

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ

УДК 614.3; 615.9

DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.01

Читать
онлайн



Научная статья

ПРИНЦИПЫ И КЛЮЧЕВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ПРИ ОЦЕНКЕ И КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

**Х.Х. Хамидулина^{1,2}, Е.В. Тарасова¹, А.К. Назаренко¹, А.С. Тверская¹,
Е.В. Дорофеева¹, И.В. Замкова¹, А.С. Проскурина^{1,2}, Д.Н. Рабикова^{1,2},
М.Л. Ластовецкий¹, И.Н. Арасланов¹, Ю.Ю. Аниськова¹, П.Е. Балашов¹**

¹Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ – НИАЦ Федерального научного центра гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана, Российская Федерация, 121087, г. Москва, Багратионовский проезд, 8, корп. 2

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Проблема формирования доказательной базы в профилактической токсикологии вызвана необходимостью внедрения в государствах Евразийского экономического союза критериев оценки опасности химических веществ и смесей по всем видам воздействия в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки опасности химической продукции.

Осуществлена разработка научно обоснованного унифицированного алгоритма действия при формировании доказательной базы принимаемых оценок на основе комплексного подхода и прозрачности.

Проведен анализ международных подходов к формированию доказательной базы в токсикологии ВОЗ, ОЭСР, Европейского союза, а также национальных методических документов по оценке и классификации опасности мутагенов, эндокринных разрушителей, репротоксикантов, кожных и респираторных сенсибилизаторов. Весомость доказательств ранжировалась на основе подхода Климиша.

© Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Назаренко А.К., Тверская А.С., Дорофеева Е.В., Замкова И.В., Проскурина А.С., Рабикова Д.Н., Ластовецкий М.Л., Арасланов И.Н., Аниськова Ю.Ю., Балашов П.Е., 2025

Хамидулина Халидия Хизбулаевна – доктор медицинских наук, руководитель; профессор, заведующий кафедрой гигиены (e-mail: khalidiya@yandex.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>).

Тарасова Елена Владимировна – кандидат химических наук, заместитель руководителя (e-mail: tarasova.ev@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>).

Назаренко Андрей Константинович – химик-эксперт; младший научный сотрудник (e-mail: Nazarenko.AK@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-4540>).

Тверская Анастасия Сергеевна – специалист по международным отношениям (e-mail: tverskaya.AS@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9756-3521>).

Дорофеева Екатерина Валентиновна – начальник информационно-аналитического отдела; врач по общей гигиене (e-mail: Dorofeeva.EV@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-7914>).

Замкова Ирина Валентиновна – врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям (e-mail: zamkova.iv@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-7246>).

Проскурина Ангелина Сергеевна – врач по общей гигиене, младший научный сотрудник; ассистент кафедры гигиены (e-mail: proskurina.as@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6440>).

Рабикова Динара Нуруллаевна – начальник организационно-методического отдела, врач по общей гигиене, старший научный сотрудник; ассистент кафедры гигиены (e-mail: rabikova.dn@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-7600>).

Ластовецкий Михаил Леонидович – химик-эксперт; младший научный сотрудник (e-mail: Lastovetskiy.ML@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9887-0626>).

Арасланов Ильгиз Наильевич – врач по общей гигиене; младший научный сотрудник (e-mail: Araslanov.IN@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7694-0646>).

Аниськова Юлия Юрьевна – врач по общей гигиене (e-mail: Aniskova.YuYu@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6384-0408>).

Балашов Пётр Евгеньевич – специалист организационно-методического отдела (e-mail: balashov.pe@fnccg.ru; тел.: 8 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9233-7430>).

Разработан и научно обоснован унифицированный алгоритм принятия решений, представляющий собой формализованную схему систематической оценки совокупности доказательств (как подтверждающих, так и опровергающих наличие эффекта) с учетом их весомости. В основу алгоритма положены ключевые критерии: достоверность, согласованность, биологическая правдоподобность, зависимость «доза – эффект» и сопоставимость результатов, полученных на животных, с потенциальными последствиями для здоровья человека. Весомость доказательств оценивается по трехбалльной системе на основе подхода Климиша. Приоритет отдается данным с минимальным числом баллов, что позволяет повысить объективность и прозрачность при оценке и классификации опасности химических веществ. Предложенный алгоритм будет способствовать повышению качества, достоверности, прозрачности токсикологических исследований, результативности и эффективности деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия.

Ключевые слова: доказательная база, весомость доказательств, алгоритм принятия решений, классификация опасности, химическое вещество, подход Климиша, зависимость «доза – эффект».

Формирование и оценка доказательной базы в токсикологии представляет собой ключевой этап при анализе риска воздействия химических веществ на здоровье человека и окружающую среду [1–4].

Международные организации активно работают над совершенствованием методологий и критериев для структурирования доказательной базы, целью которых является создание четкого и прозрачного механизма принятия дальнейших решений, касающихся опасности и риска воздействия химических веществ и их регулирования. Среди многообразия подходов, предложенных различными структурами, можно выделить систему GRADE (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) и вес доказательств (Weight of evidence – WoE-анализ), критерии Климиша и причинно-следственные связи Хилла, нашедших широкое применение в различных областях медицины, химии, токсикологии и биологии [5–7].

Например, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ) нормативы качества атмосферного воздуха основаны на подходах GRADE, включающих всесторонний анализ всей совокупности качественных эпидемиологических данных на предмет надежности по градациям: высокая, умеренная, низкая, очень низкая, с учетом риска систематической ошибки в исследованиях, согласованности результатов, прямой применимости данных к популяциям и пр.

Один из подходов, предложенный Международной программой по химической безопасности (International Programme on Chemical Safety, IPCS), включает пошаговую прозрачную процедуру установления доказательной базы экстраполяции механизма действия химического вещества с животных на человека. Данная методология была использована при разработке концепции путей неблагоприятного исхода (Adverse Outcome Pathways, AOP), описывающей последовательность событий от начального

молекулярного взаимодействия с биологической мишенью до неблагоприятного исхода на уровне организма или популяции.

В основе АОР лежит комплексный подход к тестированию и оценке опасности химического вещества, который может включать анализ аналогов и *in silico* моделей (зависимость «структура – активность», QSAR), серию скрининговых *in vitro* тестов на ключевые механизмы действия, целевые *in vivo* исследования для подтверждения эффекта на организм [8–20]. Комплекс полученных данных требует оценки весомости доказательств по критериям, таким как надежность, релевантность и согласованность. В 2019 г. Организация экономического сотрудничества и развития выпустила руководство, посвященное принципам и ключевым элементам при определении весомости данных при оценке безопасности химической продукции [1]. Алгоритм, представленный в руководстве, может служить основой для разработки новых или улучшения существующих рамочных схем WoE.

Проблема формирования доказательной базы в профилактической токсикологии вызвана необходимостью внедрения в государствах Евразийского экономического союза критерии оценки опасности химических веществ и смесей по всем видам воздействия в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки опасности химической продукции (СГС)¹.

Неопределенности, возникающие при оценке опасности и степени риска воздействия химических веществ, а также неоднозначность трактовки экспериментальных и расчетных данных могут привести к ошибочным интерпретациям в отношении их токсических свойств и, как следствие, к принятию некорректных регуляторных решений. При рассмотрении специфических и отдаленных эффектов особое значение имеет степень доказательности воздействия, зависящая среди прочего не только от информативности и релевантности методов, но и от профессионализма и непредвзятости экспертов. Особую слож-

¹ ST/SG/AC.10/30/Rev.11. Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Eleventh revised edition [Электронный ресурс]. – New York, Geneva: UN, 2025. – URL: <https://unece.org/sites/default/files/2025-09/GHS%20Rev11e.pdf> (дата обращения: 01.11.2025).

ность представляют различия в интерпретации данных бизнес-сообществом и контрольно-надзорными органами, приводящие к спорным ситуациям.

Цель исследования – разработка научно обоснованного унифицированного алгоритма действия при формировании доказательной базы принимаемых оценок на основе комплексного подхода и прозрачности.

Материалы и методы. Проведен анализ международных подходов к формированию доказательной базы в токсикологии ВОЗ², ОЭСР³, Европейского союза, а также национальных методических документов по оценке и классификации опасности мутагенов⁴, эндокринных разрушителей⁵, репротоксикантов⁶, кожных и респираторных сенсибилизаторов. Весомость доказательств ранжировалась на основе подхода Климиша[3].

Результаты и их обсуждение. Оценка и классификация опасности химических веществ по острой токсичности при различных путях поступления в организм, заключающаяся в соотнесении полученных экспериментальных данных (DL_{50} , CL_{50}) с величинами, указанными в классификациях⁷, как правило, не вызывают значительных затруднений [14].

При наличии большего массива противоречивых данных, характеризующих острую токсичность химического вещества, для принятия решений по классификации руководствуются соответствующими параметрами (показателями) для веществ, близких по структуре, физико-химическим свойствам и биологической активности (аналоговый подход).

Иная ситуация наблюдается при оценке и классификации опасности химических веществ по специфическим и отдаленным эффектам (канцерогенность, мутагенность, репротоксичность, сенсибили-

зация, воздействие на эндокринную систему), характеризующаяся следующими факторами:

- многогранностью проявления эффектов;
- вариабельностью трактовки критериев классификации;
- различиями в направленности и информативности методов исследования;
- субъективностью экспертных оценок [14, 19].

Сложностью интерпретации результатов токсикологических исследований обусловлена необходимость разработки алгоритма принятия решения (далее – алгоритм) при оценке и классификации опасности химических веществ, основанного на комплексном подходе с учетом относительных значений (весомости) различных доказательств. Под доказательством понимаются результаты проведенных исследований и (или) данные о них, полученные из официальных источников информации.

Алгоритм включает в себя систематическую оценку всей совокупности имеющихся доказательств, как подтверждающих, так и опровергающих наличие эффекта, с учетом их весомости на основе критериев Климиша [3]:

- достоверность доказательств (надежность дизайнов исследования, методов и качества данных);
- согласованность результатов (совпадение результатов разных исследований, видов и конечных точек);
- биологическая правдоподобность (прослеживаемость причинно-следственных связей воздействующих факторов и биологических механизмов);
- зависимость «доза – эффект»;
- сопоставимость эффекта, наблюданного у животных, с потенциальными последствиями для здоровья человека.

² AirQ+: software tool for health risk assessment of air pollution [Электронный ресурс] // WHO. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2025. – URL: <https://www.who.int/europe/tools-and-toolkits/airq---software-tool-for-health-risk-assessment-of-air-pollution> (дата обращения: 01.11.2025).

³ OECD. Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment. Series on Testing and Assessment No. 311 [Электронный ресурс] // OECD. – Paris: OECD, 2019. – URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2019/10/guiding-principles-and-key-elements-for-establishing-a-weight-of-evidence-for-chemical-assessment_b1dc84c/69b366a9-en.pdf (дата обращения: 01.11.2025).

⁴ МР 1.2.0378-25. Оценка и классификация опасности мутагенов: методические рекомендации / утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 21.05.2025 [Электронный ресурс] // ППТ.РУ. – URL: <https://pravo.ppt.ru/metodicheskiye-rekomendatsii/321050> (дата обращения: 01.11.2025).

⁵ МР 1.2.0313-22. Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей: методические рекомендации / утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 30.12.2022 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/407868127/> (дата обращения: 16.10.2024).

⁶ МР 1.2.0321-23. Оценка и классификация опасности репродуктивных токсикантов: методические рекомендации / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 04.04.2023 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_467057/ (дата обращения: 01.11.2025).

⁷ ST/SG/AC.10/30/Rev.11. Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS). Eleventh revised edition [Электронный ресурс]. – New York, Geneva: UN, 2025. – URL: <https://unece.org/sites/default/files/2025-09/GHS%20Rev11e.pdf> (дата обращения: 01.11.2025); ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: Межгосударственный стандарт / утв. и введ. в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 10.03.1976 № 579 [Электронный ресурс] // КонтурНорматив. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=9&documentId=64462> (дата обращения: 03.11.2025).



Рис. Схема «Алгоритм принятия решения при оценке и классификации опасности химических веществ»

Алгоритм представляет собой формализованную схему принятия решений с учетом подходов ОЭСР, в которой установлены однозначные правила присвоения весомости элементам информации, и включает следующие этапы [1]:

- формулировку проблемы (этап 1),
- сбор доказательств (этап 2),
- оценку доказательств (этап 3),
- определение весомости доказательств (этап 4),
- объединение доказательств (выводы) (этап 5)

(рисунок).

На первом этапе формулируется проблема – оценить и классифицировать опасность вещества по конкретному виду воздействия в соответствии с критериями СГС.

На втором этапе проводится сбор доказательств, который представляет собой анализ данных из открытых источников информации и (или) проведение исследований (*in silico*, *in chemico*, *in vitro*, *in vivo*, клинические).

При анализе качества данных оценивается адекватность используемой информации, ее актуальность и надежность.

Актуальность охватывает степень, в которой данные и тесты соответствуют конкретной иденти-

фикации опасности, и должна быть оценена по следующим аспектам:

- соответствие химического вещества его химической идентификации;
- учет видовой чувствительности;
- адекватность путей поступления в организм;
- адекватность протестированных доз / концентраций;
- критические параметры, влияющие на конечную точку (конечное неблагоприятное событие) [3, 14].

Под надежностью данных понимается качество:

- протокола, и (или) отчета, и (или) публикации, содержащих результаты испытаний;
- описания экспериментальной процедуры и результатов, подтверждающих ясность и достоверность полученных сведений.

По степени надежности данные токсикологических исследований, представленные в протоколах, отчетах, публикациях, могут быть отнесены к:

- надежным без ограничений (исследования выполнены в соответствии с международными и (или) национальными стандартами (предпочтительно в соответствии с надлежащей лабораторной практикой) и задокументированы надлежащим образом);

– надежным с ограничениями (исследования выполнены в соответствии с международными и (или) национальными стандартами (не в соответствии с надлежащей лабораторной практикой) с отклонениями или исследования выполнены нестандартизованными методами, но научно обоснованы и хорошо задокументированы);

– ненадежным (исследования или данные из литературы (отчетов), в которых прослеживается недопустимая погрешность определения параметров между измерительной системой и тестируемым веществом; или в которых использовались организмы (тест-системы), при этом путем поступления химического вещества в организм, не релевантные для изучаемого вида воздействия; или которые были проведены или получены с помощью неприемлемого метода, документация по которому недостаточна для оценки и не является убедительной для экспертного заключения).

– невозможно установить степень надежности (исследования или данные, которые не содержат достаточного описания условий проведения и результатов эксперимента или перечислены только в кратких аннотациях или дополнительной литературе (книгах, обзорах и т.д.).

Адекватность – определение полезности данных для целей оценки опасности. Если для каждой конечной точки проводится более одного исследования, наибольшее значение придается исследованиям, которые являются наиболее актуальными и надежными.

Под полнотой информации понимается наличие достаточных сведений по конкретному виду воздействия химического вещества для проведения классификации опасности в соответствии с критериями СГС.

При отсутствии литературных данных, достаточных для оценки и классификации опасности химических веществ, проводят экспериментальные исследования в соответствии с национальными или международными стандартами или нестандартизованными методами, но научно обоснованными и хорошо задокументированными.

На третьем этапе осуществляется оценка доказательств (исследования или данные из литературы) по пяти выше представленным критериям по балльной шкале от 1 до 3.

Для критерия «достоверность доказательств» (надежность дизайнов исследования, методов и качества данных):

– балл 1 присваивается, если исследования выполнены в соответствии с национальными или международными стандартами (допустимы незначительные отклонения от протокола), научно обоснованы и хорошо задокументированы;

– балл 2 присваивается, если исследования выполнены нестандартизованными методами, научно обоснованы и хорошо задокументированы;

– балл 3 присваивается исследованиям или данным, которые не содержат достаточного описания условий проведения и результатов эксперимента или перечислены только в аннотациях или дополнительной литературе.

Для критерия «согласованность результатов» (совпадение результатов разных исследований, видов и конечных точек):

– балл 1 присваивается:

• исследованию, в котором получены совпадающие результаты при проведении в идентичных условиях (вид (тип) исследования, тест-объекты, путь поступления, доза/концентрация и т.д.) в различных лабораториях; или

• исследованию, в котором получены результаты односторонние с исследованиями других типов (например, результаты *in vitro*, подтвержденные результатами экспериментов *in vivo*; результаты *in vitro* и (или) *in vivo*, подтвержденные наличием токсического проявления в соответствующем органе-мишени);

– балл 2 присваивается исследованию при отсутствии согласованности результатов (противоречивые данные, полученные в идентичных условиях в различных лабораториях, или разнонаправленные результаты в экспериментах *in vivo* и (или) *in vitro*);

– балл 3 присваивается единичному исследованию при отсутствии подтверждения токсического проявления в соответствующем органе-мишени.

Для критерия «биологическая правдоподобность» (прослеживаемость причинно-следственных связей действующих факторов и биологических механизмов):

– балл 1 присваивается исследованию, в котором прослеживаются причинно-следственные связи действующих факторов и биологических механизмов (например, изменение гормонального фона щитовидной железы приводит к нарушению структуры и функции органа);

– балл 2 присваивается исследованию, в котором не прослеживаются причинно-следственные связи действующих факторов и биологических механизмов;

– балл 3 присваивается исследованию, для которого невозможно сделать вывод о биологической правдоподобности (недостаточность данных).

Для критерия «зависимость доза – эффект»:

– балл 1 присваивается исследованию, в котором установлено наличие (с повышением дозы / концентрации эффект усиливается) или отсутствие зависимости доза – эффект (при всех испытанных дозах / концентрациях эффект остается постоянным);

– балл 2 присваивается исследованию, в котором установлена обратная зависимость доза – эффект (наличие эффекта при низких концентрациях и отсутствие при высоких);

– балл 3 присваивается исследованию, результаты которого не позволяют установить наличие или отсутствие зависимости доза – эффект (недостаточность данных).

Для критерия «сопоставимость эффекта, наблюдавшегося у животных, с потенциальными последствиями для здоровья человека» (путь поступления, видовая чувствительность, механизм токсического действия):

– балл 1 присваивается исследованию при сопоставимости эффекта, наблюдавшегося у животных,

с потенциальными последствиями для здоровья человека (изучается адекватный путь поступления, отсутствует видовая чувствительность и сопоставимы механизмы токсического действия у человека и животного);

– балл 2 присваивается исследованию при ограниченной сопоставимости эффекта, наблюдаемого у животных, с потенциальными последствиями для здоровья человека (изучается нехарактерный путь поступления и (или) присутствует видовая чувствительность, и (или) различаются механизмы токсического действия у человека и животного);

– балл 3 присваивается исследованию, если невозможно сделать вывод о сопоставимости эффекта, наблюдаемого у животных, с потенциальными последствиями для здоровья человека ввиду отсутствия данных.

На четвертом этапе определения весомости доказательств осуществляется суммирование присвоенных баллов, полученных на предыдущем этапе по пяти критериям. Доказательства ранжируются по сумме баллов, при оценке и классификации опасности приоритетными являются доказательства с наименьшим количеством баллов.

На пятом этапе устанавливается согласованность доказательств, проводится их сравнение с критериями опасности СГС и оценивается влияние оставшейся неопределенности.

При установлении согласованности доказательств и их соответствия критериям опасности СГС делается вывод о классе опасности химического вещества.

При установлении несогласованности доказательств проводится их сравнение с критериями опасности СГС и делается вывод о классе опасности химического вещества на основе экспертной оценки с учетом аналогового подхода [14].

Оставшиеся неопределенности могут быть устранены проведением дополнительных экспериментальных исследований (при необходимости).

При установлении несогласованности доказательств с невозможностью применения аналогового подхода делается вывод о необходимости проведения дополнительных исследований с целью классификации опасности.

На шестом этапе присваивается класс опасности по виду опасности в соответствии с СГС.

Предложенный алгоритм апробирован при оценке и классификации опасности мутагенов, эндокринных разрушителей, репротоксикантов, сенсибилизаторов, в рамках формирования национальных перечней химических веществ, обладающих специфическими и отдаленными эффектами [4, 20].

Выводы. В целях развития доказательной базы профилактической токсикологии впервые в стране разработан алгоритм принятия решения при оценке и классификации опасности химических веществ на основе комплексного подхода с учетом системы весомости доказательства, что будет способствовать повышению качества, достоверности, прозрачности токсикологических исследований, результативности и эффективности деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации научно-исследовательской работы «Разработка комплексных подходов к тестированию, оценке опасности и риска воздействия химических веществ на здоровье человека и совершенствование доказательной базы результатов токсикологических исследований».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Енгалычева Г.Н., Сюбаев Р.Д. WoE-анализ и ключевые факторы риска при доклинической разработке лекарственных препаратов: обзор // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 463–476. DOI: 10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476
2. Weight of Evidence for Hazard Identification: A Critical Review of the Literature / P. Martin, C. Bladier, B. Meek, O. Bruyere, E. Feinblatt, M. Touvier, L. Watier, D. Makowski // Environ. Health Perspect. – 2018. – Vol. 126, № 7. – P. 076001. DOI: 10.1289/EHP3067
3. Klimisch H.J., Andreae M., Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1997. – Vol. 25, № 1. – P. 1–5. DOI: 10.1006/rtpb.1996.1076
4. Современные подходы к оценке и классификации опасности веществ, обладающих мутагенным действием / Х.Х. Хамидуллина, Д.Н. Рабикова, Е.В. Тарасова, Т.А. Синицкая, И.В. Замкова, А.К. Назаренко // Анализ риска здоровья. – 2024. – № 4. – С. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.01
5. Advancing the weight of evidence approach to enable chemical environmental risk assessment for decision-making and achieving protection goals / K.-C. Lee, P.D. Guiney, C.A. Menzie, S.E. Belanger // Integr. Environ. Assess. Manag. – 2023. – Vol. 19, № 5. – P. 1188–1191. DOI: 10.1002/ieam.4803
6. A Survey of Systematic Evidence Mapping Practice and the Case for Knowledge Graphs in Environmental Health and Toxicology / T.A.M. Wolffe, J. Vidler, C. Halsall, N. Hunt, P. Whaley // Toxicol. Sci. – 2020. – Vol. 175, № 1. – P. 35–49. DOI: 10.1093/toxsci/kfaa025
7. Chinen K., Malloy T. Multi-Strategy Assessment of Different Uses of QSAR under REACH Analysis of Alternatives to Advance Information Transparency // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 7. – P. 4338. DOI: 10.3390/ijerph19074338
8. In Silico Toxicology Data Resources to Support Read-Across and (Q) SAR / G. Pawar, J.C. Madden, D. Ebbrell, J.W. Firman, M.T.D. Cronin // Front. Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – P. 561. DOI: 10.3389/fphar.2019.00561
9. Application of evidence-based methods to construct mechanism-driven chemical assessment frameworks / S. Hoffmann, E. Aiassa, M. Angrish, C. Beausoleil, F.Y. Bois, L. Ciccolallo, P.S. Craig, R.B.M. De Vries [et al.] // ALTEX. – 2022. – Vol. 39, № 3. – P. 499–518. DOI: 10.14573/alTEX.2202141

10. Evaluating reliability and risk of bias of *in vivo* animal data for risk assessment of chemicals – Exploring the use of the SciRAP tool in a systematic review context / J. Waspe, T. Bui, L. Dishaw, A. Kraft, A. Luke, A. Beronius // Environ. Int. – 2021. – Vol. 146. – P. 106103. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106103
11. Scientific concepts and methods for moving persistence assessments into the 21st century / R. Davenport, P. Curtis-Jackson, P. Dalkmann, J. Davies, K. Fenner, L. Hand, K. McDonough, A. Ott [et al.] // Integr. Environ. Assess. Manag. – 2022. – Vol. 18, № 6. – P. 1454–1487. DOI: 10.1002/ieam.4575
12. Vandenberg L.N., Pelch K.E. Systematic Review Methodologies and Endocrine Disrupting Chemicals: Improving Evaluations of the Plastic Monomer Bisphenol A // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2022. – Vol. 22, № 7. – P. 748–764. DOI: 10.2174/1871530321666211005163614
13. New approach methodologies to confirm developmental toxicity of pharmaceuticals based on weight of evidence / N.R. Catlin, G.D. Cappon, S.D. Davenport, C.M. Stethem, W.S. Nowland, S.N. Campion, C.J. Bowman // Reprod. Toxicol. – 2024. – Vol. 129. – P. 108686. DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108686
14. A Weight of Evidence approach to classify nanomaterials according to the EU Classification, Labelling and Packaging Regulation criteria / G. Basei, A. Zabeo, K. Rasmussen, G. Tsiliki, D. Hristozov // NanoImpact. – 2021. – Vol. 24. – P. 100359. DOI: 10.1016/j.impact.2021.100359
15. Derivation of the no expected sensitization induction level for dermal quantitative risk assessment of fragrance ingredients using a weight of evidence approach / I. Lee, M. Na, M. Lavelle, A.M. Api // Food Chem. Toxicol. – 2022. – Vol. 159. – P. 112705. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112705
16. Kumari M., Kumar A. Identification of component-based approach for prediction of joint chemical mixture toxicity risk assessment with respect to human health: A critical review // Food Chem. Toxicol. – 2020. – Vol. 143. – P. 111458. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111458
17. Next generation risk assessment for skin allergy: Decision making using new approach methodologies / N. Gilmour, J. Reynolds, K. Przybylak, M. Aleksic, N. Aptula, M.T. Baltazar, R. Cubberley, R. Rajagopal [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2022. – Vol. 131 – P. 105159. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105159
18. The use of weight-of-evidence approaches to characterize developmental toxicity risk for therapeutic monoclonal antibodies in humans without *in vivo* studies / H.-T. Chien, P. Roos, F.G.M. Russel, P.T. Theunissen, P.J.K. van Meer // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2024. – Vol. 152. – P. 105682. DOI: 10.1016/j.yrtph.2024.105682
19. A systematic approach for evaluating and scoring human data / C.D. Money, J.A. Tomenson, M.G. Penman, P.J. Boogaard, R.J. Lewis // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 66, № 2. – P. 241–247. DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.03.011
20. Проскурина А.С., Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В. Международные подходы к снижению риска воздействия высокопасных химических веществ на здоровье человека и выбору критериев их отбора для замещения более безопасными аналогами (обзор литературы) // Токсикологический вестник. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 68–78. DOI: 10.47470/0869-7922-2022-30-2-68-78

Принципы и ключевые элементы формирования доказательной базы при оценке и классификации опасности химических веществ / Х.Х. Хамидулина, Е.В. Тарасова, А.К. Назаренко, А.С. Тверская, Е.В. Дорофеева, И.В. Замкова, А.С. Проскурина, Д.Н. Рабикова, М.Л. Ластовецкий, И.Н. Арасланов, Ю.Ю. Аниськова, П.Е. Балашов // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 4. – С. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.01

UDC 614.3; 615.9

DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.01.eng

Read
online



Research article

PRINCIPLES AND KEY ELEMENTS OF THE EVIDENCE BASE FORMATION WITHIN ASSESSMENT AND CLASSIFICATION OF HAZARDS POSED BY CHEMICAL SUBSTANCES

**Kh.Kh. Khamidulina^{1,2}, E.V. Tarasova¹, A.K. Nazarenko¹, A.S. Tverskaya¹,
E.V. Dorofeeva¹, I.V. Zamkova¹, A.S. Proskurina^{1,2}, D.N. Rabikova^{1,2},
M.L. Lastovetskiy¹, I.N. Araslanov¹, Yu.Yu. Aniskova¹, P.E. Balashov¹**

¹Scientific Information and Analytical Center Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of Rospotrebnadzor, 8 Bagrationovskii proezd, build. 2, Moscow, 121087, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

The demand for creating an evidence base in preventive toxicology is caused by the necessity to implement the criteria for assessing the hazard of chemical substances and mixtures for all types of exposure in the states of the Eurasian Economic Union. This should be done in accordance with the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals.

The aim of this study is to develop a scientifically substantiated unified action algorithm for creating an evidence base of the accepted assessments based on an integrated approach and transparency.

We analyzed international approaches to evidence base formation in toxicology by the WHO, the OECD, the European Union, as well as national methodological documents on assessment and classification of hazards posed by mutagens, endocrine disruptors, reprotoxicants, and skin and respiratory sensitizers. The weight of evidence was ranked based on the Klimisch approach.

A unified decision-making algorithm has been developed and scientifically substantiated. It is a formalized scheme for systematic assessment of a set of evidence (both confirming and refuting the presence of an effect), taking their weight into account. The algorithm is based on key criteria: reliability, consistency, biological plausibility, dose-response relationship, and the comparability of animal studies with potential human health effects. The weight of evidence is assessed using a three-point scale based on the Klimisch approach. Priority is given to data with the lowest number of points, which helps increase objectivity and transparency in assessment and classification of chemical hazards. The proposed algorithm will contribute to improving the quality, reliability, and transparency of toxicological research, as well as the effectiveness and efficiency of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing ensuring sanitary and epidemiological welfare.

Keywords: evidence base, weight of evidence, decision-making algorithm, hazard classification, chemical substance, Klimisch approach, dependence, dose-effect.

References

1. Engalycheva G.N., Syubaev R.D. WoE analysis and key risk factors in preclinical development of medicinal products: a review. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*, 2024, vol. 12, no. 4, pp. 463–476. DOI: 10.30895/2312-7821-2024-12-4-463-476 (in Russian).
2. Martin P., Bladier C., Meek B., Bruyere O., Feinblatt E., Touvier M., Watier L., Makowski D. Weight of Evidence for Hazard Identification: A Critical Review of the Literature. *Environ. Health Perspect.*, 2018, vol. 126, no. 7, pp. 076001. DOI: 10.1289/EHP3067
3. Klimisch H.J., Andrae M., Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1997, vol. 25, no. 1, pp. 1–5. DOI: 10.1006/rtpb.1996.1076
4. Khamidulina Kh.Kh., Rabikova D.N., Tarasova E.V., Sinitskaya T.A., Zamkova I.V., Nazarenko A.K. Modern approaches to the assessment and classification of the hazard posed by substances with mutagenic effects. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 4, pp. 4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.01.eng
5. Lee K.-C., Guiney P.D., Menzie C.A., Belanger S.E. Advancing the weight of evidence approach to enable chemical environmental risk assessment for decision-making and achieving protection goals. *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 2023, vol. 19, no. 5, pp. 1188–1191. DOI: 10.1002/ieam.4803

© Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Nazarenko A.K., Tverskaya A.S., Dorofeeva E.V., Zamkova I.V., Proskurina A.S., Rabikova D.N., Lastovetskiy M.L., Araslanov I.N., Aniskova Yu.Yu., Balashov P.E., 2025

Khalidya Kh. Khamidulina – Doctor of Medical Sciences, Head, Chief Researcher; Professor, Head of the Department of Hygiene (e-mail: khalidiya@yandex.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>).

Elena V. Tarasova – Candidate of Chemical Sciences, Deputy Head, Senior Researcher (e-mail: tarasova.ev@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>).

Andrey K. Nazarenko – Expert Chemist; Junior Researcher (e-mail: Nazarenko.AK@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-4540>).

Anastasia S. Tverskaya – Foreign Affairs Specialist (e-mail: tverskaya.AS@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9756-3521>).

Ekaterina V. Dorofeeva – Head of the Information and Analytical Department; General Hygiene Doctor (e-mail: Dorofeeva.EV@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8901-7914>).

Irina V. Zamkova – Doctor of Sanitary and Hygienic Laboratory Tests (e-mail: zamkova.iv@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-7246>).

Angelina S. Proskurina – General Hygiene Doctor, Junior Researcher; Assistant at the Department of Hygiene (e-mail: proskurina.as@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6440>).

Dinara N. Rabikova – Head of the Organizational and Methodological Department, General Hygiene Doctor, Senior Researcher; Assistant at the Department of Hygiene (e-mail: rabikova.dn@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-7600>).

Mikhail L. Lastovetskiy – Expert Chemist, Junior Researcher (e-mail: Lastovetskiy.ML@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9887-0626>).

Ilgiz N. Araslanov – General Hygiene Doctor, Junior Researcher (e-mail: Araslanov.IN@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7694-0646>).

Yuliya Yu. Aniskova – General Hygiene Doctor (e-mail: Aniskova.Yu.Yu@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6384-0408>).

Peter E. Balashov – Specialist at the Organizational and Methodological Department (e-mail: balashov.pe@fncg.ru; tel.: +7 (499) 145-60-23; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9233-7430>).

6. Wolffe T.A.M., Vidler J., Halsall C., Hunt N., Whaley P. A Survey of Systematic Evidence Mapping Practice and the Case for Knowledge Graphs in Environmental Health and Toxicology. *Toxicol. Sci.*, 2020, vol. 175, no. 1, pp. 35–49. DOI: 10.1093/toxsci/kfaa025
7. Chinen K., Malloy T. Multi-Strategy Assessment of Different Uses of QSAR under REACH Analysis of Alternatives to Advance Information Transparency. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, vol. 19, no. 7, pp. 4338. DOI: 10.3390/ijerph19074338
8. Pawar G., Madden J.C., Ebbrell D., Firman J.W., Cronin M.T.D. *In Silico* Toxicology Data Resources to Support Read-Across and (Q)SAR. *Front. Pharmacol.*, 2019, vol. 10, pp. 561. DOI: 10.3389/fphar.2019.00561
9. Hoffmann S., Aiassa E., Angrish M., Beausoleil C., Bois F.Y., Ciccolallo L., Craig P.S., De Vries R.B.M. [et al.]. Application of evidence-based methods to construct mechanism-driven chemical assessment frameworks. *ALTEX*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 499–518. DOI: 10.14573/altex.2202141
10. Waspe J., Bui T., Dishaw L., Kraft A., Luke A., Beronius A. Evaluating reliability and risk of bias of *in vivo* animal data for risk assessment of chemicals – Exploring the use of the SciRAP tool in a systematic review context. *Environ. Int.*, 2021, vol. 146, pp. 106103. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106103
11. Davenport R., Curtis-Jackson P., Dalkmann P., Davies J., Fenner K., Hand L., McDonough K., Ott A. [et al.]. Scientific concepts and methods for moving persistence assessments into the 21st century. *Integr. Environ. Assess. Manag.*, 2022, vol. 18, no. 6, pp. 1454–1487. DOI: 10.1002/ieam.4575
12. Vandenberg L.N., Pelch K.E. Systematic Review Methodologies and Endocrine Disrupting Chemicals: Improving Evaluations of the Plastic Monomer Bisphenol A. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2022, vol. 22, no. 7, pp. 748–764. DOI: 10.2174/1871530321666211005163614
13. Catlin N.R., Cappon G.D., Davenport S.D., Stethem C.M., Nowland W.S., Campion S.N., Bowman C.J. New approach methodologies to confirm developmental toxicity of pharmaceuticals based on weight of evidence. *Reprod. Toxicol.*, 2024, vol. 129, pp. 108686. DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108686
14. Basei G., Zabeo A., Rasmussen K., Tsiliki G., Hristozov D. A Weight of Evidence approach to classify nanomaterials according to the EU Classification, Labelling and Packaging Regulation criteria. *NanoImpact*, 2021, vol. 24, pp. 100359. DOI: 10.1016/j.impact.2021.100359
15. Lee I., Na M., Lavelle M., Api A.M. Derivation of the no expected sensitization induction level for dermal quantitative risk assessment of fragrance ingredients using a weight of evidence approach. *Food Chem. Toxicol.*, 2022, vol. 159, pp. 112705. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112705
16. Kumari M., Kumar A. Identification of component-based approach for prediction of joint chemical mixture toxicity risk assessment with respect to human health: A critical review. *Food Chem. Toxicol.*, 2020, vol. 143, pp. 111458. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111458
17. Gilmour N., Reynolds J., Przybylak K., Aleksic M., Aptula N., Baltazar M.T., Cubberley R., Rajagopal R. [et al.]. Next generation risk assessment for skin allergy: Decision making using new approach methodologies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2022, vol. 131, pp. 105159. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105159
18. Chien H.-T., Roos P., Russel F.G.M., Theunissen P.T., van Meer P.J.K. The use of weight-of-evidence approaches to characterize developmental toxicity risk for therapeutic monoclonal antibodies in humans without *in vivo* studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2024, vol. 152, pp. 105682. DOI: 10.1016/j.yrtph.2024.105682
19. Money C.D., Tomenson J.A., Penman M.G., Boogaard P.J., Lewis R.J. A systematic approach for evaluating and scoring human data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2013, vol. 66, no. 2, pp. 241–247. DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.03.011
20. Proskurina A.S., Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V. International approaches to reducing the risk of highly hazardous chemicals exposure on human health and to the selection criteria for substitution by safer analogues (literature review). *Toksikologicheskii vestnik*, 2022, vol. 30, no. 2, pp. 68–78. DOI: 10.47470/0869-7922-2022-30-2-68-78 (in Russian).

Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Nazarenko A.K., Tverskaya A.S., Doroфеева Е.В., Zamkova I.V., Proskurina A.S., Rabikova D.N., Lastovetskiy M.L., Araslanov I.N., Aniskova Yu.Yu., Balashov P.E. Principles and key elements of the evidence base formation within assessment and classification of hazards posed by chemical substances. Health Risk Analysis, 2025, no. 4, pp. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2025.4.01.eng

Получена: 14.11.2025

Одобрена: 02.12.2025

Принята к публикации: 26.12.2025