

Обзорная статья

УДК 614.878(083.131)

<https://doi.org/10.35885/1684-7318-2021-4-371-384>

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ РЕАЛЬНЫХ ПУТЯХ ПОСТУПЛЕНИЯ ТОКСИКАНТА В ОРГАНИЗМ

О. М. Антонова

*Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю. А.  
Россия, 410054, г. Саратов, ул. Политехническая, д. 77*

Поступила в редакцию 15.07.2021 г., после доработки 22.08.2021 г., принята 12.09.2021 г.

**Аннотация.** Обсуждены перспективные направления научно-технологического развития России в области экологии и природопользования и связанные с ними проблемы и пути решения оценки риска здоровья населения. Обоснованы перспективы создания способов экспресс-оценки риска здоровья населения с использованием современных данных и представлений токсикокинетики и токсикодинамики вещества. Показана возможность создания адекватных математических зависимостей для веществ независимо от их структуры, основанных на современных представлениях формирования дозы токсиканта в организме с позиции токсикокинетики. Для адекватного прогноза токсикометрических показателей (*LD*, *ED*) при построении математических моделей предлагается использовать в качестве независимых переменных фармако-, токсикокинетические параметры, оцененные в пределах нормы (для лекарственных веществ не выше терапевтических доз, для остальных – не выше пороговых). Представлены определения понятий нормы, порога вредного действия и патологических состояний организма с позиции детоксикации веществ. Референтный диапазон нормы для значений фармако-, токсикокинетических параметров вещества обоснован с учетом индивидуальных различий организма в пределах границы стандартного отклонения ( $\pm 2\sigma$ ) от нормативно установленного значения, не приводящего к каким-либо негативным (побочным) физиологическим отклонениям.

**Ключевые слова:** оценка риска, токсичные вещества, экотоксиканты, загрязнение окружающей среды, прогноз токсичности

**Для цитирования.** Антонова О. М. Перспективные подходы оценки риска здоровья населения при реальных путях поступления токсиканта в организм // Поволжский экологический журнал. 2021. № 4. С. 371 – 384. <https://doi.org/10.35885/1684-7318-2021-4-371-384>

### ВВЕДЕНИЕ

Окружающая среда в эпоху глобализации и научно-технологического развития становится все более уязвимой. Дальнейшее ухудшение состояния окружающей среды грозит значительными рисками: истощение ряда критически важных ресурсов, изменение климата, возрастание техногенной нагрузки, загрязнение при-

✉ Для корреспонденции. Кафедра «Экология и техносферная безопасность» Саратовского государственного технического университета имени Гагарина Ю. А.

ORCID и e-mail адрес: Антонова Ольга Михайловна: <https://orcid.org/0000-0002-4315-6246>, [antonovaom@bk.ru](mailto:antonovaom@bk.ru).

родных сред, возрастание рисков здоровья населения (Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года, 2014). Согласно прогнозу научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 г. одними из наиболее перспективных направлений научных исследований, обеспечивающих реализацию международных конкурентных преимуществ страны, являются следующие:

*предсказательное моделирование в области молекулярной диагностики, основанной на технологиях анализа молекулярных маркеров для обеспечения оптимальных стратегий диагностики и лечения заболеваний* – ожидается создание способов диагностики, основанных на новых принципах с выходом на уровень предсказательной точности и сложности, не достижимый в настоящее время;

*разработка новых научно-технологических методов оценки природного и антропогенного риска для создания интеллектуальных систем управления и поддержки принятия решений* – новые подходы позволят на основе изучения данных наблюдений оценить чрезвычайные ситуации природного и техногенного характера и разработать систему диагностики и методы прогнозирования последствий возможных аварий для их предотвращения;

*создание кадастров территорий и акваторий с наибольшим уровнем природного и техногенного риска на основе баз данных о состоянии окружающей среды* – качественный и количественный анализ информационных баз данных позволит создать методики управления рисками чрезвычайных ситуаций (методики управления экологическими рисками; методики оценки и снижения риска потерь для населения, территорий и объектов инфраструктуры от техногенных катастроф и стихийных бедствий; методики оценки риска здоровья населения).

Можно сделать вывод, что наиболее значимыми научными результатами, которые могут быть достигнуты в период до 2030 г. в области экологии, рационального природопользования, следует считать создание систем мониторинга, систем оценки и прогнозирования состояния окружающей среды, чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. В свою очередь, актуальными научными направлениями, имеющими прикладное значение, в настоящее время могут стать исследования по совершенствованию методов оценки риска, включая риски здоровья населения, новые подходы экспресс-оценки токсикометрических характеристик токсичных веществ при реальных путях поступления в организм человека.

## **МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ**

Для установления математических закономерностей и разработки значимых математических моделей необходим анализ обширного материала, который предполагает необходимость долговременного хранения полученной информации и ее адекватный анализ. При создании информационной базы данных для построения зависимости токсикометрических характеристик от фармако-, токсикокинетических параметров использовали информационный подход, который включает анализ существующей нормативной документации по методологии оценки риска (Руководство по оценке риска для здоровья населения..., 2004; ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска, 2012; Руководство по планированию доклинических исследований безопасности..., 2016).

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ

Современные методы по оценке риска здоровья населения предполагают исследование и сбор информации о негативном влиянии вредных факторов окружающей среды (физический, химический, биологический) при реальных путях поступления в организм человека (пероральный, накожный, ингаляционный) (Критерии оценки риска..., 2000; Киселев, 2021 а, б).

Согласно методологии установления вреда здоровью (Онищенко, 2011; Moghissi et al., 1980) обязательным этапом формирования доказательной базы является:

– идентификация и оценка токсикометрических, токсиколого-гигиенических, включая токсикокинетические, характеристик биомаркера воздействия (измерение химического вещества в организме – биомаркер экспозиции);

– идентификация и оценка биомаркеров эффекта (ответ организма на негативное воздействие) по биохимическим, физиологическим характеристикам (комплекс клинических, функциональных показателей).

Однако нередко полученные только на основе оценки рисков результаты, прогнозирующие уровни нарушений здоровья населения, слабо коррелируют с реальными медико-демографическими показателями. Объяснением такого рода явлений служит принятие значительных допущений при количественной оценке риска, которые не связаны с реальными концентрациями токсиканта в окружающей среде. Так, токсиколого-гигиенические характеристики на производстве рассчитываются исходя из значений коэффициентов эффективности фильтров, используемых на источниках выбросов веществ в окружающую среду. В этом случае при оценке риска здоровья населения используются неполные данные о факторах опасности, не учитываются реальные сценарии экспозиции воздействия вредного фактора на организм конкретного индивида (Киселев, 2021 б). Для уточнения расчетных значений доз используют различного рода коэффициенты, что приводит к завышению или занижению полученных результатов (Анализ риска здоровью..., 2020). Отсюда возникает ряд неопределенностей, реальная оценка которых опосредованно описывается медицинскими работниками в отсроченный период. В конечном итоге выявляются некоторые проблемы при оценке гигиенического нормирования отечественной и международной практик вследствие различий в методических подходах и формулировках.

Повысить точность и чувствительность ранней диагностики параметров функционирования жизненно важных систем организма человека в условиях *in vivo* возможно, используя метод фармакологического зондирования. Суть метода заключается в разделении популяции на группы (фенотипы) по значениям фармакокинетических параметров хорошо изученного лекарственного препарата (фармакологического зонда) при его воздействии на организм в дозе (эквивалентная для всей популяции), характеризующей физиологическую норму организма. Фармакокинетические параметры фармакологического зонда отражают интенсивность элиминации препарата и косвенно характеризуют активность ферментов, участвующих в его метаболизме в условиях *in vivo*, как в норме, так и после воздействия на организм вредного химического фактора, обладающих токсичными свойствами. В качестве фармзонда использовали карбамазепин (биомаркер эффекта), биотрансформация которого проходит с образованием эпоксиформ (Сычев и

др., 2007). Карбамазепин – ГАМК-миметик, трансформируется монооксигеназной системой по эпоксиддиольному пути и относится к лекарственным противосудорожным средствам. Способ призван оценивать состояние организма при воздействии химических и/или физических факторов в дозах низкой интенсивности (пороговые). Способ включает характеристику наследственно обусловленной интенсивности эпоксилирующих (гидроксилирующих) реакций метаболизма. Разработанный способ позволяет увеличить точность и чувствительность ранней диагностики параметров функционирования жизненно важных систем организма человека в условиях *in vivo* путем установления популяционной чувствительности к воздействию веществу по фармакокинетике фармакологического зонда (Антонова, 2017). Практическая ценность полученных результатов заключается в том, что предварительное популяционное деление на фенотипы позволяет выявить именно 5% особей, у которых значения показателей нормы выходят за пределы референт-диапазона. Такой подход особенно важен в связи с тем, что рекомендуемые санитарные стандарты исходно рассчитаны не на всю популяцию. Пять процентов населения в условиях соблюдения ПДК могут оказаться пораженными в связи с тем, что изначально закладывается достоверность выводов, равная 95% ( $\pm 2\delta$ ). В настоящее время стандартное отклонение предлагается увеличить до  $\pm 3\delta$  (Маршалл, Бангерг, 2014). Однако даже при таком подходе существуют люди с показателями нормы, попадающие в группу повышенного риска из-за особенностей онтогенеза. Результатом проведенных исследований является иллюстрация наиболее важных возможных механизмов при формировании адаптационно-компенсаторных реакций организма (рис. 1).

На основании проведенного анализа литературных источников об общепризнанных представлениях функционирования организма в норме, а также собственных экспериментальных исследований предлагаем использовать понятие нормы и определения адаптационно-компенсаторных состояний организма с позиции детоксикации ксенобиотиков (см. рис. 1). Описанный способ может использоваться как в исследованиях по изучению биомаркеров экспозиции, так и биомаркеров эффекта.

Как правило, исследования по выявлению биомаркеров тесно связаны с изучением факторов риска и оценкой риска. Как известно, факторы риска – это условия окружающей среды, существенно повышающие вероятность заболеваний населения (Авалиани и др., 2002; Васильев и др., 2013).

В свою очередь, оценка риска связана с изучением потенциального воздействия техногенного фактора на здоровье человека, экосистемы и окружающей среды в целом (Авалиани и др., 2002; Васильев и др., 2015; Киселев, 2021 б). Анализ риска ставит своей целью выбор оптимальных в данной конкретной ситуации путей его устранения или снижения и включает три взаимосвязанных элемента: оценка риска для здоровья, управление риском и информирование о риске.

В исследованиях по оценке риска здоровья населения в качестве меры экспозиции используется потенциальная доза, или величина поступления.

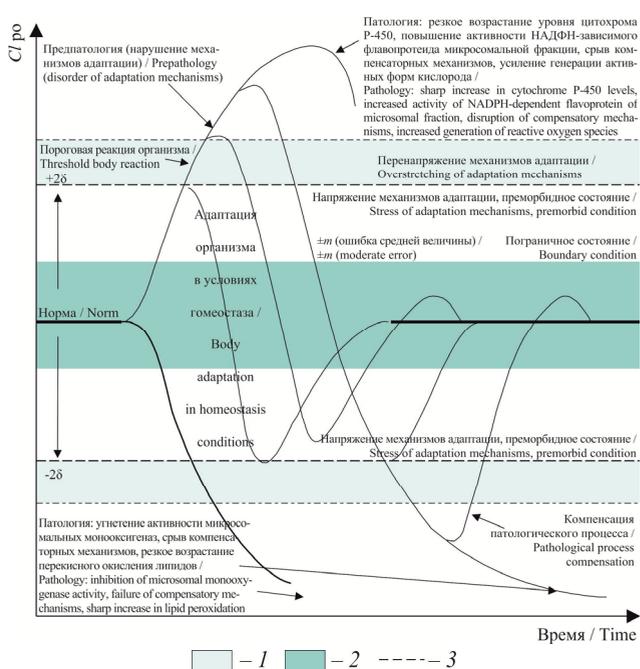
Потенциальная доза (суточное поступление) рассчитывается с использованием следующего стандартного уравнения (Методические рекомендации, 2003):

$$DR_{pot} = C \times CR,$$

где  $DR_{pot}$  – величина потенциальной дозы или суточного поступления, мг/день;  $C$  – концентрация вещества в исследуемой среде, мг/кг, мг/м<sup>3</sup>, мг/л;  $CR$  – скорость (величина) контакта (поступления) с исследуемой средой, м<sup>3</sup>/день, г/день, л/день.

Внутренняя (абсорбированная) доза рассчитывается путем умножения потенциальной дозы на фактор (коэффициент) абсорбции. В современных руководствах стандартное значение фактора абсорбции принимается равным 1.0 (т.е. 100%). Исключением является оценка риска при накожных воздействиях химических веществ, требующая получения абсорбированной дозы, которая определяется с помощью токсико-, фармакокинетических моделей, описывающих процессы поглощения химического вещества организмом, его биотрансформацию, межсредовое распределение и выведение.

В настоящее время особенно актуальны экспресс-способы, повышающие точность количественных значений оценки риска и прогностическую адекватность разработанных зависимостей. Безопасность любого современного производства контролируется эффективным проведением мониторинга окружающей среды за счет использования адекватных и точных экспресс-способов контроля возможного вредного влияния токсикантов на состояние различных природных экосистем и методов прогноза токсикометрических характеристик (различные категории доз) применительно к человеку. В доклинических исследованиях существующие методы прогноза токсикометрических характеристик при переносе данных с животных



**Рис. 1.** Определения понятий нормы, порога вредного действия и предпатологических состояний организма с позиции детоксикации ксенобиотиков по О. М. Антоновой (2017): 1 – контрольные значения клиренса и его стандартная ошибка ( $M \pm m$ ); 2 – граница стандартного отклонения ( $\pm 2\delta$ ); 3 – величина стандартной ошибки клиренса при пороговой реакции организма

**Fig. 1.** Definitions of the notions of norms, thresholds of harmful effects and pre-pathological states of the body from the position of xenobiotic detoxification by O. M. Antonova (2017): 1 – clearance reference values and its standard error ( $M \pm m$ ); 2 – standard deviation limit ( $\pm 2\delta$ ); 3 – the standard error value of clearance at the body's threshold response

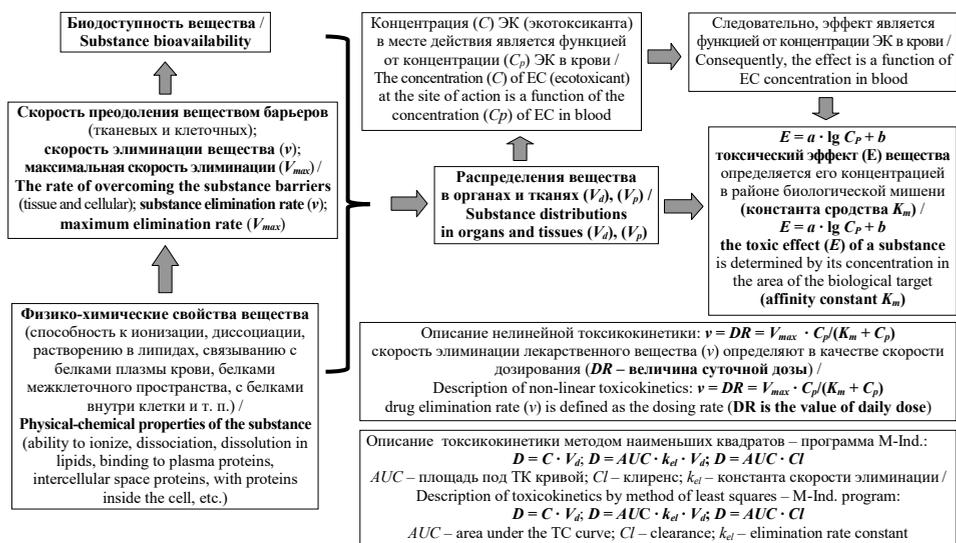
на человека не позволяют применять на практике полученные результаты отдельных токсикологических исследований в связи с существенными анатомо-физиологическими межвидовыми различиями, что принуждает использовать коэффициенты запаса или количественное описание физиологического ответа с серьезными допущениями (Гуськова, 2003; Методические рекомендации..., 2003; Способ определения вероятной токсичности ксенобиотиков..., 2004; Рембовский и др., 2011). В этом случае математическая модель упрощается, что приводит к уменьшению точности расчетных прогнозных величин, особенно при реальном (ингаляционном) пути поступления вещества в организм. В действующих руководствах (Руководство по планированию доклинических исследований безопасности, 2016) данные по токсикокинетике используются по описательному принципу, а для прогноза применяются методы «первого поколения», в которых используются значения массы тела и различные коэффициенты (например, коэффициенты запаса). К настоящему времени доказано, что такие методы имеют достаточно большие ошибки и могут быть применимы не для всех веществ (Руководство по доклиническим исследованиям безопасности..., 2020). Наиболее перспективными подходами по прогнозированию токсичности веществ являются способы, в основе которых лежит метод математической статистики – регрессионный анализ. Однако при построении регрессионных уравнений не выдвигаются гипотезы, которые вскрывали бы существо протекающих биохимических процессов, участвующих в реализации негативного действия конкретного химического соединения. Отмеченный субъективизм связан с тем, что численные значения токсикологических характеристик зависят от большого количества факторов, которые трудно установить (Руководство по оценке риска для здоровья населения..., 2004; ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска, 2012). Тем не менее, современные методы токсикокинетики и токсико-динамики позволяют с достаточной точностью определить факторы, влияющие на формирование дозы вещества в организме (рис. 2).

Необходимо отметить, что условно основные факторы, участвующие в формировании отклика организма на воздействие вещества, делят на две большие группы:

- физико-химические характеристики вещества, отражающие токсикодинамические процессы в организме (механизм действия вещества);
- факторы, описывающие процессы распределения и метаболизма вещества в организме того или иного биообъекта, а также его выведения (токсикокинетика вещества).

Отсюда следует, что именно оценка характеристик токсикодинамики и токсикокинетики токсичного соединения позволит отразить количественные характеристики при формировании дозы вещества в организме. В конечном итоге под влиянием данных процессов формируется ответ организма на негативное действие исследуемого соединения. Поэтому способы экстраполяции токсичности химических веществ применительно к человеку, основанные на описании токсикокинетических и токсикодинамических процессов, являются наиболее перспективными в повышении точности и надежности прогноза.

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ



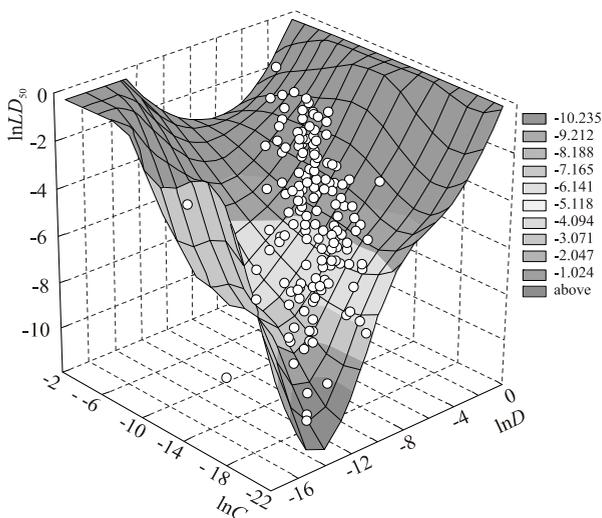
**Рис. 2.** Современные представления формирования дозы токсиканта в организме с позиции токсикокинетики

**Fig. 2.** Modern views of the formation of a toxicant dose in the body from the position of toxicokinetics

Апробацию разработанных методов прогноза токсичности ксенобиотиков проводили с использованием значений токсикометрических параметров для соединений различных классов и данных по их содержанию в плазме крови при пероральном пути поступления в организм человека, найденным по справочным литературным данным (рис. 3).

Преимуществом разработанного экспресс-способа является существенное повышение точности полученных прогнозных характеристик, основанных на гипотезе об определяющей роли функции  $C(t)$  или ее производной  $C_{max}$  (максимальной концентрации токсиканта в крови) в формировании биологического отклика (например,  $LD_{50}$ ). При этом допускается, что существование такой связи не определяется конкретной химической структурой вещества (так как она носит достаточно общий характер). Использование  $C_{max}$  и других фармако-, токсикокинетических параметров оценивания при воздействии на организм дозы вещества, обеспечивающей уровень физиологической нормы (граница реакции удовлетворительной и неудовлетворительной адаптации), позволяет достичь повышения точности прогнозных токсикологических характеристик.

С учётом подобного алгоритма создается возможность разработки программы для прогноза вероятной токсичности широкого круга соединений, включая токсичные, при реальном пути поступления вещества в организм человека.



$$\ln LD_{50} = 2.66(\pm 0.48) + 0.67(\pm 0.07) \ln C_{max}$$

$n = 176, r = 0.80, F = 145.02$  при  $p < 0.00001$

**Рис. 3.** Графическая поверхность зависимости  $\ln LD_{50}$  от  $\ln C_{max}$  и  $\ln D$  при пероральном пути поступления лекарственных веществ в организм человека:  $C_{max}$  – максимальная концентрация лекарственного вещества (ЛВ) в крови человека; значения  $C_{max}$  оцениваются при однократном пероральном воздействии на организм человека дозы ( $D$ ) ЛВ, обеспечивающего уровень физиологической нормы; значения  $C_{max}$  и  $D$  определены по данным литературы; значения  $LD_{50}$  определены по справочным материалам, а также данным несчастных случаев

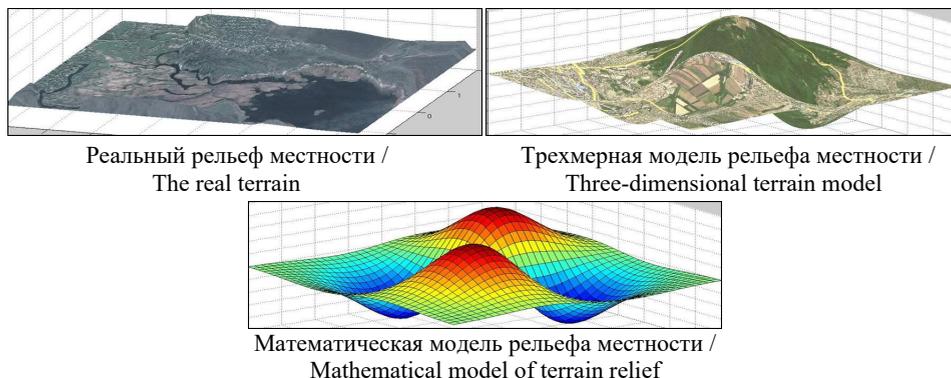
**Fig. 3.** Graphical surface of the dependence of  $\ln LD_{50}$  on  $\ln C_{max}$  and  $\ln D$  for the oral route of drug intake into the human body:  $C_{max}$  is the maximum concentration of a drug in human blood;  $C_{max}$  values are estimated at a single oral exposure to the human body of a dose ( $D$ ) of the drug which provides the physiological norm level;  $C_{max}$  and  $D$  values were determined according to literature data;  $LD_{50}$  values were determined according to reference materials, as well as accident data

Во втором случае движение может иметь более высокую скорость.

В большинстве случаев взаимодействие вещества и среды особенно не влияет на движение воздушных масс, что позволяет учитывать в моделях переноса только уравнения, описывающие движения потока воздуха. Последнее определяется факторами температурных и концентрационных градиентов, а также гравитационного поля, в котором происходит массоперенос.

Задача расчёта концентраций экотоксиканта с использованием компьютерного моделирования в заданных точках пространства атмосферы и гидросферы является основной при разработке метода прогноза токсикологических характеристик применительно к человеку. По значениям концентрации вещества в воздухе и рельефа местности формируют трехмерную область пространства с учетом потока воздушных масс (розы ветров) и температуры в определённый момент времени (краевые или граничные и начальные условия) (рис. 4).

Концентрация экотоксиканта в результате процессов массопереноса изменяется в пространстве в зависимости от времени. Для определения изменяющихся во времени и пространстве концентрации вещества в различных её точках требуется рассчитать траекторию движения потока воздушных масс от эпицентра к периферии пространства. Вещество переносится в пространстве (среде) по механизму диффузии или конвекции – вместе со средой.



**Рис. 4.** Математические компьютерные имитационные модели, построенные с использованием математической среды MATLAB-FEMLAB. Условия построения модели: 1 – если переносится вещество, изменяющее удельный вес среды, то определяющим фактором окажется гравитационное поле, включающее центробежные и центростремительные силы при криволинейном движении; 2 – если учитывается масса (инерция переносимого вещества), то движение вещества будет отличаться от движения среды (в этом случае возникает взаимодействие вещества-среда типа трения с эффектами поглощения или выделения энергии (возможно с дополнительными температурными эффектами); 3 – MATLAB-FEMLAB позволяет решать уравнения в частных производных (PDE – partitional differential equipment) и наглядно отображать решение в графической статике и динамике (движение частицы в движущейся среде рассматривается в зависимости от их плотности)

**Fig. 4.** Mathematical computer simulation models built using MATLAB-FEMLAB mathematical environment. Conditions for model building: 1 – If a substance that changes the specific gravity of the medium is transported, the determining factor will be the gravitational field including centrifugal and centripetal forces during curvilinear motion; 2 – If mass (inertia of transported substance) is considered, the substance motion will differ from the medium motion (in this case there is substance-environment interaction of friction type with energy absorption or release effects (possibly with additional temperature effects)); 3 – MATLAB-FEMLAB allows to solve partial differential equations (PDE – partitional differential equations) and visualize solution in graphical statics and dynamics (motion of particles in a moving medium is considered as a function of their density)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены современные подходы оценки риска здоровья населения при реальных путях поступления токсиканта в организм. Выявлено, что одними из перспективных направлений могут стать токсиколого-гигиенические исследования по разработке количественных способов экспресс-оценки риска здоровья населения с использованием современных данных и представлений токсикокинетики и токсикодинамики вещества с учетом реального пути поступления вещества в организм. Преимуществом нового подхода является оперативность вплоть до получения необходимой информации в режиме реального времени, а также использование баз данных непосредственно по человеку и построение математических моделей для конкретного региона. Ценность альтернативных (компьютерных) моделей будет заключаться в оперативном анализе информации о токсичности соединения по

известным токсикологическим характеристикам, полученным для человека. Современные альтернативные методы компьютерного моделирования позволят разработать программы для прогнозирования вероятной токсичности, а также эффектов, вызванных поражающим действием токсиканта на организм человека. Такой подход является особенно ценным при экстренном принятии решений по предотвращению локализации и устранению последствий возможного вредного воздействия на состояние здоровья населения и состояния окружающей среды.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Авалиани С. Л., Буштуева К. А., Новиков С. М., Онищенко Г. Г.* Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / под ред. Ю. А. Рахманина, Г. Г. Онищенко. М. : НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. 408 с.

Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания : материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием : в 2 т. / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. Пермь : Изд-во Пермского национального исследовательского политехнического университета, 2020. Т. 1. 703 с.

*Антонова О. М.* Способ ранней диагностики патологических состояний в условиях воздействия на организм физиологически активных веществ, обладающих генотоксическими свойствами // Вестник войск РХБ защиты. 2017. Т. 1, № 1. С. 15 – 22.

*Васильев А. В., Заболотских В. В., Терещенко Ю. П., Терещенко И. О.* Комплексная информационная система «Основные токсиканты окружающей среды и здоровье человека» // ЕLPIT-2013. Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов : сборник трудов IV Международного экологического конгресса (VI Международной научно-технической конференции). Тольятти : Изд-во Тольяттинского государственного университета, 2013. Т. 4. С. 62 – 65.

*Васильев А. В., Заболотских В. В., Терещенко Ю. П., Терещенко И. О.* Комплексная система оценки риска здоровью человека с учетом сочетанного воздействия физических и химических факторов на урбанизированных территориях // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. Т. 17, № 6. С. 342 – 349.

ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Менеджмент риска. Методы оценки риска // КОДЕКС : электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. СПб., 2012. URL: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-mek-31010-2011> (дата обращения: 10.05.2021).

*Гуськова Т. А.* Токсикология лекарственных средств. М. : Русский врач, 2003. 154 с.

*Киселев А. В.* Использование методологии оценки риска здоровью в практике природопользования и управлении здоровьем населения. СПб. : Медицинская академия последипломного образования, 2021 а. 4 с.

*Киселев А. В.* Оценка потенциального риска здоровью в системе гигиенического мониторинга при оценке качества окружающей среды. СПб. : Медицинская академия последипломного образования, 2021 б. 23 с.

Критерии оценки риска для здоровья населения приоритетных химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Методические рекомендации. М. : НИИ ЭЧ и ГОС, 2000. 53 с.

*Маршалл В. Дж., Бангерт С. К.* Клиническая биохимия. 6-е изд., перераб. и доп. М. : БИНОМ, 2014. 408 с.

Методические рекомендации. Расчет доз при оценке риска многосредового воздействия химических веществ. М. : Санэпидмедиа, 2003. 28 с.

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЯ

*Онищенко Г. Г., Зайцева Н. В., Землянова М. А.* Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / под ред. Г. Г. Онищенко. Пермь : Книжный формат, 2011. 532 с.

Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года. М., 2013. 72 с. URL: <http://static.government.ru/media/files/41d4b737638b91da2184.pdf> (дата обращения: 10.05.2021).

*Рембовский В. Р., Радилев А. С., Антонова О. М.* Экстраполяция экспериментальных данных и прогноз токсичности ксенобиотиков для человека // Экспериментальная токсикология / под ред. Г. А. Софронова. СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2011. С. 226 – 238.

Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. М. : Стандартинформ, 2016. 24 с.

Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов. Утверждено Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202. М., 2020. URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/19kr0202/#r> (дата обращения: 10.05.2021).

Способ определения вероятной токсичности ксенобиотиков применительно к человеку : пат. 2223493 Рос. Федерация : МПК, G01N 33/48, 33/49 / Рембовский В. Р., Антонова О. М., Попович В. И., Горбунова Л. В., Фоменко Н. А. ; заявитель и патентообладатель В/ч 61469 МО РФ. № 2002102215/15 ; заявл. 10.10.03 ; опубл. 10.02.04, Бюл. № 11. 23 с.

*Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И. В., Кукес В. Г.* Клиническая фармакогенетика : учебное пособие / под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 35 – 36.

*Moghissi A. A., Narland R. E., Congel F. J., Eckerman K. F.* Methodology for environmental human exposure and health risk assessment // Dynamics, Exposure, and Hazard Assessment of Toxic Chemicals. Ann Arbor : Ann Arbor Science, 1980. P. 471 – 489.

## Promising approaches to assessing the public health risk with real ways of entering a toxicant into the body

O. M. Antonova

*Yuri Gagarin State Technical University of Saratov  
77 Politechnicheskaya St., Saratov 410054, Russia*

Received: 15 July 2021 / revised: 22 August 2021 / accepted: 12 September 2021

**Abstract.** The paper discusses promising directions of scientific and technological development of the Russian Federation in the field of ecology and nature management, and related problems and solutions for assessing the public health risk. The prospects of creating methods for rapid assessment of public health risk using modern data and representations of toxicokinetics and toxicodynamics of the substance are substantiated. It is shown that it is possible to deduce adequate mathematical dependencies for substances regardless of their structure, based on modern concepts of the formation of the dose of a toxicant in the body from the position of toxicokinetics. For an adequate forecast of toxicometric indicators (*LD*, *ED*) when constructing mathematical models, it is proposed to use pharmaco- and toxicokinetic parameters estimated within the normal range as independent variables (for medicinal substances – not higher than their therapeutic doses, for the other ones – not higher than their thresholds). Our definitions of the notions of norm, threshold of harmful action and pre-pathological conditions of the body from the position of detoxification of substances are presented. The reference range of the norm for the values of the pharmaco- and toxicokinetic parameters of a substance is justified taking into account individual differences of the organism within the boundary of the standard deviation ( $\pm 2\delta$ ) from the normatively established value, which does not lead to any negative (side) physiological deviations.

**Keywords:** risk assessment, toxic substances, ecotoxicants, environmental pollution, toxicity prediction

**For citation:** Antonova O. M. Promising approaches to assessing the public health risk with real ways of entering a toxicant into the body. *Povolzhskiy Journal of Ecology*, 2021, no. 4, pp. 371–384 (in Russian). <https://doi.org/10.35885/1684-7318-2021-4-371-384>

## REFERENCES

Avaliani S. L., Bushtueva K. A., Novikov S. M., Onishchenko G. G. *Osnovy otsenki riska dlia zdorov'ya naseleniia pri vozddeistvii khimicheskikh veshchestv, zagriazniaiushchikh okruzhayushchuiu sredu*. Pod red. Yu. A. Rakhmanina, G. G. Onishchenko [Yu. A. Rakhmanina, G. G. Onishchenko, eds. Basics of Health Risk Assessment of Exposure to Chemical Substances Polluting the Environment]. Moscow, NII ECH i GOS Publ., 2002.408 p. (in Russian).

Popova A. Yu., Zaitseva N. V., eds. *Health Risk Analysis – 2020 Together With the International Meeting on Environment and Health Rise-2020 and the Round Table on Food Safety: Materials of the X All-Russian Scientific and Practical Conference With International Participation: in*

---

✉ *Corresponding author.* Department Ecology and Technosphere safety, Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Russia.

*ORCID and e-mail address:* Olga M. Antonova: <https://orcid.org/0000-0002-4315-6246>, [antonovaom@bk.ru](mailto:antonovaom@bk.ru).

2 vols. Perm, Izdatel'stvo Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta, 2020, vol. 1. 703 p. (in Russian).

Antova O. M. A new method for early diagnostics of pathological states under the action of physiologically active substances with genotoxic properties upon organism. *Journal of NBC Protection Corps*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 15–22 (in Russian).

Vasilyev A. V., Zabolotskikh V. V., Tereshchenko Yu. P., Tereshchenko I. O. Complex information system “Main toxins of environment and man’s health”. *ELPIT-2013. Ecology and Life Protection of Industrial-Transport Complexes: Proceedings of the IV International Environmental Congress (VI International Scientific-Technical Conference)*. Togliatti, Izdatel'stvo Tol'iatinskogo gosudarstvennogo universiteta, 2013, vol. 4, pp. 62–65 (in Russian).

Vasilyev A. V., Zabolotskikh V. V., Tereshchenko Yu. P., Tereshchenko I. O. Complex system of the assessment of public health risks taking into account the combined influence of physical and chemical factors in urban territories. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2015, vol. 17, no. 6, pp. 342–349 (in Russian).

GOST R ISO/MEK 31010-2011. Risk management. Risk assessment methods. *KODEKS: elektronnyi fond pravovoi i normativno-tehnicheskoi dokumentatsii*. Saint Petersburg, 2012. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-mek-31010-2011> (accessed 10 May 2021).

Guskova T. A. *Toksikologiya lekarstvennykh sredstv* [Toxicology of Medicines]. Moscow, Russkii vrach Publ., 2003. 154 p. (in Russian).

Kiselev A.V. *Ispol'zovanie metodologii otsenki riska zdorov'yu v praktike prirodopol'zovaniia i upravlenii zdorov'em naseleniia* [Using the Methodology of Health Risk Assessment in the Practice of Environmental Management and Public Health Management]. Saint Petersburg, Meditsinskaya akademiya posle diplomnogo obrazovaniya, 2021 a. 4 p. (in Russian).

Kiselev A.V. *Otsenka potentsial'nogo riska zdorov'iu v sisteme gigienicheskogo monitoringa pri otsenke kachestva okruzhaiushchei sredy* [Assessment of Potential Health Risks in the Hygienic Monitoring System When Assessing the Quality of the Environment]. Saint Petersburg, Meditsinskaya akademiya posle diplomnogo obrazovaniya, 2021 b. 23 p. (in Russian).

*Kriterii otsenki riska dlia zdorov'ia naseleniia prioritetnykh khimicheskikh veshchestv, zagrizniatshchikh okruzhaiushchuyu sredu. Metodicheskie rekomendatsii* [Criteria for Assessing the Risk to Public Health of Priority Chemicals Polluting the Environment. Methodological Recommendations]. Moscow, NII ECh i GOS Publ., 2000. 53 p. (in Russian).

Marshall W. J., Bangert S. K. *Clinical Chemistry*. 6<sup>th</sup> ed. Moscow, BINOM Publ., 2014. 408 p. (in Russian).

*Metodicheskie rekomendatsii. Raschet doz pri otsenke riska mnogoredovogo vozdeistviya khimicheskikh veshchestv* [Methodological Recommendations. Calculation of Doses When Assessing the Risk of Multi-mediated Effects of Chemicals]. Moscow, Sanepidmedia Publ., 2003. 28 p. (in Russian).

Onishchenko G. G., Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A. *Identification of Health Effects Caused by Environmental Chemical Exposure*. Perm, Knizhnyi format Publ., 2011. 532 p. (in Russian).

*Prognoz nauchno-tehnologicheskogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii na period do 2030 goda* [Forecast of Scientific and Technological Development of the Russian Federation for the Period up to 2030]. Moscow, 2013. 72 p. Available at: <http://static.government.ru/media/files/41d4b737638b91da2184.pdf> (accessed 10 May 2021) (in Russian).

Rembovsky V. R., Radilov A. S., Antonova O. M. Extrapolation of experimental data and prediction of toxicity of xenobiotics for humans. In: *Eksperimental'naya toksikologiya*. Pod red. G. A. Sofronova [G. A. Sofronov, ed. Experimental Toxicology]. Saint Petersburg, ELBI-SPb. Publ., 2011, pp. 226–238 (in Russian).

*Human Health Risk Assessment from Environmental Chemicals*. Moscow, Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii Publ., 2004. 143 p. (in Russian).

*Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.* Moscow, Standartinform Publ., 2016. 24 с. (in Russian).

*Rukovodstvo po doklinicheskim issledovaniyam bezopasnosti v tseliakh provedeniia klinicheskikh issledovaniy i registratsii lekarstvennykh preparatov. Utverzhdeno Resheniem Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 26 noiabria 2019 g. No. 202* [Guidelines for Preclinical Safety Studies for the Purpose of Clinical Studies and Registration of Medicines. Approved by the Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission No. 202 dated November 26, 2019.]. Moscow, 2020. Available at: <https://www.alta.ru/tamdoc/19kr0202/#r> (accessed 10 May 2021) (in Russian).

*Method for Detecting Possible Toxicity of Xenobiotics Towards a Man.* Patent RU 2223493. Int. Cl. G01N 33/48, 33/49. Rembovskij V. R., Antonova O. M., Popovich V. I., Gorbunova L. V., Fomenko N. A.; Proprietor: V/ch 61469 MO RF. Application: 2002102215/15, Published: 10.10.2003, Date of publication 10.02.2004, Bulletin no. 11. 23 p. (in Russian).

Sychev D. A., Ramenskaia G. V., Ignat'ev I. V., Kukes V. G. *Klinicheskaiia farmakogenetika: uchebnoe posobie.* Pod red. V. G. Kukesa, N. P. Bochkova [V. G. Kukes, Bochkov N. P., eds. Clinical Pharmacogenetics: A Textbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, pp. 35–36 (in Russian).

Moghissi A. A., Narland R. E., Congel F. J., Eckerman K. F. Methodology for environmental human exposure and health risk assessment. In: *Dynamics, Exposure, and Hazard Assessment of Toxic Chemicals.* Ann Arbor, Ann Arbor Science, 1980, pp. 471–489.