

Научная статья

## СПЕЦИФИЧЕСКИЙ КОНЦЕНТРАЦИОННЫЙ ПРЕДЕЛ – ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ СМЕСЕЙ ПО ОПАСНЫМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА СВОЙСТВАМ. ЧАСТЬ 2. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Д.С. Валуев

Производственный комплекс «Аврора», Республика Казахстан, Z10X5D6, г. Астана, ул. Мәскеу, 40, оф. 401

---

*Работа представляет собой систематический обзор, посвященный анализу методов определения специфических концентрационных пределов (СКП) химических веществ, опасных для здоровья человека.*

*Поиск публикаций проводился до ноября 2024 г. в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и «КиберЛенинка»; до апреля 2025 г. – в электронных базах данных ScienceDirect, eLIBRARY.RU. Вне рамок систематического обзора для веществ, разъедающих / раздражающих кожу, вызывающих серьезное повреждение / раздражение глаз, а также кожных сенсibilizаторов проанализирована возможность определения СКП альтернативными методами (АМ), описанными в стандартах ОЭСР.*

*В обзор включались публикации на русском и английском языках, описывающие экспериментальные и расчетные подходы к установлению СКП, из обзора исключались исследования, посвященные отходам, синтез данных выполнен в описательной форме.*

*В систематический обзор включено 14 работ. Обнаружено отсутствие методов определения СКП для респираторных сенсibilizаторов и мутагенов. Для веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи, серьезное повреждение / раздражение глаз, кожных сенсibilizаторов в регуляторной практике используются подходы in vivo и данные, полученные в отношении человека. С целью снижения числа лабораторных животных и оптимизации процедуры определения СКП для веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи и серьезное повреждение / раздражение глаз, предложен базовый концентрационный ряд (БКР), позволяющий рационально использовать АМ.*

*Для кожных сенсibilizаторов, канцерогенов и репротоксикантов СКП определяются на основе силы токсиканта и (под)класса опасности, что может затруднить внедрение аналогичного подхода в ЕАЭС. При этом значительная диапозонов числовых дескрипторов, применяемых для категоризации токсикантов, часто носят консенсусный характер.*

*Обзор не включал публикации на других языках и в платных базах; количественный синтез не проводился из-за качественного характера данных.*

*Работа выявила критические пробелы в существующих методах определения СКП, что подчеркивает необходимость разработки и валидации новых тест-систем, пригодных для интеграции в регуляторную практику.*

**Ключевые слова:** специфический концентрационный предел, методы определения, систематический обзор, пороговое значение, предельная концентрация, химическая продукция, альтернативные методы, стандарты ОЭСР.

---

Специфический концентрационный предел (СКП) – привлекательный для регулятора и изготовителя химической продукции (ХП) инструмент для точной классификации смесей по опасным свойствам, позволяющий как защитить потребителя от неблагоприятного воздействия ХП, так и сохранить объемы ее выпуска [1]. Однако для им-

плементации СКП в техническое регулирование ЕАЭС необходима разработка руководств либо стандартов с набором методов по их определению и алгоритмов по их выбору, которые в настоящее время отсутствуют.

**Цель исследования** – систематический обзор литературы, посвященной методам определения

СКП для дальнейшей выработки рекомендаций по их применению.

**Материалы и методы.** Систематический обзор проведен с учетом критериев PRISMA 2020 [2, 3]. Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, а также в электронных библиотеках eLIBRARY.RU и «КиберЛенинка». Выбор баз обусловлен их доступностью и широким охватом публикаций по токсикологической оценке ХП. Особенности поисковых запросов приведены в табл. 1.

На этапе идентификации публикации отбирались по заголовкам и аннотациям с учетом критериев включения (язык публикации – русский или английский; наличие экспериментальных или расчетных методов определения СКП) и исключения (отходы как объект исследования).

Далее анализировались полные тексты публикаций, отобранных на первом этапе, а также полные тексты публикаций, по которым решение не могло быть принято на основе анализа заголовка и аннотации. Оценку и отбор публикаций проводил один автор, публикации без доступа к полному тексту исключались. Данные извлекались в шаблон Excel со сведениями об источнике, типе публикации, названии, авторах и ссылкой на аннотацию. Дополнительно учитывались публикации, указанные в списках литературы отобранных работ, а также руководство<sup>1</sup>.

Для определения СКП веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи, серьезное повреждение / раздражение глаз, а также кожных сенситизаторов вне рамок систематического обзора проведена оценка применимости альтернативных методов (АМ), включенных в стандарты ОЭСР.

Синтез извлеченных данных проводился в описательной форме с группировкой по видам опасности и представленности в регуляторной документации.

**Результаты и их обсуждение. Особенности поиска.** При формулировании поискового запроса выявлены терминологические расхождения между русскоязычными и англоязычными источниками. Во вторых используются термины *general concentration limit* и *specific concentration limit*, в то время как в русскоязычной 10-й редакции Согласованной на глобальном уровне системы классификации опасности и маркировки химической продукции<sup>2</sup> (СГС) для термина *general concentration limit* использован эквивалент «пороговое значение / предельная концентрация» (ПЗ / ПК). Так как термин *specific concentration limit* в СГС и русскоязычных источниках отсутствует, то поиск в русскоязычных базах проводился по ключевым словам «ПЗ», «ПК» с использованием логического оператора AND для сужения выдачи. Диаграмма систематического обзора с использованием стандартного подхода PRISMA изображена на рис. 1.

Публикации, удовлетворяющие цели работы, приведены в табл. 2.

**Разъедание / раздражение кожи. Общие положения. Методы *in vivo*.** Специфических исследований, посвященных методам определения СКП веществ с данным видом опасности, найдено не было; отдельные рекомендации приведены в руководстве<sup>1</sup>. Описанный в нем подход предполагает учет данных в отношении человека и полученных *in vivo* с помощью метода OECD 404<sup>3</sup>.

Для поиска СКП автором предлагается следующий базовый концентрационный ряд (БКР): 50 % – 25 % – 10 % – 5 % – 3 % – 1 % – 0,1 % (мас. %),

Таблица 1

Особенности поисковых запросов при проведении систематического обзора

База данных	Ключевые слова	Особенности поискового запроса	Дата извлечения
Google Scholar	«Specific concentration limit»	Из поиска исключались патенты, временной диапазон не устанавливался	19–26.10.2024
Pubmed	«Specific concentration limit»	Временной диапазон 1986–2024 гг.	27.10.2024
ScienceDirect	«Specific concentration limit»	Поле поиска: Find articles with this terms	01–06.04.2025
«КиберЛенинка»	«Пороговое значение», «предельная концентрация»	–	26.10.2025
eLIBRARY.RU	«Пороговое значение», «предельная концентрация»	Поля поиска: «в названии публикации», «в аннотации», «в ключевых статьях», «в названии организации», «в полном тексте». Тип публикации: «статьи в журналах», «книги», «материалы конференций», «наборы данных», «диссертации», «отчеты», «гранты». Параметры поиска: «искать с учетом морфологии». Временной диапазон не устанавливался	06.04.2025

<sup>1</sup>Guidance on the Application of the CLP Criteria. Part 3: Health Hazards. Guidance to Regulation (EC) № 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 5.0. [Электронный ресурс] // ECHA. – 2024. – URL: [https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/clp\\_part3\\_en.pdf/](https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/clp_part3_en.pdf/) (дата обращения: 09.09.2025).

<sup>2</sup>Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание [Электронный ресурс]. – Нью-Йорк и Женева: Организация Объединенных Наций, 2023. – 667 с. – URL: <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения: 09.09.2025).

<sup>3</sup>Test No. 404: Acute dermal irritation/corrosion. OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2015. – 8 p. DOI: 10.1787/9789264242678-en

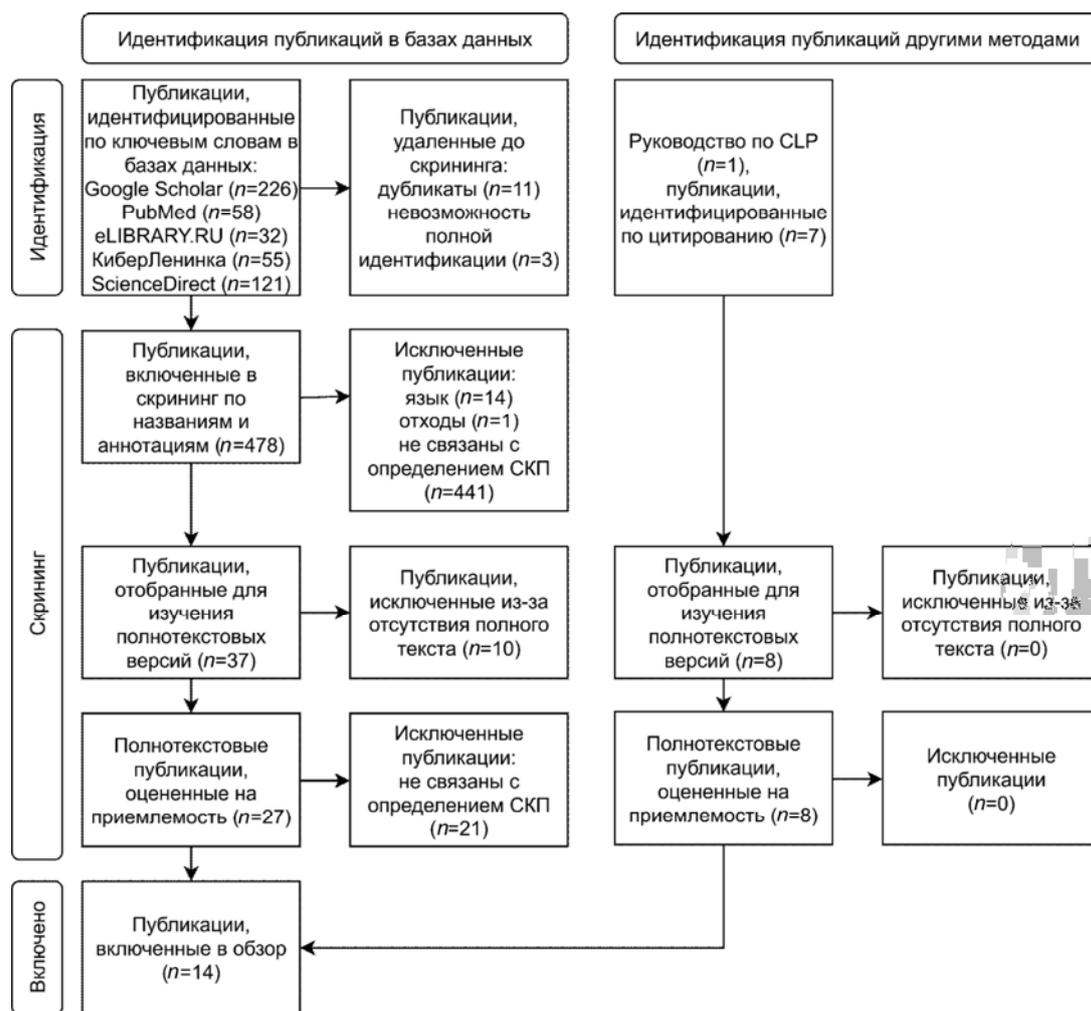


Рис. 1. Диаграмма систематического обзора

Т а б л и ц а 2

Публикации, включенные в обзор

Вид опасности	Найденные источники
Разъедание / раздражение кожи	Руководство <sup>1</sup>
Серьезное повреждение / раздражение глаз	Руководство <sup>1</sup>
Респираторная сенсibilизация	Не найдено
Кожная сенсibilизация	Руководство <sup>1</sup> , [4, 5]
Мутагенность для зародышевых клеток	Не найдено
Канцерогенность	Руководство <sup>4</sup> , [6–13]
Репродуктивная токсичность	Руководство <sup>1</sup> , [13, 14]
Специфическая токсичность для органов-мишеней при однократном воздействии	Руководство <sup>1</sup> , [15]
Специфическая токсичность для органов-мишеней при многократном воздействии	Руководство <sup>1</sup>

<sup>4</sup>Directorate-General for Environment (European Commission), European Commission. Guidelines for setting specific concentration limits for carcinogens in Annex I of Directive 67/548/EEC. Inclusion of potency considerations [Электронный ресурс] // An official website of the European Union. – 1999. – URL: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/33b0ae1e-bba6-4fcc-8005-d137fdd76113> (дата обращения: 02.10.2025).

включающий ПЗ / ПК, установленные в СГС (10; 5; 3; 1 %). Концентрации 25 и 50 % вводятся для веществ с ожидаемо низкой токсичностью при низких разбавлениях, а концентрация 0,1 % – для веществ, вызывающих раздражение кожи даже при высоком разбавлении. Поиск СКП может быть продолжен и внутри каждого из диапазонов БКР

Сложность определения СКП заключается в наличии для одного вещества нескольких концентрационных областей, в границах которых содержащая его смесь имеет разные классы опасности. Для веществ класса опасности 1 возможно существование четырех таких областей (с подобластями в соответствии с подклассами 1А–1С), для веществ классов опасности 2 и 3 – три и две концентрационных области соответственно (рис. 2). Таким образом, исследователь может иметь дело с различными СКП, которые на рис. 2 обозначены как СКП12, СКП23, СКП30.

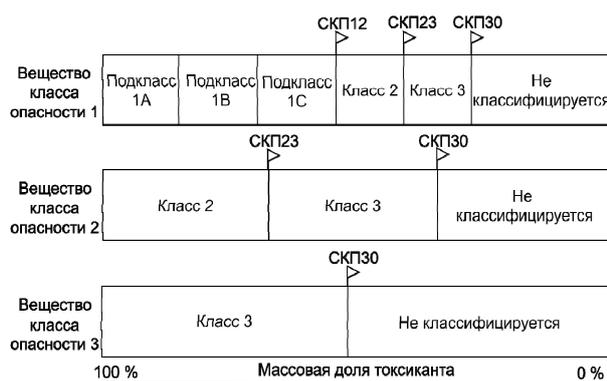


Рис. 2. Концентрационные области для веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи

Применение БКР представлено в табл. 3. Определение СКП рекомендуется начинать с базового сценария, при котором  $СКП = ПЗ / ПК$ . При подтверждении базового сценария поиск СКП может быть остановлен либо продолжен в соответствии с восходящим подходом. Если токсичность вещества оказывается ниже предполагаемой, рекомендовано применение нисходящего подхода.

Такой ранее не описанный в литературе подход позволяет существенно минимизировать усилия по определению СКП.

В руководстве<sup>1</sup> отмечено, что надежных АМ по определению СКП не существует. Тем не менее для сокращения числа животных целесообразно рассмотреть возможности по предварительному определению СКП (скринингу) методами *in chemico* и *in vitro / ex vivo*.

**Методы *in chemico*.** К важным в практическом отношении веществам, вызывающим разъедание / раздражение кожи, относятся кислоты и основания, повреждающие ткани за счет гидролитического разрушения либо коагуляции слагающих их белков<sup>5</sup> гидроксид-ионами  $OH^-$  либо ионами гидроксония  $H_3O^+$ .

Показано, что между остаточной кислотностью (ОК), остаточной щелочностью (ОЩ), pH и способностью вещества вызывать повреждение кожи существует количественная связь [16]. Таким образом,

скрининг СКП для кислот и оснований может быть сведен к определению pH и ОК (ОЩ) в их растворах возрастающих концентраций. За СКП12 при таком анализе может быть принята минимальная концентрация, при которой для основания и кислоты выполняются условия (1) и (2) соответственно, а за СКП23 – условия (3) и (4):

$$pH + \frac{1}{12} OЩ = 14,5, \quad (1)$$

$$pH - \frac{1}{12} ОК = -0,5, \quad (2)$$

$$pH + \frac{1}{6} OЩ = 13, \quad (3)$$

$$pH - \frac{1}{6} ОК = 1. \quad (4)$$

К недостаткам данного метода можно отнести то, что он не учитывает действие противоиона, который может повреждать кожу, например, за счет окисления тканей или цитотоксического действия. Кроме того, метод не прошел широкую валидацию, до сих пор не стандартизирован, а измерения pH в области экстремальных значений могут иметь значительную погрешность [17].

**Методы *in vitro / ex vivo*.** Методы *in vitro / ex vivo*, пригодные для скрининга СКП, приведены в табл. 4. При составлении таблицы учитывали классы опасности, для идентификации которых разработаны соответствующие методы. К примеру, если метод позволяет причислить вещество к классу опасности 1, то он позволяет определить и его СКП12 как наименьшую концентрацию раствора, также имеющего класс опасности 1. При выборе конкретного метода следует учитывать его ограничения, связанные с характером исследуемого вещества.

Так, методы, описанные в OECD 439, не позволяют дифференцировать вещества класса опасности 3 и неклассифицируемые, поэтому интерпретировать полученные с его помощью данные следует осторожно.

Таблица 3

Применение БКР для веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи

Класс опасности	Нисходящий подход	Базовый сценарий	Восходящий подход
1	50 % ← 25 % ← 10 % ←	5 % (СКП12)	→ 3 % → 1 % → 0,1 %
1	50 % ← 25 % ← 10 % ← 5 % ← 3 % ←	1 % (СКП23)	→ 0,1 %
2	50 % ← 25 % ←	10 % (СКП23)	→ 5 % → 3 % → 1 % → 0,1 %
2	50 % ← 25 % ← 10 % ← 5 % ← 3 % ←	1 % (СКП30)	→ 0,1 %
3	50 % ← 25 % ←	10 % (СКП30)	→ 5 % → 3 % → 1 % → 0,1 %

<sup>5</sup> Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.

Таблица 4

Методы *in vitro* / *ex vivo* для определения СКП веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи

Стандарт	СКП12	СКП23	СКП30
OECD 435 <sup>6</sup>	+	-	-
OECD 430 <sup>7</sup>	+	-	-
OECD 431 <sup>8</sup>	+	-	-
OECD 439 <sup>9</sup>	-	±	-

Примечание: «+» – метод применим; «-» – метод неприменим; «±» – метод имеет существенные ограничения.

### Серьезное повреждение / раздражение глаз.

**Общие положения. Методы *in vivo*.** Для веществ с данным видом опасности в процессе литературного поиска также не было найдено специфических методов определения СКП.

При определении СКП автор предлагает использовать алгоритм и БКР, предложенные выше для веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи, в соответствии с табл. 5.

Предлагается проводить скрининг СКП с помощью АМ, а валидацию – *in vivo*<sup>1</sup> с помощью метода, описанного в OECD 405<sup>10</sup>.

В зависимости от класса опасности для изучаемого вещества возможно существование нескольких СКП: СКП12А, СКП2А2В, СКП2В0 (рис. 3).

**Методы *in chemico*.** Для скрининга СКП кислот и оснований может быть использован метод *in chemico*, описанный выше. С учетом большей чувствительности ткани глаз к ирритантам [18] и ограниченному числу валидационных исследований, применять его следует осторожно [17]. По всей видимости, полученные с его помощью значения СКП будут завышены.

**Методы *in vitro* / *ex vivo*.** Возможность использования методов *in vitro* / *ex vivo* для скрининга СКП суммирована в табл. 6. Оценка применимости

методов выполнена по принципам, описанным выше для разъедания / раздражения кожи.

В методах, описанных в OECD 460 и OECD 491, для классификации чистых веществ испытывают их растворы определенной концентрации. При определении СКП концентрация испытуемых растворов должна быть меньше, однако без валидационного тестирования установить ее не представляется возможным, что на данном этапе исключает использование данных методов. По этой же причине не применим для определения СКП твердых веществ метод OECD 437. В отношении жидкой ХП данный метод применим для веществ, не являющихся поверхностно-активными.

В настоящее время не существует АМ, способных определить СКП2А2В, поскольку отличие между подклассами опасности 2А и 2В заключается во времени восстановления повреждений глаза, которое не может быть оценено с помощью стандартных моделей *ex vivo*. Решением проблемы может стать разработка искусственного глаза с длительно поддерживаемой жизнеспособностью.

**Респираторная сенсibilизация.** Методов определения СКП для веществ с данным видом опасности не найдено, так как отсутствует и общепринятый стандартный метод испытаний, который бы мог выявить наличие у ХП респираторной сенсibilизации [19]. Лишь после разработки такого метода можно будет обсуждать его применимость для оценки СКП.

**Кожная сенсibilизация. Общие положения. Методы *in vivo*.** В ЕС определение СКП кожных сенсibilизаторов основано на концепции силы токсиканта (potency) [4], согласно которой кожные сенсibilизаторы делятся на три категории: умеренные (moderate), сильные (strong) и чрезвычайно сильные (extreme). При этом СКП, равный 0,001 %, устанавливается лишь для чрезвычайно сильных сенсibilизаторов, а для умеренных и сильных применяют ПЗ / ПК, равные 1 и 0,1 % соответственно.

Таблица 5

Применение БКР для веществ, вызывающих серьезные повреждения / раздражение глаз

Класс опасности	Нисходящий подход	Базовый сценарий	Восходящий подход
1	50 % ← 25 % ← 10 % ← 5 % ←	3 % (СКП12)	→ 1 % → 0,1 %
1	50 % ← 25 % ← 10 % ← 5 % ← 3 % ←	1 % (СКП20)	→ 0,1 %
2	50 % ← 25 % ←	10 % (СКП20)	→ 5 % → 3 % → 1 % → 0,1 %

<sup>6</sup> Test No. 435: In vitro membrane barrier test method for skin corrosion // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2015. – 13 p. DOI: 10.1787/9789264242791-en

<sup>7</sup> Test No. 430: In vitro skin corrosion transcutaneous electrical resistance test method (TER) // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2015. – 15 p. DOI: 10.1787/9789264242739-en

<sup>8</sup> Test No. 431: In vitro corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 27 p. DOI: 10.1787/9789264264618-en

<sup>9</sup> Test No. 439: In vitro skin irritation: reconstructed human epidermis test method // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 27 p. DOI: 10.1787/9789264242845-en

<sup>10</sup> Test No. 405: Acute eye irritation / corrosion // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2023. – 13 p. DOI: 10.1787/9789264185333-en

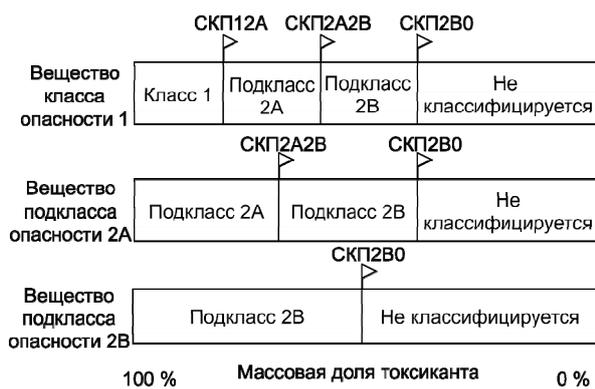


Рис. 3. Концентрационные области для веществ, вызывающих серьезные повреждения / раздражение глаз

Таблица 6

Методы *in vitro* / *ex vivo* для определения СКП веществ, вызывающих серьезное повреждение / раздражение глаз

Стандарт OECD	СКП12	СКП20
OECD 460 <sup>11</sup>	-	-
OECD 492 <sup>12</sup>	-	+
OECD 491 <sup>13</sup>	-	-
OECD 438 <sup>14</sup>	+	+
OECD 437 <sup>15</sup>	±	±
OECD 492B <sup>16</sup>	+	+

Примечание: «+» – метод применим; «-» – метод неприменим; «±» – метод имеет существенные ограничения.

Однако такой подход подвергается критике из-за отсутствия достаточных оснований для предложенной классификации [5]. Кроме того, неясно, почему при переходе от сильных к чрезвычайно сильным сенсибилизаторам концентрационный предел уменьшается в 100 раз, а при переходе от умеренных к сильным – в 10.

Таблица 7

Критерии установления СКП и ПЗ / ПК для кожных сенсибилизаторов по [5]

Категория сенсибилизатора	СКП либо ПЗ / ПК, %
Слабый	> 10 %
Умеренный	> 1 %
Сильный	> 0,1 %
Чрезвычайно сильный	> 0,01 %

В основе альтернативной классификации [5] лежит анализ эффективных концентраций (в мкг/см<sup>2</sup>) 46 сенсибилизаторов, вызывающих индукцию аллергической реакции у 5 % испытуемых. Предложенное в [5] деление сенсибилизаторов на четыре категории (табл. 7) обусловлено тем, что отношение между наибольшей и наименьшей эффективной концентрациями для изученных сенсибилизаторов составляет четыре порядка. Существуют примеры выделения и большего числа категорий [20].

В ЕС категоризацию сенсибилизатора проводят по концентрации, вызывающей индукцию аллергической реакции, и (или) доле сенсибилизированных животных одним из методов *in vivo*<sup>1</sup>: методом локальных лимфатических узлов (МЛЛУ), максимизационным тестом Магнуссона и Клигмана (МТМК) и тестом Бюхлера (табл. 8).

Применение подобного подхода при категоризации кожных сенсибилизаторов в ЕАЭС может вызвать сложности, так как в ЕАЭС ПЗ / ПК для подклассов опасности 1А и 1В совпадают<sup>17</sup>. Это означает, что аллергены обоих подклассов представляют опасность в смеси при одинаковых концентрациях (т.е. фактически обладают равной силой), хотя классификационные критерии СГС подразумевают иное<sup>2</sup>.

**Методы *in chemico*.** Из трех методов идентификации кожных сенсибилизаторов *in chemico*,

<sup>11</sup> Test No. 460: Fluorescein leakage test method for identifying ocular corrosives and severe irritants // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2023. – 17 p. DOI: 10.1787/9789264185401-en

<sup>12</sup> Test No. 492: Reconstructed human cornea-like epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 40 p. DOI: 10.1787/9789264242548-en

<sup>13</sup> Test No. 491: Short time exposure *in vitro* test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 18 p. DOI: 10.1787/9789264242432-en

<sup>14</sup> Test No. 438: Isolated chicken eye test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2023. – 28 p. DOI: 10.1787/9789264203860-en

<sup>15</sup> Test No. 437: Bovine corneal opacity and permeability test method for identifying i) chemicals inducing serious eye damage and ii) chemicals not requiring classification for eye irritation or serious eye damage // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 30 p. DOI: 10.1787/9789264203846-en

<sup>16</sup> Test No. 492B: Reconstructed human cornea-like epithelium (RHCE) test method for eye hazard identification // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2024. – 35 p. DOI: 10.1787/0d603916-en

<sup>17</sup> ГОСТ 32423-2013. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм: Межгосударственный стандарт [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200108173> (дата обращения: 09.09.2025).

Критерии установления категории кожных сенсibilизаторов по данным *in vivo*

Категория сенсibilизатора	МЛЛУ	МТМК		Тест Бюхлера	
	ЕС3, %	$C_{инд}$ , %	$W_{сенс}$ , %	$C_{инд}$ , %	$W_{сенс}$ , %
Умеренный	> 2	> 1,0	≥ 30	> 20	≥ 15
		> 0,1, но ≤ 1,0	≥ 30, но < 60	> 0,2, но ≤ 20	≥ 15, но < 60
Сильный	> 0,2, но ≤ 2	> 0,1, но ≤ 1,0	≥ 60	> 0,2, но ≤ 20	≥ 60
		≤ 0,1	≥ 30, но < 60	≤ 0,2	≥ 15, но < 60
Чрезвычайно сильный	≤ 0,2	≤ 0,1	≥ 60	≤ 0,2	≥ 60

Примечание: ЕС3 – вычисленное значение концентрации исследуемого вещества, при котором индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов в лимфоузлах равен 3;  $C_{инд}$  – концентрация, вызывающая индукцию сенсibilизации;  $W_{сенс}$  – доля сенсibilизированных животных.

описанных в OECD 442C<sup>18</sup>, лишь Kinetic Direct Peptide Reactivity Assay (kDRPA) позволяет выявлять сенсibilизаторы подкласса опасности 1А, что важно для оценки их силы. Ключевой параметр kDRPA –  $Igk_{max}$  (десятичный логарифм максимальной константы скорости реакции сенсibilизатора с цистеинсодержащим пептидом) коррелирует с силой сенсibilизатора, определяемой с помощью МЛЛУ, наиболее тесно [21].

В ряде работ [22, 23] разработаны корреляционные уравнения, связывающие ЕС3 и подобные  $Igk_{max}$  кинетические параметры, которые можно использовать для скрининга СКП кожных сенсibilизаторов, например, новых душистых веществ, тестирование которых на животных в ЕС запрещено [24]. Однако из-за разнообразия химических структур сенсibilизаторов одного корреляционного уравнения может быть недостаточно [25, 26], что требует подтверждающих экспериментов *in vivo*. Для предсказания силы сенсibilизатора изучаются возможности и двух других методов *in chemico* [27–29].

**Методы *in vitro*.** Методы идентификации сенсibilизаторов *in vitro* описаны в OECD 442D<sup>19</sup> и OECD 442E<sup>20</sup> и основаны на ключевых событиях неблагоприятного пути воздействия. Для определения СКП они не используются, но могут применяться для оценки эффективной концентрации кожного сенсibilизатора [27–29] совместно с методами *in chemico*.

**Мутагенность для зародышевых клеток.** Отмечено<sup>1</sup>, что в настоящее время не существует научно обоснованного метода установления СКП для мутагенов. Сложности количественной оценки

мутагенного действия, которая в перспективе может быть положена в основу установления СКП, и возможные пути их преодоления суммированы в [30].

**Канцерогенность.** Определение СКП для канцерогенов в ЕС основано на оценке силы токсиканта, для чего первоначально был предложен параметр  $TD_{50}$  – ежедневная доза канцерогена, в 2 раза снижающая вероятность того, что животное проживет стандартное время жизни без опухоли [6].

Большая продолжительность испытаний на канцерогенность (два года) и необходимость использования значительного количества животных существенно ограничивают возможность построения кривых «доза – эффект» и определения  $TD_{50}$ . По этой причине в руководстве<sup>1</sup> для оценки силы канцерогена выбран числовой дескриптор  $T_{25}$ , нахождение которого не требует сложных расчетов и построения кривой «доза – эффект».  $T_{25}$  определяется как ежедневная доза канцерогена (в мг/кг массы тела в день), в условиях долгосрочного эксперимента вызывающая злокачественные опухоли у 25 % экспериментальных животных (с поправкой на возникновение спонтанных опухолей). В случае, если опухоли возникают у меньшего или большего числа животных, производится пересчет дозы в предположении, что доля животных с опухолями прямо пропорциональна дозе канцерогена.

Требования к экспериментам, данные которых могут быть использованы для определения  $T_{25}$ , и методика расчета детально описаны в руководстве<sup>4</sup>.

В зависимости от значения  $T_{25}$  канцерогены делят на три категории, для каждой из которой устанавливаются СКП или ПЗ/ПК с учетом (под)класса опасности (табл. 9) [13].

<sup>18</sup> Test No. 442C: In chemico skin sensitisation: assays addressing the adverse outcome pathway key event on covalent binding to proteins // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 60 p. DOI: 10.1787/9789264229709-en

<sup>19</sup> Test No. 442D: In vitro skin sensitisation: assays addressing the adverse outcome pathway key event on keratinocyte activation // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2025. – 67 p. DOI: 10.1787/9789264229822-en

<sup>20</sup> Test No. 442E: In vitro skin sensitisation: in vitro skin sensitisation assays addressing the key event on activation of dendritic cells on the adverse outcome pathway for skin sensitization // OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. – Paris: OECD Publishing, 2023. – 91 p. DOI: 10.1787/9789264264359-en

Критерии установления СКП для канцерогенов

Категория канцерогена	$T_{25}$ , мг/кг в день	СКП или ПЗ / ПК, %		
		для подкласса 1А	для подкласса 1В	для класса 2
Слабый	> 100	-	1	1–5
Умеренный	> 1, но ≤ 100	0,1	0,1	1
Сильный	≤ 1	0,01	0,01	0,1

Выбор диапазонов значений  $T_{25}$  осуществлен таким образом, чтобы наибольшее число канцерогенов попало в категорию умеренных.

Зависимость СКП от (под)класса обусловлена тем, что уровень доказательств канцерогенного действия (доказано для человека; доказано для животных; доказательства ограничены), определяющий (под)класс опасности, указывает и на его категорию. Так, канцерогены подкласса 1А не могут быть слабыми, иначе бы их действие на человека не было бы столь заметным. В этом контексте установление единых ПЗ / ПК (0,1 %), применяемых в ЕЭАС<sup>17</sup> для канцерогенов всех (под)классов, противоречит подходу ЕС, что может создать трудности при разработке системы определения СКП.

На последнем этапе возможна корректировка СКП с применением модифицирующих факторов (МФ), если значение  $T_{25}$  в 3 раза выше или ниже значения одной из границ диапазона [7]. МФ (табл. 10) призваны компенсировать ограниченность данных по зависимости «доза – эффект» и линейный характер интерполяции при расчете  $T_{25}$ . Действительно, для низкоспецифичных и генотоксичных канцерогенов  $T_{25}$  в несколько (3–10) раз выше, чем для высокоспецифичных и негенотоксичных [8]. Однако использование корреляционных зависимостей, определенных на основании ограниченных экспериментальных данных, для оценки новых веществ фактически приводит к двойному учету МФ и может необоснованно занижить СКП.

Ввиду сложности прямого анализа токсикокинетики у человека и возможного разнонаправленного действия МФ автор полагает, что наиболее значимым среди них является характер зависимости «доза – эффект». Однако при его учете следует кон-

кретизировать, какую частоту возникновения опухолей следует считать высокой.

Закономерно обсуждаются ограничения числового дескриптора  $T_{25}$ , так как он рассчитывается по одной дозе, даже если исследовалось несколько доз канцерогена [9]. Более точно учитывает все имеющиеся данные числовой дескриптор Benchmark Dose (BMD) [12]. Сравнение двух подходов показывает противоречивые результаты: как подтверждающие хорошую корреляцию дескрипторов [10], так и указывающие на то, что использование  $T_{25}$  завышает опасность канцерогена [11]. Предполагается, что широкий доступ к программному обеспечению для расчета BMD позволит точнее оценивать СКП и категорию, а следовательно, и опасность канцерогенов [12].

**Репродуктивная токсичность.** Подход к определению СКП для репротоксикантов<sup>1</sup> основан на работе [13], в которой проанализированы данные по 99 веществам.

Определение СКП включает следующие этапы [14]: а) расчет числового дескриптора ED<sub>10</sub> – дозы (в мг/кг в сутки), при которой неблагоприятный эффект у животных опытной группы на 10 % выше, чем в контрольной группе; б) определение категории репротоксиканта; в) учет МФ.

Выбор СКП осуществляется в зависимости от категории и (под)класса репротоксиканта (табл. 11).

Выбор диапазонов ED<sub>10</sub> базируется на распределении известных данных: предполагается, что к умеренным репротоксикантам, для которых устанавливаются ПЗ / ПК, а не СКП, будет отнесено большинство (70–80 %) веществ. Такое распределение может достигаться и при других границах диапазонов для ED<sub>10</sub>, поэтому сделанный в руково-

Таблица 10

МФ для установления категории канцерогенов

МФ	Связь с категорией канцерогена
Характер зависимости «доза – эффект»	Сильные канцерогены: крутая зависимость, высокая частота опухолей даже при низких дозах. Слабые канцерогены: пологая зависимость, низкая частота опухолей даже при высоких дозах
Тканевая, видовая и половая специфичность действия	Сильные канцерогены: вызывают опухоли в различных органах, у разных видов и у животных обоих полов. Слабые канцерогены: действуют избирательно – опухоли возникают в отдельных органах, у ограниченного числа видов и часто у животных одного пола
Генотоксичность	Сильные канцерогены: обладают подтвержденной генотоксичностью. Слабые канцерогены: генотоксичность отсутствует или не доказана
Токсикокинетика в сравнении с человеком	Сильные канцерогены: выше биодоступность, быстрее активируются, медленнее дезактивируются. Слабые канцерогены: ниже биодоступность, медленнее активируются, быстрее дезактивируются

Критерии установления СКП для репротоксикантов

Категория репротоксиканта	ED <sub>10</sub> , мг/кг в день	СКП или ПЗ / ПК, %		
		для подкласса 1А	для подкласса 1В	для класса 2
Слабый	≥ 400	3	3	3–10
Умеренный	> 4, но < 400	0,3	0,3	3
Сильный	≤ 4	0,03	0,03	0,3

Таблица 12

МФ для установления категории репротоксикантов

МФ	Связь с категорией репротоксиканта
Тяжесть эффекта	Сильные репротоксиканты: тяжелые пороки развития плода, необратимые нарушения фертильности
Доступность данных	При использовании скрининговых методов, изучения 28-дневной токсичности или нестандартных методов, не позволяющих исключить проявления репротоксичности при низких дозах, полученное значение ED <sub>10</sub> не должно использоваться для установления СКП > ПЗ / ПК. Если ED <sub>10</sub> лежит на границе между репротоксикантами средней и высокой силы и отсутствуют данные по NOAEL, следует рассмотреть отнесение репротоксиканта к сильным
Характер зависимости «доза – эффект»	Если ED <sub>10</sub> > LOAEL, следует рассмотреть возможность повышения категории репротоксиканта
Чувствительность мишени в сравнении с человеком	Сильные репротоксиканты: мишень более чувствительна. Слабые репротоксиканты: мишень менее чувствительна
Токсикокинетика в сравнении с человеком	Сильные репротоксиканты: выше биодоступность, быстрее активируются, медленнее дезактивируются. Слабые репротоксиканты: ниже биодоступность, медленнее активируются, быстрее дезактивируются
Биоаккумуляция	Сильные репротоксиканты: аккумулируются сильнее

дстве<sup>1</sup> выбор является в определенном смысле произвольным и обеспечен консенсусом экспертов.

Отмечается, что воспроизводимость данных по NOAEL в опытах *in vivo* по репродуктивной токсичности достаточно невысока<sup>1</sup>, что и обусловило выделение только трех категорий репротоксикантов. Кроме того, несмотря на заметное различие репротоксикантов по силе (разница в LOAEL достигает шести порядков), статистический анализ распределения известных данных позволяет предположить, что большинство репротоксикантов действительно может быть объединено в одну категорию.

МФ, влияющие на выбор категории репротоксиканта, приведены в табл. 12.

Применение предлагаемых МФ для определения категории репротоксикантов, по мнению автора, представляет собой весьма сложную задачу в силу необходимости учета тонких деталей проводимых исследований и нечеткой формулировки ряда самих факторов.

К примеру, если эксперимент по изучению влияния ХП на развитие плода предполагает длительную затравку до наступления беременности, то он уже учитывает влияние биоаккумуляции. Учет биоаккумуляции не требуется, если стационарная концентрация репротоксиканта в плазме при длительном введении превышает его концентрацию в плазме при однократном введении не более чем в 2 раза, а ED<sub>10</sub> ≥ 20 мг/кг в день. При этом требуется уточнить критерии тяжелых пороков развития и необратимых нарушений фертильности, возникновение которых может повысить категорию репротоксиканта.

Следует отметить, что и в данном случае подход, принятый для определения СКП в ЕС, т.е. основанный на зависимости силы репротоксиканта от (под)класса опасности, будет сложен для адаптации в ЕАЭС. Последнее обусловлено равенством в ЕАЭС ПЗ / ПК для репротоксикантов всех (под)классов<sup>17</sup>.

**Специфическая токсичность для органов-мишеней при однократном воздействии.** Для избирательных токсикантов класса опасности 1 допустимо установление СКП < ПЗ / ПК [1], если доза (ED в мг/кг), вызывающая морфофункциональные нарушения органов-мишеней или систем, как минимум в 10 раз ниже пороговой дозы (GV1, мг/кг), приведенной в СГС для того или иного пути введения. В этом случае СКП<sub>12</sub> рассчитывается по формуле (5):

$$\text{СКП}_{12} = \frac{\text{ED}}{\text{GV1}} \cdot 100\%. \quad (5)$$

Для таких токсикантов рекомендовано также установление СКП<sub>20</sub>, т.е. СКП, определяющего отнесение смеси к классу опасности 2, по аналогичной формуле.

Определение СКП для токсикантов класса опасности 3 (вызывающих наркотический эффект или раздражение верхних дыхательных путей) проводится с помощью экспертной оценки, если есть основания полагать, что СКП позволяет лучше охарактеризовать опасность смеси, чем ПЗ / ПК.

В качестве факторов, которые могут быть учтены для определения СКП токсикантов с наркотическим эффектом, руководство<sup>1</sup> предлагает исполь-

зовать их эффективную дозу и летучесть для жидкостей. При этом какие-либо указания на принципы их использования в литературе отсутствуют.

**Специфическая токсичность для органов-мишеней при многократном воздействии.** Определение СКП для избирательных токсикантов, оказывающих негативное воздействие при многократном воздействии, происходит по описанной выше схеме для токсикантов, проявляющих опасность при однократном введении<sup>1</sup>.

**Выводы.** Систематический обзор выявил отсутствие специфических методов определения СКП для веществ, вызывающих разъедание / раздражение кожи и серьезное повреждение / раздражение глаз. Для сокращения числа животных и минимизации затрат по определению СКП автором предложен ранее не описанный БКР и алгоритм его применения с использованием АМ. Однако потенциал АМ для определения СКП остается ограниченным из-за отсутствия надежных подходов к идентификации веществ некоторых классов опасности, что затрудняет отказ от испытаний *in vivo* и подчеркивает необходимость разработки новых АМ, охватывающих данные классы опасности.

Для мутагенов и респираторных сенситизаторов методы определения СКП не найдены. Это связано либо с отсутствием валидированных тестов, либо с отсутствием методов, позволяющих изучать зависимости «доза – эффект». Данные критические пробелы указывают на приоритетность разработки и валидации соответствующих тест-систем.

Определение СКП для канцерогенов, кожных сенситизаторов и репротоксикантов основано на (под)классе опасности и силе токсиканта, как правило, определяемой дозой, вызывающей тот или иной по выраженности неблагоприятный эффект у заданной доли подопытных животных, однако степень обоснованности применения концепции силы токсиканта варьируется. Так, для кожных сенситизаторов значение СКП для подкласса 1А (0,001 %) не опирается на анализ эффективных доз реальных веществ, что, наряду с существованием альтернативных классификаций, указывает на ограниченность принятого в ЕС подхода и необходимость его пересмотра. Автором рассмотрена возможность использования для определения СКП кожных сенситизаторов ряда АМ, применяемых вследствие запрета испытаний *in vivo*, однако их интеграция в регуляторную практику пока не осуществлена, что затрудняет переход к этически приемлемой системе установления СКП.

В случае канцерогенов и репротоксикантов числовые дескрипторы для определения СКП выбираются таким образом, чтобы большинство токсикантов попадало в категорию умеренных. Такой подход

обоснован статистическим анализом имеющихся данных, а также ограниченной воспроизводимостью или сложностью существующих методов испытаний. При этом диапазоны значений дескрипторов носят консенсусный характер и допускают варьирование. Выбор МФ, влияющих на категорию токсиканта, остается недостаточно ясным, что снижает научную обоснованность классификации и затрудняет ее применение к новым веществам. Доступность программного обеспечения может сделать возможным пересмотр дескрипторов и отказ от МФ, что упростит процедуру классификации и снизит неопределенность при определении категории токсиканта.

Ситуация, при которой выбор СКП зависит от (под)класса опасности (для кожных сенситизаторов, канцерогенов, репротоксикантов), создает сложности для разработки аналогичной схемы в ЕАЭС, поскольку классификация смеси в ЕАЭС исходит из независимости силы токсиканта от его (под)класса. Таким образом, внедрение европейского подхода требует либо адаптации методологии с учетом специфики ЕАЭС, либо выбора иных модулей СГС для классификации смесей по данным видам опасности.

**Ограничение исследования.** Основные ограничения исследования обусловлены его методами. Систематический обзор проведен с использованием пяти открытых баз данных, поиск велся на английском и русском языках, что могло привести к пропуску релевантных источников на других языках или в платных базах. Оценку и отбор публикаций выполнял один автор, что увеличивало субъективность принятия решения.

Вопрос по модели PICO не формулировался, протокол систематического обзора не разрабатывался и не регистрировался, поскольку исследование не имело клинической направленности.

Синтез данных носил описательный характер, что обусловлено качественным характером собираемой информации. Оценка применимости стандартов ОЭСР для определения СКП выполнена без экспериментального подтверждения и требует отдельного исследования. В работе не приводятся примеры использования методов определения СКП конкретных веществ, что может стать предметом нового обзора.

Указанные выше ограничения следует учитывать при интерпретации результатов и использовании их в регуляторной практике.

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Валуев Д.С. Специфический концентрационный предел – инструмент для классификации смесей по опасным для здоровья человека свойствам. Часть 1. Характеристика, область применения, нормативно-правовые аспекты внедрения в ЕАЭС // Анализ рисков здоровью. – 2025. – № 1. – С. 16–23. DOI: 10.21668/health.risk/2025.1.02

2. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews / M.J. Page, D. Moher, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, L. Shamseer, J.M. Tetzlaff [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
3. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews / M.J. Page, J.E. McKenzie, P.M. Bossuyt, I. Boutron, T.C. Hoffmann, C.D. Mulrow, L. Shamseer, J.M. Tetzlaff [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 372. – P. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
4. Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation / D.A. Basketter, K.E. Andersen, C. Liden, H. Van Loveren, A. Boman, I. Kimber, K. Alanko, E. Berggren // *Contact Dermatitis*. – 2005. – Vol. 52, № 1. – P. 39–43. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2005.00490.x
5. Schneider K., Akkan Z. Quantitative relationship between the local lymph node assay and human skin sensitization assays // *Regul. Toxicol. Pharm.* – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 245–255. DOI: 10.1016/j.yrtph.2004.02.002
6. Calculation of carcinogenic potency from long-term animal carcinogenesis experiments / C. Sawyer, R. Peto, L. Bernstein, M.C. Pike // *Biometrics*. – 1984. – Vol. 40, № 1. – P. 27–40.
7. Potency grading in carcinogen classification / T. Sanner, E. Dybing, D. Kroese, H. Roelfzema, S. Hardeng // *Mol. Carcinog.* – 1997. – Vol. 20, № 3. – P. 280–287. DOI: 10.1002/(sici)1098-2744(199711)20:3<280::aid-mc4>3.0.co;2-p
8. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity / E. Dybing, T. Sanner, H. Roelfzema, D. Kroese, R.W. Tennant // *Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – Vol. 80, № 6. – P. 272–279. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1997.tb01973.x
9. Scientific analysis of the proposed uses of the T25 dose descriptor in chemical carcinogen regulation / R.A. Roberts, K.S. Crump, W.K. Lutz, H.J. Wiegand, G.M. Williams, P.T. Harrison, I.F. Purchase // *Arch. Toxicol.* – 2001. – Vol. 75, № 9. – P. 507–512. DOI: 10.1007/s002040100271
10. A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25 / T. Sanner, E. Dybing, M.I. Willems, E.D. Kroese // *Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 88, № 6. – P. 331–341.
11. Comparison of the EU T25 single point estimate method with benchmark dose response modeling for estimating potency of carcinogens / C.B. Van Landingham, B.C. Allen, A.M. Shipp, K.S. Crump // *Risk Anal.* – 2001. – Vol. 21, № 4. – P. 641–656. DOI: 10.1111/0272-4332.214141
12. European Food Safety Authority (EFSA). EFSA/WHO International Conference with support of ILSI Europe on Risk Assessment of Compounds that are both Genotoxic and Carcinogenic // *EFSA Supporting Publications*. – 2006. – Vol. 3, № 2. – 290 p. DOI: 10.2903/sp.efsa.2006.EN-92
13. Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity / C. Hennes, M. Batke, W. Bomann, S. Duhayon, K. Kosemund, V. Politano, S. Stinchcombe, J. Doe // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, № 2. – P. 457–467. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.07.022
14. A regulatory approach to assess the potency of substances toxic to the reproduction / A. Muller, M.-N. Blaude, C. Ihlemann, C. Bjorge, A. Ohlsson, T. Gebel // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 63, № 1. – P. 97–105. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.02.012
15. COMAH 2015: Practical classification of mixtures on COMAH establishments [Электронный ресурс] / S. Fraser, M.M. Garcia, H. Mason, J. Wilday // *Hazards* 26. – 2016. – Symposium series No. 161. – URL: <https://www.icheme.org/media/11760/hazards-26-paper-23-comah-2015-practical-classification-of-mixtures-on-comah-establishments.pdf> (дата обращения: 02.10.2025).
16. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals / J.R. Young, M.J. How, A.P. Walker, W.M. Worth // *Toxicol. In Vitro*. – 1988. – Vol. 2, № 1. – P. 19–26. DOI: 10.1016/0887-2333(88)90032-x
17. Валуев Д.С. Водородный показатель и остаточная кислотность (щелочность) в токсикологической оценке химической продукции: проблемы и решения // *Химическая безопасность*. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 220–234. DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27008
18. Worth A.P., Cronin M.T. The use of pH measurements to predict the potential of chemicals to cause acute dermal and ocular toxicity // *Toxicology*. – 2001. – Vol. 169, № 2. – P. 119–131. DOI: 10.1016/S0300-483X(01)00494-2
19. Draft detailed review paper to facilitate the development of test methods to predict the respiratory sensitization potential of low molecular weight chemicals [Электронный ресурс] // OECD. – 2025. – 126 p. – URL: <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/events/public-consultations/2025/7/detailed-review-paper-to-facilitate-the-development-of-test-methods-to-predict-the-respiratory-sensitisation-potential-of-low-molecular-weight-chemicals/draft-new-detailed-review-paper-on-respiratory-sensitisation.pdf> (дата обращения: 02.10.2025).
20. Fragrances categorized according to relative human skin sensitization potency / A.M. Api, R. Parakhia, D. O'Brien, D.A. Basketter // *Dermatitis*. – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 299–307. DOI: 10.1097/DER.0000000000000304
21. Predictivity of the kinetic direct peptide reactivity assay (kDPRA) for sensitizer potency assessment and GHS subclassification / A. Natsch, T. Haupt, B. Wareing, R. Landsiedel, S.N. Kolle // *ALTEX*. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 652–664. DOI: 10.14573/altex.2004292
22. Natsch A., Gerberick G.F. Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (I): Deriving a point of departure for risk assessment // *ALTEX*. – 2022. – Vol. 39, № 4. – P. 636–646. DOI: 10.14573/altex.2201141
23. Predicting points of departure and potency categories for fragrance ingredients by integrating OECD in vitro models / I. Lee, M. Na, M. Lavelle, I. Schember, C. Ryan, G.F. Gerberick, A. Natsch, A.M. Api // *Food Chem. Toxicol.* – 2024. – Vol. 193. – P. 114998. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114998
24. Deriving a no expected sensitization induction level for fragrance ingredients without animal testing: an integrated approach applied to specific case studies / A. Natsch, R. Emter, T. Haupt, G. Ellis // *Toxicol. Sci.* – 2018. – Vol. 165, № 1. – P. 170–185. DOI: 10.1093/toxsci/kfy135

25. Roberts D.W. A critical review of the kinetic direct peptide reactivity assay (kDPRA) for skin sensitizer potency assessment – taking it forward // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2021. – Vol. 51, № 10. – P. 805–819. DOI: 10.1080/10408444.2021.2020212
26. Roberts D.W. Peptide reactivity assays for skin sensitization – scope and limitations // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2022. – Vol. 52, № 6. – P. 420–430. DOI: 10.1080/10408444.2022.2111252
27. Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals / O. Takenouchi, S. Fukui, K. Okamoto, S. Kurotani, N. Imai, M. Fujishiro, D. Kyotani, Y. Kato [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 1318–1332. DOI: 10.1002/jat.3127
28. Multivariate models for prediction of human skin sensitization hazard / J. Strickland, Q. Zang, M. Paris, D.M. Lehmann, D. Allen, N. Choksi, J. Matheson, A. Jacobs [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 347–360. DOI: 10.1002/jat.3366
29. Bayesian integrated testing strategy to assess skin sensitization potency: from theory to practice / J. Jaworska, Y. Dancik, P. Kern, F. Gerberick, A. Natsch // *J. Appl. Toxicol.* – 2013. – Vol. 33, № 11. – P. 1353–1364. DOI: 10.1002/jat.2869
30. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose-response data / J. Menz, M.E. Götz, U. Gündel, R. Gürtler, K. Herrmann, S. Hessel-Pras, C. Kneuer, F. Kolrep [et al.] // *Arch. Toxicol.* – 2023. – Vol. 97, № 9. – P. 2303–2328. DOI: 10.1007/s00204-023-03553-w

Валуев Д.С. Специфический концентрационный предел – инструмент для классификации смесей по опасным для здоровья человека свойствам. Часть 2. Методы определения: систематический обзор // *Анализ риска здоровью.* – 2026. – № 1. – С. 176–189. DOI: 10.21668/health.risk/2026.1.17

UDC 66-914.7-026.86 (1-670ЭСР) + 615.9: 54.01 (1-670ЭСР)  
DOI: 10.21668/health.risk/2026.1.17.eng



Research article

## SPECIFIC CONCENTRATION LIMIT AS A TOOL FOR CLASSIFYING MIXTURES BY HUMAN HEALTH HAZARDS. PART 2. METHODS OF DETERMINATION: A SYSTEMATIC REVIEW

**D.S. Valuyeu**

Avrora Production Complex LLP., 401-40 Maskeu Str., Astana, Z10X5D6, Republic of Kazakhstan

*The work is a systematic review focused on analyzing methods for determining specific concentration limits (SCL) for chemicals hazardous to human health.*

*The literature search was conducted up to November 2024 in the electronic databases PubMed, Google Scholar, and CyberLeninka, and up to April 2025 in ScienceDirect and eLIBRARY.RU. Outside the scope of the systematic review, the possibility of determining SCL using alternative methods (AM) described in OECD standards was analyzed for substances corrosive/irritating to skin, able to cause serious eye damage/irritation, or skin sensitizers.*

*The review included publications in Russian and English describing experimental and calculation approaches to establishing SCL. Studies related to waste were excluded. Screening and assessment of publications were performed by a single author; data synthesis was descriptive.*

*A total of 14 studies were included in the systematic review. No methods for determining SCL were identified for respiratory sensitizers and mutagens. For substances causing skin corrosion/irritation, serious eye damage/irritation, and for skin sensitizers, current regulatory practice relies on in vivo approaches and human data. To reduce the number of laboratory animals and optimize the procedure for establishing SCL for substances corrosive/irritating to skin and eyes, the author proposed a basic concentration range (BCR) designed to enable more efficient use of AM.*

*For skin sensitizers, carcinogens, and reproductive toxicants, SCL are determined based on toxicant potency and hazard (sub)category, which may complicate the implementation of a similar approach in the EAEU. Moreover, the numerical descriptor ranges used for substance categorization are often based on expert consensus.*

*The review did not include publications in other languages or those from paid-access databases; quantitative synthesis was not conducted due to the qualitative nature of the data.*

© Valuyeu D.S., 2026

**Dzmitry S. Valuyeu** – senior development chemist (e-mail: 50059@avh.kz, valuevdm@gmail.com; tel.: +7 (727) 313-21-51 (add. 110); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8031-8565>).

This work identified critical gaps in the existing methods for determining SCL, highlighting the need developing and validating new test systems suitable for integration into regulatory practice.

**Keywords:** specific concentration limit, methods of determination, systematic review, cut-off value, concentration limit, chemicals, alternative methods, OECD standards.

## References

1. Valuyeu D.S. Specific concentration limit as a tool for classifying mixtures by human health hazards. Part 1. Characteristics, scope, regulatory aspects of implementation in the EAEU. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 1, pp. 16–23. DOI: 10.21668/health.risk/2025.1.02.eng
2. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M. [et al.]. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021, vol. 372, pp. n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
3. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M. [et al.]. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021, vol. 372, pp. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
4. Basketter D.A., Andersen K.E., Liden C., Van Loveren H., Boman A., Kimber I., Alanko K., Berggren E. Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis*, 2005, vol. 52, no. 1, pp. 39–43. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2005.00490.x
5. Schneider K., Akkan Z. Quantitative relationship between the local lymph node assay and human skin sensitization assays. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 2004, vol. 39, no. 3, pp. 245–255. DOI: 10.1016/j.yrtph.2004.02.002
6. Sawyer C., Peto R., Bernstein L., Pike M.C. Calculation of carcinogenic potency from long-term animal carcinogenesis experiments. *Biometrics*, 1984, vol. 40, no. 1, pp. 27–40.
7. Sanner T., Dybing E., Kroese D., Roelfzema H., Hardeng S. Potency grading in carcinogen classification. *Mol. Carcinog.*, 1997, vol. 20, no. 3, pp. 280–287. DOI: 10.1002/(sici)1098-2744(199711)20:3<280::aid-mc4>3.0.co;2-p
8. Dybing E., Sanner T., Roelfzema H., Kroese D., Tennant R.W. T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol. Toxicol.*, 1997, vol. 80, no. 6, pp. 272–279. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1997.tb01973.x
9. Roberts R.A., Crump K.S., Lutz W.K., Wiegand H.J., Williams G.M., Harrison P.T., Purchase I.F. Scientific analysis of the proposed uses of the T25 dose descriptor in chemical carcinogen regulation. *Arch. Toxicol.*, 2001, vol. 75, no. 9, pp. 507–512. DOI: 10.1007/s002040100271
10. Sanner T., Dybing E., Willems M.I., Kroese E.D. A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25. *Pharmacol. Toxicol.*, 2001, vol. 88, no. 6, pp. 331–341.
11. Van Landingham C.B., Allen B.C., Shipp A.M., Crump K.S. Comparison of the EU T25 single point estimate method with benchmark dose response modeling for estimating potency of carcinogens. *Risk Anal.*, 2001, vol. 21, no. 4, pp. 641–656. DOI: 10.1111/0272-4332.214141
12. European Food Safety Authority (EFSA). EFSA/WHO International Conference with support of ILSI Europe on Risk Assessment of Compounds that are both Genotoxic and Carcinogenic. *EFSA Supporting Publications*, 2006, vol. 3, no. 2, 290 p. DOI: 10.2903/sp.efsa.2006.EN-92
13. Hennes C., Batke M., Bomann W., Duhayon S., Kosemund K., Politano V., Stinchcombe S., Doe J. Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2014, vol. 70, no. 2, pp. 457–467. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.07.022
14. Muller A., Blaude M.-N., Ihlemann C., Bjorge C., Ohlsson A., Gebel T. A regulatory approach to assess the potency of substances toxic to the reproduction. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2012, vol. 63, no. 1, pp. 97–105. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.02.012
15. Fraser S., Garcia M.M., Mason H., Wilday J. COMAH 2015: Practical classification of mixtures on COMAH establishments. *Hazards* 26, 2016, Symposium series No. 161. Available at: <https://www.icheme.org/media/11760/hazards-26-paper-23-comah-2015-practical-classification-of-mixtures-on-comah-establishments.pdf> (October 02, 2025).
16. Young J.R., How M.J., Walker A.P., Worth W.M. Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicol. In Vitro*, 1988, vol. 2, no. 1, pp. 19–26. DOI: 10.1016/0887-2333(88)90032-x
17. Valuyeu D.S. pH and reserve acidity (alkalinity) in the toxicological evaluation of chemicals: problems and solutions. *Chemical Safety Science*, 2024, vol. 8, no. 2, pp. 220–234. DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27008 (in Russian).
18. Worth A.P., Cronin M.T. The use of pH measurements to predict the potential of chemicals to cause acute dermal and ocular toxicity. *Toxicology*, 2001, vol. 169, no. 2, pp. 119–131. DOI: 10.1016/s0300-483x(01)00494-2
19. Draft detailed review paper to facilitate the development of test methods to predict the respiratory sensitization potential of low molecular weight chemicals. *OECD*, 2025, 126 p. Available at: <https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/events/public-consultations/2025/7/detailed-review-paper-to-facilitate-the-development-of-test-methods-to-predict-the-respiratory-sensitisation-potential-of-low-molecular-weight-chemicals/draft-new-detailed-review-paper-on-respiratory-sensitisation.pdf> (October 02, 2025).
20. Api A.M., Parakhia R., O'Brien D., Basketter D.A. Fragrances categorized according to relative human skin sensitization potency. *Dermatitis*, 2017, vol. 28, no. 5, pp. 299–307. DOI: 10.1097/DER.0000000000000304
21. Natsch A., Haupt T., Wareing B., Landsiedel R., Kolle S.N. Predictivity of the kinetic direct peptide reactivity assay (kDPRA) for sensitizer potency assessment and GHS subclassification. *ALTEX*, 2020, vol. 37, no. 4, pp. 652–664. DOI: 10.14573/altex.2004292
22. Natsch A., Gerberick G.F. Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (I): Deriving a point of departure for risk assessment. *ALTEX*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 636–646. DOI: 10.14573/altex.2201141

23. Lee I., Na M., Lavelle M., Schember I., Ryan C., Gerberick G.F., Natsch A., Api A.M. Predicting points of departure and potency categories for fragrance ingredients by integrating OECD in vitro models. *Food Chem. Toxicol.*, 2024, vol. 193, pp. 114998. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114998

24. Natsch A., Emter R., Haupt T., Ellis G. Deriving a no expected sensitization induction level for fragrance ingredients without animal testing: an integrated approach applied to specific case studies. *Toxicol. Sci.*, 2018, vol. 165, no. 1, pp. 170–185. DOI: 10.1093/toxsci/kfy135

25. Roberts D.W. A critical review of the kinetic direct peptide reactivity assay (kDPRA) for skin sensitizer potency assessment – taking it forward. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2021, vol. 51, no. 10, pp. 805–819. DOI: 10.1080/10408444.2021.2020212

26. Roberts D.W. Peptide reactivity assays for skin sensitization – scope and limitations. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2022, vol. 52, no. 6, pp. 420–430. DOI: 10.1080/10408444.2022.2111252

27. Takenouchi O., Fukui S., Okamoto K., Kurotani S., Imai N., Fujishiro M., Kyotani D., Kato Y. [et al.]. Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, vol. 35, no. 11, pp. 1318–1332. DOI: 10.1002/jat.3127

28. Strickland J., Zang Q., Paris M., Lehmann D.M., Allen D., Choksi N., Matheson J., Jacobs A. [et al.]. Multivariate models for prediction of human skin sensitization hazard. *J. Appl. Toxicol.*, 2017, vol. 37, no. 3, pp. 347–360. DOI: 10.1002/jat.3366

29. Jaworska J., Dancik Y., Kern P., Gerberick F., Natsch A. Bayesian integrated testing strategy to assess skin sensitization potency: from theory to practice. *J. Appl. Toxicol.*, 2013, vol. 33, no. 11, pp. 1353–1364. DOI: 10.1002/jat.2869

30. Menz J., Götz M.E., Gündel U., Gürtler R., Herrmann K., Hessel-Pras S., Kneuer C., Kolrep F. [et al.]. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose-response data. *Arch. Toxicol.*, 2023, vol. 97, no. 9, pp. 2303–2328. DOI: 10.1007/s00204-023-03553-w

*Valuyev D.S. Specific concentration limit as a tool for classifying mixtures by human health hazards. Part 2. Methods of determination: a systematic review. Health Risk Analysis, 2026, no. 1, pp. 176–189. DOI: 10.21668/health.risk/2026.1.17.eng*

Получена: 15.10.2025

Одобрена: 01.12.2025

Принята к публикации: 26.03.2026