

ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА

(Адаптация из публикации «Допустимая доза (ДД):
Описание и использование в оценке риска для здоровья»
авторы Дональд Банес и Майкл Даусон)

Barnes & Dourson 1988

Химикаты, которые вызывают токсические последствия, которые не относятся к раковым и генным мутациям, часто называют «системными токсикантами» из-за их воздействия на функционирование различных систем органов. Кроме того, химикаты, которые вызывают рак и генные мутации, также вызывают и другие токсические эффекты, например системную токсичность. На основе нашего понимания гомеостатических и адаптивных механизмов, системная токсичность рассматривается так, словно имеется идентифицируемый порог (как для индивидуумов, так и для популяции в целом), ниже которого нет заметных вредных последствий. Эта характеристика отличает системные последствия от раковых и мутагенных последствий, которые часто рассматриваются как непороговые процессы.

Подход Агентства по Охране окружающей среды (AOOC) к оценке риска, связанного с системной токсичностью, отличается от подхода к оценке риска, связанного с канцерогенностью из-за различных механизмов действия, которые, как считается, действуют в обоих случаях. В случае канцерогенов Агентство считает, что небольшое число молекулярных событий может вызвать изменения в отдельной клетке, что приводит к неконтролируемому размножению клеток. Этот механизм в канцерогенезе называется «непороговым», так как теоретически для таких химикатов нет уровня, который не представляет небольшую, но определенную вероятность развития канцерогенной реакции. В случае системной токсичности, однако, существуют механизмы органической гомеостатики, компенсации и адаптирования, которые должны быть преодолены, прежде чем проявится токсическое последствие. Например, может быть большое количество клеток, выполняющих одинаковую или подобную функцию, популяция которых должна быть значительно снижена, прежде чем можно будет наблюдать эффект.

Пороговая концепция важна в регуляционном (законодательном) контексте. Согласно гипотезе индивидуального порога, воздействия в диапазоне от нуля до некоторого конечного значения могут быть приемлемы для организма без какого-либо проявления токсического эффекта. Кроме того, часто благоразумнее сконцентрироваться на наиболее чувствительных особях популяции: следовательно, регуляционные усилия, как правило, направлены на сохранение воздействий ниже порога популяции, который определяется как самый низкий из порогов отдельных индивидуумов популяции.

Вопросы, относящиеся к каждому из шагов в оценке риска (определение вреда, реакция на дозу, оценка воздействия и характеристика риска), детально обсуждаются в следующих разделах.

Определение вреда

Цель определения вреда заключается в определении типов вредных воздействий на здоровье, которые могут вызываться воздействием химиката, и в характеристике качества и степени доказательности фактов, поддерживающих это определение.

Воздействие определенного химиката, в зависимости от полученной дозы, может выражаться в множестве токсических эффектов. Диапазон этих эффектов простирается от явных эффектов, как например смерть, до более тонких биохимических, физиологических или патологических изменений. В оценках создаваемого химикатом риска рассматриваются токсические последствия всех имеющихся в распоряжении исследований, хотя в первую очередь внимание обращается на эффект («критический эффект»), дающий самый низкий ПУБ. В случае химикатов с ограниченной базой данных перед проведением оценивания может оказаться необходимым дополнительное тестирование токсичности.

Данные по людям часто полезны в качественном установлении наличия вредного воздействия на подверженное влиянию химиката население. Если имеется информация относительно уровня воздействия, связанного с соответствующим последствием, эпидемиологические исследования могут также обеспечить основу для качественной оценки зависимости реакции от дозы. Наличие такой информации устраняет необходимость экстраполяции с животных на людей: следовательно, исследованиям населения, при их наличии, предоставляется первый приоритет, тогда как исследования токсичности на животных служат как дополнительные к ним.

Для большинства химикатов нет нужной информации относительно эффектов для человека. В таких случаях основные исследования базируются на экспериментах, проводимых на млекопитающих, чаще всего на крысах, мышах, кроликах, морских свинках, хомяках, собаках или обезьянах.

Вспомогательные исследования обеспечивают скорее вспомогательную, а не определяющую информацию и могут включать данные многочисленных источников. Например, исследования обмена веществ и другие фармакологические исследования могут способствовать пониманию механизма действия отдельных соединений. Сравнивая метаболизм химиката, вызывающего токсический эффект в животном, с метаболизмом, обнаруживаемом в людях, можно оценить потенциал токсичности в людях или оценить эквивалентную токсическую дозу в людях.

Аналогичным образом в витроисследованиях можно понять химический потенциал биологической активности; и в некоторых обстоятельствах, рассмотрение взаимодействия «структура-активность» между химикатом и другими соединениями аналогичной структуры может дать свидетельства возможной токсичности исследуемого химиката. Более надежные в витро тестах в настоящее время разрабатываются для минимизации необходимости испытаний на живых животных. Повышенное внимание также уделяется выработке механизма действия и фармакокинетическим данным в качестве средств для более глубокого понимания токсических процессов в человеческих и нечеловеческих организмах.

В большинстве случаев база токсиологических данных не включает детального исследования всех возможных путей ввода в организм, которые возможно

обладают значительными различиями в таких факторах, как механизм действия и биоусвояемость. В общем, позиция Агентства по Охране окружающей среды заключается в том, что потенциал токсичности, проявляемый через один путь воздействия, представляет интерес для рассмотрения любого другого пути, если нет убедительных доказательств противного. Рассматриваются потенциальные различия в абсорбции или метаболизме, вытекающие из различных путей воздействия, и когда имеются нужные данные (например сравнительные исследования метаболизма), очерчиваются количественное влияние этих различий на оценку риска.

АООС озабочено потенциальными токсическими эффектами для людей, связанными со всеми возможными воздействиями химикатов. Частота и продолжительность воздействия может значительно варьироваться в различных ситуациях. Исследования на животных проводились с использованием множества различных продолжительностей воздействия (например, острое, субхроническое и хроническое) и графиков (например, однократное, перемежающее или непрерывное получение дозы). При оценке риска на фазе определения вреда полезна информация всех типов исследований. Например, явные неврологические проблемы, идентифицированные в исследованиях острых воздействий с большой дозой, имеют тенденцию поддерживать наблюдение тонких неврологических изменений, которые наблюдаются в хронических исследованиях малой дозы. Особое внимание уделяется исследованиям, посвященным хроническим воздействиям с малой дозой, так как эти воздействия через такие механизмы, как аккумулирование токсикантов в организме могут выявить эффекты, отсутствующие при больших дозах за более короткое время воздействия.

Оценка отдельных исследований на людях и животных требует учета нескольких факторов, связанных с гипотезой, планированием, исполнением и интерпретацией исследования. Идеальное исследование посвящено четко определенной гипотезе, выполняется в соответствии с тщательно разработанным протоколом и включает достаточный последующий анализ для убедительного обоснования заключений.

В оценке результатов таких исследований должны продумываться многие другие факторы, включая химическую характеристику рассматриваемого в исследовании соединения, тип исследуемых видов, аналогии и различия между исследуемыми видами и людьми (т.е. химическое поглощение и метаболизм), число индивидуумов в исследуемых группах, количество исследуемых групп, интервал и выбор исследуемых уровней доз, типы наблюдения и методы анализа, природа патологических изменений, изменение в метаболических реакциях, пол и возраст испытуемых животных, а также путь и продолжительность воздействия.

В качестве кульмиационного пункта на этапе определения вреда обсуждение значимости свидетельств суммирует информацию, полученную из основного и вспомогательных исследований. Акцент делается на рассмотрении результатов различных исследований для определения степени, до которой вырисовывается логичная, возможная картина токсичности. Например, следующие факторы добавляют вес к свидетельствам того, что химикаты представляют опас-

ность для людей; аналогичные результаты в исследованиях на животных, проводимых различными исследователями; аналогичные эффекты при различных ложах, нагрузках, видах и путях воздействия; четкое свидетельство зависимости «доза-реакция»; возможная взаимосвязь между данными по метаболизму, установленному механизму воздействия и представляющему интерес эффекту; аналогичная токсичность, проявляемая структурно-родственными соединениями; некоторая связь между химикатом и свидетельством о наличии представляющего интерес эффекта на людей.

НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕДА — СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ:

Системная токсичность относится к воздействиям на здоровье, вызываемым в местах, удаленных от точки входа химиката в тело (вредные эффекты, вызванные в месте контакта обозначаются термином «локальная токсичность»).

Цель оценки вреда заключается в определении типов вредного воздействия на здоровье, которые могут быть вызваны воздействием химиката и в характеристике качества и веса свидетельств в поддержку такого определения.

1. Исследования здоровья в группах людей, подверженных воздействию химиката (эпидемиологические исследования) представляют собой наиболее определенный источник информации для определения вреда. К несчастью для большинства химикатов их нет. Кроме того, эпидемиологические исследования, которые могут установить надежные связи между воздействием химиката и болезнью людей, обычно трудно провести, они дорогие и часто позволяют только заметить большое увеличение риска.
2. Исследования токсичности для животных обычно единственный источник полезной информации для определения вреда. Такие исследования могут управляться (чтобы обеспечить непосредственную связь между воздействием химиката и последствием для здоровья), и таким образом позволяют более четко установить причинную связь. Результаты исследований на животных имеют очевидные ограничения, заключающиеся в том, что экспериментальные животные не являются видом, представляющим абсолютный интерес.
3. Биологическая информация и опыт реального мира обосновывают предположение о том, что токсичность у экспериментальных животных может давать прогноз возможных последствий для здоровья людей. Для некоторых веществ различия в реакции различных видов на химикат могут быть значительными. Грызуны (крысы и мыши) представляют собой наиболее часто используемых животных, так как они недорогие и обращаться с ними относительно просто. Кролики, собаки и обезьяны ис-

пользуются гораздо менее часто, но необходимы для идентификации некоторых типов токсичности. Они также более близкие родственники человека, следовательно, могут более точно предсказывать реакции людей.

4. Кратковременные исследования с высокими дозами токсичности (острые исследования) обычно бывают первыми исследованиями. Затем изучаются эффекты меньших доз за более длительные периоды (субхронические исследования обычно имеют продолжительность от 30 дней до 3 месяцев, а хронические исследования обычно делятся в течение почти всего времени жизни). Цель заключается в нахождении диапазона доз, при которых происходят вредные эффекты, и в идентификации дозы, которая достаточно низкая, чтобы вызвать какой-либо эффект даже при воздействии в течение времени жизни.

5. Хотя для установления четко определенного взаимодействия между различными уровнями воздействия и токсичности желательно использование многих уровней доз, практические соображения обычно ограничивают исследования двумя или теми же уровнями доз (особенно в хронических исследованиях).

6. Контрольные (не подвергаемые воздействию животные) также должны исследоваться, чтобы идентифицировать любые эффекты, обусловленные условиями эксперимента, не связанными с исследуемым химикатом (например, случайные болезни, диета, вода, жилье и т.п.). Контрольные животные должны быть такого же вида, породы, пола, возраста и т.п. что и подверженные влиянию животные; В течение исследования с ними нужно обращаться точно также, как и с подвергаемыми воздействию животными, за исключением того, что контрольные животные не принимают исследуемого химиката.

7. Воздействие на животных должно производиться таким путем, который как можно более похож на путь, через который воздействию химиката будут подвергаться люди (например с пищей, через вдыхание).

Оценка реакции на дозу

Эмпирические наблюдения в принципе выявили, что при увеличении дозировки токсиканта токсическая реакция (в терминах серьезности и/или сферы распространения) также увеличивается. Эта взаимозависимость «доза-реакция» хорошо обоснована теоретически и в практике токсикологии и фармакологии. Такое поведение наблюдается в следующих случаях: в количественных реакциях, в которых пропорция индивидуумов с реакцией увеличивается с дозой; в уровнях реакциях, в которых серьезность токсической реакции для индивидуума возрастает с дозой; в непрерывных реакциях, в которых изменений в биологических параметрах (например вес тела или органа) варьируется с дозой.

В оценке взаимозависимости дозы и реакции возникают определенные трудности. Например, необходимо принять решение в отношении последствия для измерения в качестве «реакции». Необходимо также принять решение в отношении корректности измерения «дозы». В дополнение к аспектам межвидовой экстраполяции вопроса о подходящих единицах для дозы, должен рассматривать более фундаментальный вопрос введенной дозы относительно поглощенной дозы относительно дозы пораженного органа. Эти вопросы в основном составляют предмет настоящего исследования.

Данные из экспериментальных исследований на лабораторных животных часто выбираются в качестве управляющей информации при выполнении количественной оценки риска, поскольку имеющиеся данные для людей как правило недостаточны для этой цели. Эти исследования на животных обычно отображают ситуации, в которых воздействие токсиканта тщательно контролировалось и проблемы неоднородности подверженной действию токсиканта популяции и сопутствующие воздействия в отношении других токсикантов были минимизированы. В оценке данных о животных была сделана серия профессиональных суждений, которые включают, наряду с остальными, учет научного качества исследований. Перед лицом данных из нескольких исследований на животных, оценивающий риск исследователь вначале идентифицирует модель животного, которое представляет наибольший интерес для людей, основываясь на наиболее обоснованных биологических объяснениях (например, используя сравнительные фармокинетические данные). При отсутствии безусловно наиболее интересных видов, эксперт по риску использует наиболее чувствительные виды (например, виды, обнаруживающие токсический эффект при наименьшей введенной дозе), поскольку нет никаких гарантий, что люди не имеют по меньшей мере такую же природную чувствительность, как и наиболее чувствительные из исследуемых видов. Этот процесс выбора становится более трудным, если пути воздействия в исследованиях на животных отличаются от путей для людей, над которыми производится исследование. Для использования данных из управляемых исследований генетически однородных животных эксперт по риску также должен провести экстраполяцию от животного к человеку и от высоких экспериментальных доз до сравнительно низких воздействий окружающей среды, и должен принимать во внимание человеческую неоднородность и возможные сопутствующие воздействия других химиков на людей.

Хотя для большинства химиков имеется недостаток хорошо управляемых групповых исследований, в которых рассматриваются нераковые последствия, в некоторых случаях эпидемиологическое исследование может выбираться в качестве критической информации (например в случаях холинестеразового торможения). Оценка риска, полученная на основе «человеческой» информации имеет преимущество в том, что нет проблем присущих межвидовой экстраполяции. Во многих случаях использование таких исследований, как например исследования животных, требует экстраполяции от относительно высоких доз (таких как дозы, обнаруживаемые в средах связанных с характером работы) к низким дозам, обнаруживаемым в условиях окружающей среды, которым с большей вероятностью подвержена общая популяция. В некоторых случаях хорошо спланированное и

хорошо проведенное эпидемиологическое исследование, которое не показывает никакой связи между известными воздействиями и токсичностью, может использоваться для непосредственного установления допустимой дозы (ДД) (как это было сделано в случае фтора).

Проще говоря, экспериментальный уровень воздействия выбирается из критического исследования, которое представляет наивысший проверенный уровень, в котором не было продемонстрировано «никаких вредных эффектов». Этот ПУБ представляет собой ключевую информацию, полученную из исследования соотношения «доза-реакция» и, традиционно, является исходной базой для научной оценки риска, которому подвергаются люди из-за системных токсикантов. Этот подход основывается на предположении, что если предотвращен критический токсический эффект, то предотвращены и все токсические эффекты.

Если использовать более формальный подход, то ПУБ в этом рассмотрении определяется как наивысшая экспериментальная доза химиката, при которой нет ни статистически, ни биологически значимого увеличения частоты или серьезности вредного эффекта на индивидуумов в подверженной воздействию химиката группе по сравнению с индивидуумами в соответствующей контрольной группе. Как было замечено выше, могут быть разумные профессиональные различия мнений в суждении относительно того, является ли эта конкретная реакция вредной. Кроме того, ПУБ является функцией размера исследуемой популяции. Исследования с меньшим числом субъектов с меньшей вероятностью обнаруживают эффекты малых доз, чем исследования, использующие большее число субъектов. Кроме того, если интервал между дозами в эксперименте большой, то возможно что экспериментально определенный ПУБ будет ниже, чем ПУБ, который бы наблюдался при чаще сменяемых дозах за период времени.

Химикат может проявить более одного токсического эффекта (последствия), даже в одном исследуемом животном или в экспериментах одинаковой или различной продолжительности (исследования острой, субхронического и хронического воздействия). В общем случае ПУБ для этих эффектов могут отличаться. Критическое последствие, используемое при оценке соотношения «доза-реакция» представляет собой эффект, проявляющий самый низкий ПУБ.

Допустимая доза

Допустимая доза (ДД) представляет собой опорную дозу, полученную операционно из ПУБ последовательным использованием общих коэффициентов определенности (UF), которые отображают различные типы наборов данных, используемых для вычисления допустимых доз. Кроме того, иногда используется коэффициент модификации (MF), который основывается на профессиональных оценках всей базы данных химиката. Эти факторы и их обоснования представлены в таблице 1.

$$ДД = ПУБ / (ФИ \times МФ)$$

Таблица 1
Коэффициенты неопределенности и модификации

Коэффициенты неопределенности

Вопрос	Значение
Учет вариаций в общей популяции для защиты чувствительных субпопуляций	10
При экстраполировании от животных к человеку	10
Если ПУБ, полученный из субхронического вместо хронического исследования, используется в качестве базиса для хронической ДД	10
Если вместо ПУБ используется НУО	10

Коэффициенты модификации

Вопрос	Значение
Для учета дополнительных неопределенностей, явно не учтенных предшествующими коэффициентами	от 0 до 10

О общем случае допустимая доза представляет собой оценку (с возможным диапазоном неопределенности такого же порядка как и сама величина) ежедневной воздействия на популяцию людей (включая чувствительные подгруппы), которые по всей видимости не будут иметь ощутимого риска вредных эффектов в течение времени жизни. ДД как правило выражается в миллиграммах на килограмм веса тела за день (мг/кг·день).

Допустимая концентрация

Получение допустимой концентрации (ДК) для вдыхаемых отравляющих веществ более сложная задача по сравнению с получением «съедаемой» допустимой дозы (ДД). Устанавливая приемлемый уровень воздействия для людей по данным о вдыхаемой токсичности для животных, оценивающий риск исследователь должен учитывать различия в респираторной анатомии и физиологии между экспериментальными животными и людьми, а также физико-химические свойства вдыхаемого химиката.

Не все из различных видов животных, используемых в исследованиях ингаляционной токсикологии, получают идентичные концентрации в сравнимых порциях респираторного тракта когда они подвержены одинаковым окружающим

уровням газа или частиц. Критический эффект на здоровье может быть в большей степени связан с типом отложения химиката в респираторном тракте, чем с концентрацией воздействия. Региональные типы отложения могут определять не только локализованные концентрации химиката на поверхности легких, но также специфические пути и скорости, с которыми химикат очищается или перераспределяется в легких. Все эти факторы могут оказывать влияние на тип токсичности, вызываемой подозреваемым химикатом и на способ, в соответствии с которым эта токсичность развивается.

Прежде чем данные и уровни воздействия можно будет оценить и сравнить, ингаляционная методология требует преобразования ПУБ в эквивалентную концентрацию для человека (ПУБ_{эчк}). Затем ПУБ используется для установления ДК:

$$ДК = ПУБ_{эчк} / (\Phi Н \times МФ)$$

Допустимые дозы (ДД) и допустимые концентрации (ДК_s) используются для измерения потенциального риска системной токсичности от различных воздействий подозреваемому химикату. Дозы воздействий, которые меньше чем ДД или RFC, по всей видимости не нужно ассоциировать со значительным систематическим риском для здоровья. Следовательно, такие воздействия с меньшей вероятностью становятся предметом законодательных регулирований. Однако, по мере возрастания частоты воздействий, превышающих ДД или ДК, и по мере возрастания размера превышения имеется большая возможность что это окажет влияние на подверженных воздействию химиката людей. Однако нельзя категорически утверждать, что все дозы выше ДД или ДК неприемлемы.

НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ СООТНОШЕНИЯ «ДОЗА-РЕАКЦИЯ» — СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Если для конкретных химикатов нет свидетельств противного, делаются следующие предположения относительно соотношения дозы и реакции для системной токсичности:

1. Данные по людям предпочтительнее данным по животным в качестве основы для оценки потенциального соотношения «доза-реакция» для системной токсичности от воздействия подозреваемого химиката.
2. Люди имеют такую же чувствительность, как и самые чувствительные из видов животных.
3. Существенный риск системной токсичности возникает только в том случае, если воздействие превосходит пороговый уровень для токсичности.

сти. Непосредственный результат заключается в том, что может быть определен уровень воздействия химиката, ниже которого нет оцениваемого риска системной токсичности.

4. Воплощением пороговой концепции в законодательную форму является допустимая доза (ДД). ДД представляет собой оценку, с возможным диапазоном неопределенности достигающим порядка самой величины или больше, ежедневного воздействия для популяции людей (включая чувствительные подгруппы), которая по всей видимости не будет подвержена значительному риску вредных системных последствий в течение времени жизни.

5. Вероятность и серьезность системной токсичности является функцией дозы, которую получает тот или иной человек. По мере того как доза значительно возрастает выше ДД, все больше индивидуумов будут подвергаться токсичности и серьезность будет увеличиваться.

6. Потенциал системной токсичности пропорционален ежедневной дозе усредненной за период воздействия (Средняя Ежедневная Доза — Average Daily Dose, ADD).

Оценка воздействия

Оценка воздействия — это процесс измерения или оценки величины, частоты и продолжительности воздействия на человека соединения в окружающей среде или оценки будущих воздействий. Дополнительным компонентом оценки воздействия является оценка размера, природы и типа популяции подверженной воздействию соединения. Тщательная оценка воздействия также включает описание неопределенностей во всех этих оценках.

Результатом оценки воздействия является числовая оценка воздействия или дозы, которая может использоваться на этапе Характеристики Риска, чтобы количественно оценить риск здоровью человека. Дозы, их продолжительность и время, а также природа и размер подверженной воздействию популяции представляют собой критические (основные) меры воздействия для характеристики риска. Дополнительно тщательная оценка риска также включает описание неопределенностей во всех оценках.

Имейте в виду, что если нет воздействия, то нет и риска; Это справедливо независимо от того, насколько токсичен оцениваемый загрязнитель.

В некоторых случаях имеется возможность измерить подверженность человека химикату непосредственно, либо путем измерения уровней подозреваемого химиката в окружающей среде или используя персональные мониторы. В большинстве случаев, однако, подверженность человека химикату должна оцениваться

ся с использованием измеряенных концентраций в окружающей среде, комбинируемых с моделями химической судьбы и транспортировки в окружающей среде совместно с моделями образцов человеческой активности.

Имеющаяся для оценки воздействия информация варьируется от случая к случаю. Некоторые оценки риска требуют сбора обширных данных, тогда как для других уже существует достаточно детальная информация на эмиссию в окружающую среду. Для многих соединений имеется ограниченная информация относительно судьбы и транспортировки химиката в окружающую среду после утечки. Измерения транспортировки и деградирования в сложной естественной окружающей среде часто сложны, требуют много времени и затрат, так что обычна практика заключается в том, что полагаются на математические модели судьбы и транспортировки для прогнозирования воздействий окружающей среды.

Область оценки воздействия еще находится на ранней стадии развития. За исключением редких обстоятельств, где поведение соединения в окружающей среде необычно простое, в оценке воздействия возникают значительные неопределенности; они могут иметь такую же величину, как и неопределенности в оценке системной токсичности или даже больше.

Принципы оценки воздействия

1. Цель оценки воздействия заключается в идентификации величины воздействия на человека, продолжительности этого воздействия и путей воздействия. Полезно также установить чисто подвергшихся влиянию людей вместе с другими характеристиками подвергаемых воздействию популяций (например, возраст, пол, состояние здоровья и местонахождение).
2. Воздействие может основываться на измерении эмиссий в различных средах (например воздухе, воде, почве) и на информации относительно количественного поглощения человеком этих сред за единицу времени.
3. Некоторые индивидуумы могут быть подвержены контакту с несколькими средами. Важно рассмотреть в таких ситуациях поглощение со всех сред. Обратите внимание, что в этом случае мы ограничили диапазон исследования до утечек только в воздух.
4. Поскольку для измерений может быть взято только ограниченное число образцов различных сред, представительность измеренных значений загрязнений всегда неопределенна. Если взятие образцов соответствующим образом спланировано, то как правило можно определить степень, до которой данные представляют действительные концентрации.

5. Иногда концентрации загрязняющих веществ могут подсчитываться с использованием математических моделей. Хотя известно, что некоторые из этих моделей во многих случаях предсказывают концентрации точно, не считается, что на них можно положиться во всех случаях. Часто, однако, только они и имеются в распоряжении.

6. Стандартные средние значения и диапазоны поглощения человеком различных сред (например выдыхаемого воздуха, потребленной воды) могут быть получены и повсеместно приняты. Эти средние значения как правило и используются, если только информация по специфическим химикатам не указывает, что эти значения не годятся.

Типы оценок воздействия

Для каждой специфической местности или химиката имеется диапазон воздействий, которым фактически подвергаются индивидуумы, входящие в контакт с зараженной средой. Воздействие для некоторых людей будет выше, так как они находятся в контакте с сильно зараженной средой в течение длительных периодов времени. У других общее воздействие будет гораздо ниже, так как они входят в контакт с менее зараженной средой в течение более коротких периодов (например люди, использующие восстановительные (курортные) местности, удаленные от зараженной местности). Оценки риска должны давать информацию относительно диапазона воздействий, получаемых из сценариев воздействия с использованием многочисленных описателей риска. К двум основным типам случаев воздействия, предназначенных для характеристики этого диапазона возможных воздействий, относятся: центральная тенденция и верхняя граница.

Центральная тенденция — это оценка среднего воздействия или дозы, полученной подверженной действию химиката популяцией. Она основывается на средних значениях для химических концентраций в зараженной среде и частоте воздействия, а также параметрах длительности. Центральная тенденция воздействия используется для оценки среднего риска, которому подвергается заражаемая популяция и также может использоваться для оценки описателей риска населения (потенциального числа случаев конкретного воздействия на здоровье, которое подвергшись заражению население рискует иметь за период воздействия). Оценка риска населения также требует знания размера и распределения пострадавшего населения.

Верхняя граница — это оценка наивысшего воздействия или дозы, которая фактически была получена некоторыми индивидуумами. Она должна оценивать воздействия для индивидуумов выше 90 процентной категории воздействия, но не выше чем индивидуума, который подвергся наивысшему воздействию.

Воздействие верхней границы используется для оценки наивысшего риска, которому подвергаются индивидуумы в подверженном действию химиката насе-

лении. Важно отдавать себе отчет, что целью случая верхней границы является реалистическая оценка максимальных или близких к максимальным воздействий. Не предполагается, что это должно быть нереалистичным случаем, полученным в результате комбинации максимальных значений для всех параметров воздействия.

Характеристика риска

Характеристика риска представляет собой финальный шаг в процессе оценки риска и используется непосредственно в процессе управления риском (законодательное действие). Цель характеристики риска заключается в том, чтобы дать менеджеру риска резюме и синтез всех данных, которые помогут сделать заключение с учетом природы и меры риска, включая:

- (а) Качественные заключения («степень достоверности») в отношении вероятности того, будет ли химикат представлять опасность для здоровья человека.
- (б) Рассмотрение информации по взаимоотношению «доза-реакция», учитываемой в получение ДД, включая использование коэффициентов неопределенности и коэффициентов модификации.
- (с) Информация по формам и наклонам кривых «доза-реакция» для различных токсических последствий, токсикодинамики (абсорбция и метаболизм), корреляций «структура-активность», а также природы и серьезности наблюдавшихся эффектов.
- (д) Оценки природы и степени воздействия и число и тип подвергшихся воздействию людей.
- (е) Обсуждение общей неопределенности в анализах, включая основные сделанные предположения, принятые научные суждения и оценку степени принятого консерватизма.

Если ежедневная доза ниже допустимой дозы (т.е. отношение доза/ДД меньше 1.0), то значительного риска системной токсичности быть не должно. Отношения выше 1.0 представляют потенциальный риск — определено утверждать при каком отношении этот потенциал станет реальностью нет возможности. Отношение ежедневной дозы к ДД иногда называют Составляющей Вреда (СВ):

$$СВ = \text{доза}/\text{ДД}$$

Альтернативной мерой, которая может быть полезной для некоторых менеджеров риска является Предел Воздействия (ПВ), которая представляет собой величину, на которую ПУБ критического токсического эффекта превосходит дозу, где обе величины выражены в одинаковых единицах.

$PB = PUB/\text{человеческая доза.}$

Если PB равно или больше $FN \times MF$, необходимость законодательной обеспокоенности по всей видимости мала.

Можно также описать потенциал опасности системной токсичности в качественных терминах для подверженного действию химиката населения.

Характеристика риска обычно включает определенную комбинацию этих подходов вместе с описанием их относительных достоинств. Также важно, чтобы на этом шаге описывались статистические и биологические неопределенности в оценке меры влияния на здоровье.