так как в соответствии с Руководством для кадмия не указано влияние на костную систему, в связи с чем она не может быть включена в область экстраполяции<sup>18</sup>.

3. По критерию сенсibilизирующего действия и донор, и акцепторы отнесены к классу 1 по ГОСТ, так как в доступных отечественных и зарубежных источниках информации недостаточно данных для

отнесения их к подклассам, H-код и классы по системе СГС не определены<sup>16, 17</sup>.

4. По критерию мутагенного действия донор и акцепторы относятся к классу 1В (положительный результат испытаний *in vivo* на предмет мутагенности соматических клеток млекопитающих в сочетании с данными о потенциальной способности химической продукции вызывать мутации зародышевых клеток) [15, 16]. По системе СГС код для кадмия и оксида кадмия – H341 (класс 2).

Сульфат кадмия по критерию мутагенного действия не идентичен кадмию, так как является более токсичным, о чем свидетельствует присвоение ему кода H340 (класс 1В) [17]<sup>19</sup>.

5. По критерию репродуктивной токсичности донор и акцепторы относятся к классу 2 (ограниченные положительные свидетельства воздействия на репродуктивную функцию человека и / или животных, которые являются недостаточно убедительным для отнесения данной химической продукции к классу 1) [18, 19]. По системе СГС кадмию и кадмию оксиду присвоены коды H361 (вероятно может нанести вред фертильности или плоду) + H361fd (предположительно может нанести вред фертильности; предположительно может нанести вред плоду), класс 2.

Кадмий сульфат по критерию репродуктивной токсичности более токсичен, чем кадмий, и по системе СГС имеет код H360fd (может нанести вред фертильности, может нанести вред плоду) (класс 1В).

6. По результатам анализа физико-химических свойств установлено, что и кадмий, и кадмия оксид, и кадмия сульфат при стандартных условиях (25 °С и 1 атм) находятся в твердом агрегатном состоянии, обладают низкой молекулярной массой (кадмий = 112,41 г/моль, кадмия оксид = 128,41 г/моль,

<sup>15</sup> Об утверждении перечня загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования в области охраны окружающей среды и признании утратившими силу некоторых Постановлений Правительства РФ: Распоряжение Правительства РФ № 2909-р от 20.10.2023 г. (с изменениями на 5 июня 2024 года) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_460257/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_460257/) (дата обращения: 11.10.2023); Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий г. Братск, г. Нижний Тагил, г. Череповец: письмо Роспотребнадзора от 23.11.2020 № 02/23971-2020-23; Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий эксперимента (г. Норильск г. Липецк, г. Челябинск, г. Красноярск): письмо Роспотребнадзора от 11.12.2020 № 02/25401-2020-23; Перечни приоритетных загрязняющих веществ для территорий эксперимента (г. Магнитогорск, г. Омск, г. Чита, г. Медногорск, г. Новокузнецк): письмо Роспотребнадзора от 21.12.2020 № 02/26092-2020-23.

<sup>16</sup> Toxicological profile for cadmium. Draft for Public Comment // U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2012. – 487 p.

<sup>17</sup> Cadmium oxide [Электронный ресурс] // PubChem. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14782> (дата обращения: 20.10.2024); Cadmium [Электронный ресурс] // PubChem. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23973> (дата обращения: 20.10.2024); Cadmium sulfate [Электронный ресурс] // PubChem. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24962> (дата обращения: 20.10.2024).

<sup>18</sup> Cadmium oxide [Электронный ресурс] // ECHA: European Chemicals Agency. – URL: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/52656> (дата обращения: 20.10.2024); Cadmium [Электронный ресурс] // ECHA: European Chemicals Agency. – URL: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/51061> (дата обращения: 20.10.2024); Cadmium sulfate [Электронный ресурс] // ECHA: European Chemicals Agency. – URL: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/79772> (дата обращения: 20.10.2024).

<sup>19</sup> Cadmium sulfate [Электронный ресурс] // PubChem. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24962> (дата обращения: 20.10.2024).

кадмия сульфат = 208,47 г/моль), не растворимы в липидах, стабильны в нормальных условиях<sup>20</sup>.

Кадмий и кадмия оксид нерастворимы в воде, а сульфат кадмия хорошо растворим в воде. Различия в растворимости между кадмием и сульфатом кадмия способны оказывать влияние на токсикокинетику и токсикодинамику данных веществ, так как растворимость сульфата кадмия делает его более доступным при поступлении в организм. По критерию физико-химических свойств сульфат кадмия не является идентичным кадмию.

По результатам проведенного анализа установлено, что кадмий и кадмия оксид являются идентичными по всем указанным критериям, следовательно, численное значение *RfC* кадмия может быть экстраполировано на кадмия оксид и использовано при проведении оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении. Таким образом, *RfC* оксида кадмия, установленная с использованием критериев экстраполяции, составила  $2 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>.

Экстраполяция референтной концентрации от кадмия к сульфату кадмия недопустима, так как сульфат кадмия является более токсичным по критериям мутагенного действия и репродуктивной токсичности, а также обладает отличиями в физико-химических свойствах с донором.

Для верификация величины, полученной с использованием критериев экстраполяции, была проведена разработка *RfC* для оксида кадмия. В качестве отправной точки выбрано значение LOAEL = 1,8 мг/м<sup>3</sup> оксида кадмия, установленное на основе моделей прогнозирования содержания кадмия в воздухе на основе внутренней дозы, приводящей к увеличению креатинина в моче на уровне 0,5 мг/г в условиях профессионального воздействия, проведенного ATSDR на основе работы L. Järup et al.<sup>21</sup> [20, 21]. Суммарный фактор неопределенности составил 100 (2 – экстраполяция с управляемого режима воздействия на реальные условия, 5 – фактор внутривидовой экстраполяции, учитывающий контингент исследования, 10 – фактор, учитывающий отправной пункт).

Рассчитанная референтная концентрация оксида кадмия составила:

$$RfC = 0,0018 / 100 = 0,000018 = 0,00002 \text{ мг/м}^3.$$

Результаты верификации подтвердили данные, полученные при установлении *RfC* оксида кадмия с использованием критериев экстраполяции, что свидетельствует об их применимости для указанных задач.

Таким образом, использование предложенных критериев, позволяющих оценить идентичность в от-

ношении токсикологических свойств с учетом специфических эффектов и физико-химических свойств, обеспечивает надежность экстраполяции существующих референтных концентраций в условиях хронического ингаляционного поступления на другие соединения. При проведении экстраполяции целесообразен выбор доноров, имеющих в основе одинаковый химический элемент с акцептором.

Предлагаемые критерии экстраполяции могут быть использованы при формировании баз данных, обеспечивающих обучение нейронных сетей и последующее распознавание образов химических веществ, для цифровизации процесса экстраполяции референтных концентраций.

**Выводы.** По результатам проведенного исследования предложены критерии для установления величин референтных концентраций для оценки неканцерогенного риска здоровью при хроническом ингаляционном поступлении химических веществ с помощью экстраполяции существующих параметров. Они включают в себя идентичность избирательной токсичности в отношении органов-мишеней и / или систем при хроническом воздействии, одинаковые критические органы и системы, тождественность специфических эффектов (сенсibilизирующее, мутагенное действие и репродуктивная токсичность) и схожесть физико-химических свойств.

Использование предложенных критериев экстраполяции позволило предложить *RfC* оксида кадмия, составившую  $2 \cdot 10^{-5}$  мг/м<sup>3</sup>, в качестве донора для экстраполяции был использован кадмий. Результаты верификации подтвердили, что величина *RfC*, обоснованная традиционным способом, соответствует полученной при экстраполяции.

Определено, что установление *RfC* сульфата кадмия путем экстраполяции от кадмия недопустимо, так как сульфат кадмия в соответствии с предложенными критериями является более токсичным по критериям мутагенного действия и репродуктивной токсичности, а также обладает отличиями в физико-химических свойствах с донором.

Предлагаемые критерии экстраполяции могут быть использованы при обучении нейронных сетей и последующем распознавании образов химических веществ, для цифровизации процесса экстраполяции референтных концентраций.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>20</sup> Cadmium oxide [Электронный ресурс] // Cameo Chemicals. – URL: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/4895> (дата обращения: 20.10.2024); Cadmium [Электронный ресурс] // Cameo Chemicals. – URL: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/16143> (дата обращения: 20.10.2024); Cadmium sulfate [Электронный ресурс] // Cameo Chemicals. – URL: <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/8376> (дата обращения: 20.10.2024).

<sup>21</sup> Toxicological profile for cadmium. Draft for Public Comment // U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – Atlanta, 2012. – 487 p.; Järup L., Elinder C.G. Dose-response relations between urinary cadmium and tubular proteinuria in cadmium-exposed worker // Am. J. Ind. Med. – 1994. – Vol. 26, № 6. – P. 759–769. DOI: 10.1002/ajim.4700260605; NTP Technical Report on Toxicity Studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0). Administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice // United States Department of Health and Human Services. – 1995. – 144 p.

## Список литературы

1. Актуальные проблемы в системе государственного регулирования химической безопасности / С.М. Новиков, Т.А. Шашина, Х.Х. Хамидулина, Н.С. Скворцова, Т.Н. Унгурияну, С.В. Иванова // Гигиена и санитария. – 2013. – № 4. – С. 19–24.
2. 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.
3. Анализ риска здоровью в стратегии государственного социально-экономического развития: монография / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, А.Ю. Попова [и др.]; под общ. ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.; Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2024. – 1048 с.
4. Зорина И.Г., Макарова В.В. Социально-гигиенический мониторинг как основа управления в контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 13–19. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-13-19
5. Совершенствование количественных критериев оценки неканцерогенного риска для здоровья при хроническом ингаляционном поступлении химического вещества / П.З. Шур, Н.В. Зайцева, А.А. Хасанова, К.В. Четверкина, В.Г. Костарев // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 11. – С. 1412–1418. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-11-1412-1418
6. Актуальные проблемы совершенствования оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия / Е.Н. Беляев, М.В. Фокин, С.М. Новиков, В.М. Прусаков, Т.А. Шашина, С.Ф. Шаяхметов // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 5. – С. 53–55.
7. A General guidebook for the theoretical prediction of physicochemical properties of chemicals for regulatory purposes / C. Nieto-Draghi, G. Fayet, B. Creton, X. Rozanska, P. Rotureau, J.-C. de Hemptinne, P. Ungerer, B. Rousseau, C. Adamo // Chem. Rev. – 2015. – Vol. 115, № 24. – P. 13093–13164. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00215
8. ChemInform abstract: quantitative correlation of physical and chemical properties with chemical structure: utility for prediction / A.R. Katritzky, M. Kuanar, S. Slavov, D. Hall, M. Karelson, I. Kahn, D.A. Dobchev // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110, № 10. – P. 5714–5789. DOI: 10.1021/cr900238d
9. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS Rev. 10, 2023) // United Nations. – 2023. – 592 p.
10. 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.
11. Chapter 5. Dose-response assessment and derivation of health-based guidance values // In book: Environmental Health Criteria 240: Principles for risk assessment of chemicals in food. – Geneva: World Health Organization, 2009. – 64 p.
12. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic / M. Balali-Mood, K. Naseri, Z. Tahergorabi, M.R. Khazdair, M. Sadeghi // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 643972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972
13. Cadmium toxicity and health effects—a brief summary / A.E. Charkiewicz, W.J. Omeljaniuk, K. Nowak, M. Garley, J. Nikliński // Molecules. – 2023. – Vol. 28, № 18. – P. 6620. DOI: 10.3390/molecules28186620
14. Association of blood cadmium concentration with chronic obstructive pulmonary disease progression: a prospective cohort study / J. Sun, Y.-P. Deng, J. Xu, F.-M. Zhu, Q.-Y. He, M.-M. Tang, Y. Liu, J. Yang [et al.] // Respir. Res. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 91. DOI: 10.1186/s12931-024-02726-0
15. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium / J. Palus, K. Rydzynski, E. Dziubaltowska, K. Wyszynska, A.T. Natarajan, R. Nilsson // Mutat. Res. – 2003. – Vol. 540, № 1. – P. 19–28. DOI: 10.1016/s1383-5718(03)00167-0
16. Genotoxic effect of occupational exposure to cadmium / K.S. Abraham, N.B. Abdel-Gawad, A.M. Mahmoud, M.M. El-Gowaily, A.M. Emara, M.M. Hwaihy // Toxicol. Ind. Health. – 2011. – Vol. 27, № 2. – P. 173–179. DOI: 10.1177/0748233710383743
17. Correlation between induction of DNA fragmentation in lung cells from rats and humans and carcinogenic activity / L. Robbiano, D. Baroni, L. Novello, G. Brambilla // Mutat. Res. – 2006. – Vol. 605, № 1–2. – P. 94–102. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.03.001
18. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria / O. Akinloye, A.O. Arowojolu, O.B. Shittu, J.I. Anetor // Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 17–30.
19. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men / S. Telisman, P. Cvitković, J. Jurasović, A. Pizent, M. Gavella, B. Rocić // Environ. Health Perspect. – 2000. – Vol. 108, № 1. – P. 45–53. DOI: 10.1289/ehp.0010845
20. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: The OSCAR study / L. Järup, L. Hellström, T. Alfvén, M.D. Carlsson, A. Grubb, B. Persson, C. Pettersson, G. Spång [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2000. – Vol. 57, № 10. – P. 668–672. DOI: 10.1136/oem.57.10.668
21. Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans / Y. Suwazono, S. Sand, M. Vahter, A.F. Filipsson, S. Skerfving, J. Lidfeldt, A. Akesson // Environ. Health Perspect. – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 1072–1076. DOI: 10.1289/ehp.9028

*Шур П.З., Хасанова А.А. Критерии для установления величин референтных концентраций вредных веществ при хроническом ингаляционном поступлении с помощью экстраполяции существующих параметров // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 4. – С. 27–36. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.03*





Research article

## CRITERIA ELIGIBLE FOR ESTABLISHING REFERENCE CONCENTRATIONS OF ADVERSE CHEMICALS UNDER CHRONIC INHALATION EXPOSURE BY EXTRAPOLATION OF THE EXISTING PARAMETERS

**P.Z. Shur, A.A. Khasanova**

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

Some chemicals emitted into ambient air do not have eligible parameters for assessing associated non-carcinogenic health risks under chronic inhalation exposure. Therefore, it is relevant to extend the list of reference concentrations (RfC), among other things, to perform health risk assessment within implementation of the Clean Air Federal Project. The same reference concentrations and critical organs and systems can be fixed for different compounds of the same chemical in accordance with the Guide R 2.1.10.3968-23. This makes it possible to establish non-identified RfC values by extrapolating the existing parameters from a donor to an acceptor.

The article suggests eligible criteria for establishing reference concentrations under chronic inhalation exposure by extrapolation of the existing parameters. They include identity of chemicals per selective toxicity towards target organs and/or systems upon chronic exposure, identical critical organs and systems, identical specific effects (sensitizing and mutagenic effects and reproductive toxicity) and similar physicochemical properties.

Use of extrapolation criteria allowed suggesting RfC of cadmium oxide equal to  $2 \cdot 10^{-5}$  mg/m<sup>3</sup>; cadmium was employed as a donor for extrapolation. Verification results confirmed that the conventionally substantiated RfC value was consistent with the value obtained by extrapolation. At the same time, we found that it was unacceptable to establish RfC of cadmium sulfate by extrapolation from cadmium since the former chemical was more toxic in accordance with the suggested criteria as regards its mutagenic effects and reproductive toxicity. In addition, its physicochemical properties were different from those of cadmium.

**Keywords:** parameters for health risk assessment, risk assessment, reference concentration, non-carcinogenic risk, extrapolation, extrapolation criteria, cadmium.

### References

1. Novikov S.M., Shashina T.A., Khamidulina Kh.Kh., Skvortsova N.S., Unguryanu T.N., Ivanova S.V. Current problems in the system of state regulation of chemical safety. *Gigiena i sanitariya*, 2013, no. 4, pp. 93–98 (in Russian).
2. Zaytseva 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 (in Russian).
3. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Popova A.Yu. [et al.]. Analiz riska zdorov'yu v strategii gosudarstvennogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya [Health risk analysis in the strategy of state social and economic development]: monograph, 2nd ed., revised and supplemented. In: G.G. Onishchenko, N.V. Zaitseva eds. Moscow, Perm, Perm National Research Polytechnic University Publ., 2024, 1048 p. (in Russian).
4. Zorina I.G., Makarova V.V. Social and hygienic monitoring as the basis of a control in the control and supervisory activities of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *Gigiena i sanitariya*, 2020, vol. 99, no. 1, pp. 13–19 (in Russian).
5. Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khasanova A.A., Chetverkina K.V., Kostarev V.G. Improvement of quantitative indicators for assessing non-carcinogenic health risks under chronic inhalation exposure to a chemical. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 11, pp. 1412–1418 (in Russian).
6. Belyaev E.N., Fokin M.V., Novikov S.M., Prusakov V.M., Shashina T.A., Shayakhmetov S.F. Actual problems of improving the assessment of health risk for assurance of the sanitary and epidemiological well-being. *Gigiena i sanitariya*, 2013, vol. 92, no. 5, pp. 53–55 (in Russian).

© Shur P.Z., Khasanova A.A., 2024

**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>).

**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>).

7. Nieto-Draghi C., Fayet G., Creton B., Rozanska X., Rotureau P., de Hemptinne J.-C., Ungerer P., Rousseau B., Adamo C. A general guidebook for the theoretical prediction of physicochemical properties of chemicals for regulatory purposes. *Chem. Rev.*, 2015, vol. 115, no. 24, pp. 13093–13164.
8. Katritzky A.R., Kuanar M., Slavov S., Hall D., Karelson M., Kahn I., Dobchev D.A. ChemInform abstract: quantitative correlation of physical and chemical properties with chemical structure: utility for prediction. *Chem. Rev.*, 2010, vol. 110, no. 10, pp. 5714–5789.
9. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS Rev. 10, 2023). *United Nations*, 2023, 592 p.
10. 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, USA, 2002, 192 p.
11. Chapter 5. Dose-response assessment and derivation of health-based guidance values. In book: *Environmental Health Criteria 240: Principles for risk assessment of chemicals in food*. Geneva, World Health Organization, 2009, 64 p.
12. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z., Khazdair M.R., Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front. Pharmacol.*, 2021, vol. 12, pp. 643972.
13. Charkiewicz A.E., Omeljaniuk W.J., Nowak K., Garley M., Nikliński J. Cadmium toxicity and health effects—a brief summary. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 18, pp. 6620.
14. Sun J., Deng Y.-P., Xu J., Zhu F.-M., He Q.-Y., Tang M.-M., Liu Y., Yang J. [et al.]. Association of blood cadmium concentration with chronic obstructive pulmonary disease progression: a prospective cohort study. *Respir. Res.*, 2024, vol. 25, no. 1, pp. 91. DOI: 10.1186/s12931-024-02726-0
15. Palus J., Rydzynski K., Dziubaltowska E., Wyszynska K., Natarajan A.T., Nilsson R. Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutat. Res.*, 2003, vol. 540, no. 1, pp. 19–28. DOI: 10.1016/s1383-5718(03)00167-0
16. Abraham K.S., Abdel-Gawad N.B., Mahmoud A.M., El-Gowaily M.M., Emara A.M., Hwaihy M.M. Genotoxic effect of occupational exposure to cadmium. *Toxicol. Ind. Health*, 2011, vol. 27, no. 2, pp. 173–179. DOI: 10.1177/0748233710383743
17. Robbiano L., Baroni D., Novello L., Brambilla G. Correlation between induction of DNA fragmentation in lung cells from rats and humans and carcinogenic activity. *Mutat. Res.*, 2006, vol. 605, no. 1–2, pp. 94–102. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.03.001
18. Akinloye O., Arowojolu A.O., Shittu O.B., Anetor J.I. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria. *Reprod. Biol.*, 2006, vol. 6, no. 1, pp. 17–30.
19. Telisman S., Cvitković P., Jurasović J., Pizent A., Gavella M., Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ. Health Perspect.*, 2000, vol. 108, no. 1, pp. 45–53. DOI: 10.1289/ehp.0010845
20. Järup L., Hellström L., Alfvén T., Carlsson M.D., Grubb A., Persson B., Pettersson C., Spång G. [et al.]. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: The OSCAR study. *Occup. Environ. Med.*, 2000, vol. 57, no. 10, pp. 668–672. DOI: 10.1136/oem.57.10.668
21. Suwazono Y., Sand S., Vahter M., Filipsson A.F., Skerfving S., Lidfeldt J., Akesson A. Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ. Health Perspect.*, 2006, vol. 114, no. 7, pp. 1072–1076. DOI: 10.1289/ehp.9028

Shur P.Z., Khasanova A.A. Criteria eligible for establishing reference concentrations of adverse chemicals under chronic inhalation exposure by extrapolation of the existing parameters. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 4, pp. 27–36. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.03.eng

Получена: 31.10.2024

Одобрена: 11.11.2024

Принята к публикации: 17.12.2024