ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 54140— 2010

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕР БЕЗОПАСНОСТИ И ОЦЕНКИ РИСКОВ

Химические вещества и материалы

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2020

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Научно-техническим центром «ИНТЕК»

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 100 «Стратегический и инновационный менеджмент»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 декабря 2010 г. № 886-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

5 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Май 2020 г.

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, оформление, 2012, 2020

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения . . . 1
2 Процедура выбора метода оценки риска . . . 1
3 Этапы выбора . . . 2
4 Ключевые концепции и понятия . . . 3
5 Качественные оценки . . . 4
6 Выбор методов и значений по умолчанию . . . 4
7 Оценка качества данных . . . 5
7.1 Качество информации по воздействию . . . 7
7.2 Качество информации по воздействиям на здоровье человека . . . 7
7.3 Качество информации по взаимодействиям . . . 8
8 Оценка воздействия химической смеси . . . 8
8.1 Последствия для состояния окружающей среды и процессы переноса . . . 8
8.1.1 Перенос через участок окружающей среды . . . 9
8.1.2 Перемещение между участками окружающей среды . . . 9
8.1.3 Преобразование химической смеси или отдельного соединения продукта распада . . . 9
8.2 Важность последовательности воздействия для многокомпонентных химических веществ . . . 10
8.3 Маршруты воздействия . . . 10
8.4 Краткий обзор оценки воздействия . . . 11
9 Использование данных по химическим смесям . . . 11
9.1 Данные по рассматриваемым смесям . . . 11
9.1.1 Информационный лист пользователя: ЭД/К или фактор наклона для рассматриваемой смеси . . . 11
9.2 Данные, имеющиеся в наличии по достаточно аналогичной смеси . . . 12
9.2.1 Информационный лист пользователя: ЭД/К или фактор наклона для достаточно аналогичной смеси . . . 12
9.3 Данные, имеющиеся в наличии по группе аналогичных смесей . . . 13
9.3.1 Информационный лист пользователя: Сравнительная активность (способность) . . . 13
9.3.2 Информационный лист пользователя: Оценка непосредственно на географическом участке . . . 13
10 Данные по компонентам смеси . . . 14
10.1 Токсикологическое подобие и дополнение дозы . . . 14
10.1.1 Информационный лист пользователя: Показатель опасности . . . 14
10.1.2 Информационный лист пользователя: Факторы относительной активности . . . 15
10.2 Независимость и сложение реакций . . . 15
10.2.1 Информационный лист пользователя: Сложение реакций . . . 16
10.3 Данные по взаимодействиям . . . 16
10.3.1 Информационный лист пользователя: Показатель опасности на основе взаимодействия . . . 16
11 Перспективные направления . . . 17
11.1 Оценка воздействия . . . 17
11.1.1 Биоматематические модели . . . 17
11.1.2 Исследования человека . . . 17
11.2 Токсикология . . . 18
12 Метод сравнительной активности для всей смеси . . . 18
Приложение А (справочное) Определения . . . 20
Приложение Б (справочное) Основополагающие положения по оценке риска химических смесей для здоровья . . . 23

Введение

С рисками людям приходится сталкиваться на каждом шагу. Мы постоянно попадаем в ситуации, когда нужно принять правильное решение, но заранее трудно предсказать, какая из возможных альтернатив может привести к положительному, а какая к отрицательному результату. В некоторых случаях помогает интуиция. Но там, где от этого решения зависят жизнь и здоровье людей и состояние окружающей среды, необходимы строгие научные доводы и доказательства. Решения должны быть оптимальными, а риск приемлемым, или, другими словами, минимально допустимым и оправданным. Но как его определить? Для этого и разрабатывают специальные методы оценки риска, о которых в совокупности с мерами по его снижению принято говорить как о менеджменте рисков. На практике в большинстве ситуаций приходится сравнивать экономический эффект, который реально может быть получен от снижения риска, с затратами, которые необходимо понести для его достижения. В одном случае, когда риск или возможность нанесения ущерба велики, вероятны различные негативные последствия для людей и окружающей среды. В противном случае, когда планка требований к продукции устанавливается слишком высоко, риск снижается, но появляются другие нежелательные социальные последствия — либо из-за высокой стоимости продукцию начинают меньше покупать, либо данную продукцию перестают производить в необходимых объемах, что в любом случае сказывается на ее наличии и потреблении. Если эффект от снижения риска превышает затраты, то может быть принято решение о необходимости и возможности снижения риска. В противном случае надо рассматривать возможность изменения поставленных целей.

Существуют основополагающие методы и руководства по менеджменту рисков, и в настоящее время разработано уже много стандартов в этой области. Но каждый промышленный сектор обладает характерными особенностями, без учета которых оценка риска либо становится некорректной, либо существенно усложняется. Поэтому для большинства различных направлений экономической и организационной деятельности разрабатываются специальные методологии по оценке риска. Это, к примеру, менеджмент рисков проектов, менеджмент экологических рисков, менеджмент рисков промышленных инцидентов, ведущих к серьезным техногенным последствиям. Существуют также и методы риска в различных промышленных секторах — машинное оборудование, медицинские приборы, лифты, космические системы.

Настоящий стандарт устанавливает методы оценки рисков при работе с химическими веществами, а точнее, с химическими смесями. В настоящем стандарте применена методология, разработанная американским Агентством по защите окружающей среды[1)], хотя основы этой методологии достаточно хорошо известны и базируются на существующем научном опыте и практике.

Данная тематика сегодня чрезвычайно актуальна, поскольку мировое сообщество все большее внимание уделяет защите здоровья людей и состоянию окружающей среды. С этой целью разрабатываются новые, более жесткие требования к продукции в целях снижения и предотвращения нежелательных последствий влияния химических веществ на здоровье людей и состояние окружающей среды.

Данная методология разработана конкретно для химических смесей, потому что большинство химических реакций, которые используются на производстве или которые мы наблюдаем в окружающей нас среде, происходят именно в химических смесях.

Тем не менее эта методология может быть частично применена и для чистых (одиночных) химических веществ, которые таят в себе не меньшую опасность при неправильном обращении с ними.

Настоящий стандарт является одним из стандартов серии руководств по применению организационных мер безопасности и оценки рисков и призван обеспечить дополнительное руководство при работе с химическими веществами и материалами на предприятиях, где опасные вещества и материалы используются в количествах, способных нанести существенный вред здоровью людей и состоянию окружающей среды. Его возможно использовать в случаях, когда необходимо обеспечить дополнительный уровень контроля безопасности за оборудованием, в котором используются химические вещества и материалы.

Данный стандарт не претендует на предоставление полной методологии по оценке рисков для химических веществ и материалов. Его применение носит исключительно добровольный характер и призвано содействовать развитию организационных мер безопасности в тех случаях, когда существующих рекомендуемых нормативных документов недостаточно для однозначного достижения необходимых целей регулирования на предприятиях, использующих опасные химические вещества и материалы.

[1)] Дополнительное руководство по проведению оценки риска для здоровья от химических смесей EPA/630/R — 00/002 — 2000.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕР БЕЗОПАСНОСТИ И ОЦЕНКИ РИСКОВ

Химические вещества и материалы

Guidance for organizational safeguards application and risk assessment.
Chemical agents and materials

Дата введения — 2011—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает краткий обзор руководящих положений по оценке риска химических смесей для здоровья, основанных на руководствах по оценке риска использования химических смесей в отношении здоровья людей и защиты окружающей среды.

2 Процедура выбора метода оценки риска

При оценке риска химических смесей для здоровья людей рекомендуются три метода количественной оценки химической смеси в зависимости от типа имеющихся данных:

- первый метод предполагает, что при наличии токсичных элементов в рассматриваемой (исследуемой) смеси количественная оценка риска производится непосредственно на основании предпочтительных данных;

- второй метод применяют, когда токсичные элементы отсутствуют в смеси, вызывающей опасение, и рекомендуется использовать данные по токсичности заменяющей смеси.

Под рассматриваемой или исследуемой смесью и параметрами (время, место) подразумевают те, которые вызывают беспокойство и по этой причине подлежат анализу.

Если рассматриваемая смесь и предложенная заменяющая смесь являются аналогичными, количественная оценка риска смеси, вызывающей опасение или сомнение, интерес или беспокойство и в связи с этим исследуемой, может быть получена на основе данных воздействия на здоровье аналогичной смеси;

- целью третьего метода является проведение оценки смеси посредством анализа ее компонентов, например, с использованием дополнительной дозы для аналогично действующих химических веществ и для независимо действующих химических веществ. Такие процедуры включают общее предположение, в соответствии с которым результаты взаимодействия на уровнях малой дозы или вообще не имеют места, или являются достаточно небольшими, чтобы быть существенными для оценки риска.

Не рекомендуется применять единый подход. Вместо этого предпочтительно использование нескольких методов в зависимости от характера и качества имеющихся данных, типа смеси, типа проводимой оценки, известных токсических воздействий смеси или ее компонентов, токсикологической или структурной идентичности смесей или компонентов смеси и характера воздействия на окружающую среду. Представленная в настоящем стандарте методология является комбинацией хорошо известных, установившихся методов. В совокупности они обеспечивают проведение оценки рисков набором разумных и целесообразных вариантов, необходимых для оценки риска химических веществ.

Приложение А содержит описание используемых в данной области терминов и их определений.

В приложении Б приводятся краткие основополагающие положения по оценке риска химических смесей, которые легли в основу методологии, развитой в настоящем стандарте.

Издание официальное

3 Этапы выбора

Выбор метода оценки риска химической смеси рекомендуется осуществлять на основе блок-схемы, представленной на рисунке 1. Процедура начинается с оценки качества данных, затем с учетом этой оценки осуществляется выбор самого метода. Основной задачей для пользователя является определение того, относятся ли имеющиеся данные к компонентам (составляющим) смеси или целым смесям, включают ли данные аналогичные компоненты или аналогичные смеси, действие которых подразумевает аналогичные токсикологические процессы, аналогичны ли компоненты смеси в отношении режима действия или являются функционально независимыми, можно ли осуществить группировку данных по источнику выбросов, химической структуре или биологической активности.



Рисунок 1 — Различные типы оценок смесей на основе имеющихся данных и их качества

Настоящий стандарт структурирован в соответствии с точками принятия решений, указанными на рисунке Б.1 приложения Б, с тем чтобы пользователь мог сослаться на определенные разделы и найти ответы на вопросы при работе с блок-схемой. Чтобы не усложнять текст, рисунок Б.1 и описание этапов оценки рисков вынесено в приложение Б.

Информация и описание данных, относящихся к оценке риска, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Информация и описание данных, относящихся к оценке риска и приводимых в информационных листах (факторных картах)

Информация	Описание данных
Тип оценки	Позволяет провести различие, предусматривает ли метод проведение оценки на основе реакции дозы или объединяет реакцию дозы и информацию по воздействию для характеризации риска
Требования к данным	Определяют типы и объем данных, необходимых для выполнения процедуры
Ссылки	Указывают на область применимости метода
Стратегия метода	Обеспечивает точные направления выполнения расчетов

Окончание таблицы 1

Информация	Описание данных
Простота применения	Дает представление о том, сколько усилий, опыта и данных требуется для применения метода
Предположения	Приводятся характерные токсикологические или статистические предположения, если данные собираются в рамках применяемого метода; после этого пользователь принимает решение о приемлемости метода к уже имеющимся данным
Ограничения	Предполагаются проблемы, с которыми может столкнуться пользователь, например, при неточности данных или неудовлетворительном качестве данных, выполнении требований статистического моделирования или возникновении вопросов, относящихся к критериям согласия
Неопределенности	Приводятся неизвестные элементы анализа, которые необходимо рассматривать и характеризовать при проведении оценки риска (например, данные отсутствуют, режим действия неизвестен, научные выводы не сделаны, воздействия не охарактеризованы должным образом, экстраполяции не выполнены и т. д.)

После оценки качества данных рассматривают, имеются ли в наличии данные по всей смеси или по компонентам смеси. Это указывает на необходимость применения методов для подобных специфических типов данных. Выбор методов для целых смесей будет зависеть от наличия информации непосредственно по рассматриваемой смеси или только по аналогичным смесям или группам аналогичных смесей. Выбор методов для данных по компонентам смеси зависит от наличия данных по взаимодействиям или от того, протекает ли действие компонентов в аналогичном режиме или является токсикологически независимым. В этих случаях необходимы количественная оценка с полной характеристикой риска и представление результатов обсуждения в отношении неопределенностей.

Однако рисунок 1 является обманчиво простым, поскольку многие вопросы, представленные схематично, требуют научного обоснования или данных, которых может просто не оказаться. Кроме того, по смесям нередко будут представляться данные, относящиеся как к целым смесям, так и к их компонентам, что затрудняет выбор метода (например, эпидемиологические данные и данные по токсичности компонентов существуют для оценки воздействия на здоровье в результате взаимодействия смесей и их составляющих с хлорированной питьевой водой).

Кроме того, истинный токсикологический механизм редко известен для данной смеси или даже для большинства ее компонентов. Следовательно, обоснования токсикологического аналогичного действия или, например, независимости действия будут неопределенными. В связи с этим специалисту по оценке рисков рекомендуется применять несколько практических подходов и оценивать диапазон полученных оценок риска для здоровья.

4 Ключевые концепции и понятия

Ключевые термины и понятия, которые необходимо правильно понимать при проведении оценки химической смеси, приведены в приложении А. Первое относится к токсикологическому подобию (схожести, идентичности). Понятие «режим действия» определяется как серия ключевых событий и процессов, начинающихся со взаимодействия агента (реагента) с клеткой и переходящих в воздействия и анатомические изменения, вызывающие образование болезни. Режим действия контрастирует с механизмом действия, предусматривающим более глубокое понимание и описание событий нередко на молекулярном уровне в отличие от режима действия.

Под специфическим понятием «токсикологическое подобие» понимается общее знание действия химического вещества или смеси. Этот термин может быть выражен в широком смысле в терминах на уровне подвергающегося воздействию органа (орган-мишень) (например, ферментативные изменения в печени). В настоящем стандарте предположения о токсикологическом подобии приведены в целях выбора метода оценки риска. В общем, представляется возможным выбрать аналогичный режим действия применительно к части смеси или компонентам смеси, а в отдельных случаях это требование может быть смягчено и сводиться к тому, что химические вещества действуют только на один и тот же орган-мишень.

Вторым ключевым понятием в понимании оценки риска для химических смесей является предположение идентичности или, наоборот, независимости действия. Термин «аналогичные» является сино-

нимом терминов «схожие», «похожие», «подобные». Под термином «достаточно аналогичная смесь» понимается смесь, очень близкая по составу с рассматриваемой смесью, в результате чего различия в их компонентах и пропорциях являются незначительными; специалист по оценке рисков может использовать данные по достаточно аналогичной смеси для проведения оценки риска рассматриваемой смеси. Термин «аналогичные компоненты» относится к единичным химическим веществам в смеси, которые действуют в аналогичном режиме и имеют сравнимые кривые доза — реакция. В этом случае возможно применять подход на основе компонентов с применением указанных характеристик для формирования основы оценки риска. Под термином «группа аналогичных смесей» понимаются химически смежные классы смесей, действующие в сходном режиме, имеющие тесно связанные химические структуры и, как правило, совместно происходящие в образцах объектов окружающей среды, поскольку они обычно формируются в результате одного и того же коммерческого процесса. В этом случае возможно использовать информацию, которая известна по изменениям химической структуры и относительной возможности использовать компоненты для оценки риска. И наконец, термин «независимые действия» имеет отношение к компонентам смеси, вызывающим различные виды токсичности или воздействия в различных органах объекта воздействия. Для этого случая при оценке рисков возможно объединить вероятности токсичных воздействий для отдельных компонентов.

Другой ключевой концепцией настоящего стандарта является терминология, связанная с токсикологическими взаимодействиями, которые определяются в данном случае как любые токсические реакции, которые могут быть больше или меньше тех, которые понимают под термином «аддитивность» (суммируемость или дополнительность). Термин «аддитивность» используется в том случае, когда воздействие химического соединения можно оценить в виде суммы масштабируемых уровней воздействий (добавления дозы или сложения доз) или реакций (добавление реакции или сложения реакций) отдельных компонентов. Существует множество терминов (см. приложение А, таблица А.2), которые представляют различные виды воздействий/взаимодействий (например, ингибирование, антагонизм, снижение одного воздействия за счет усиления другого). Наиболее общие из них относятся к воздействиям, которые превышают аддитивные (например, синергетические) или меньше их (т. е. антагонистические).

5 Качественные оценки

Изображенная на рисунке 1 блок-схема оценки качества данных может привести к решению о необходимости проведения только качественного анализа. Это, как правило, происходит в тех случаях, когда качество данных не отвечает установленным требованиям, нет достаточного количества качественных данных, данные по аналогичной смеси нельзя классифицировать как достаточно аналогичные для рассматриваемой смеси; воздействия нельзя характеризовать с должной уверенностью или нельзя строить специфические предположения на основе конкретного метода о токсикологическом действии смеси или ее компонентов. В данном случае возможно по-прежнему проводить качественную оценку потенциального воздействия рассматриваемой смеси на здоровье человека. При этом любая информация о состоянии и переносе (перемещении) смеси, которая может повлиять на ее окончательную структуру, должна регистрироваться.

6 Выбор методов и значений по умолчанию

Процесс оценки риска химической смеси включает, как правило, рассмотрение сложных токсических воздействий различных уровней, применение специфических методов и предоставление научного обоснования. Этот процесс обязательно включает тщательную проверку и анализ неопределенностей, ограничений и предположений, характерных для оценки воздействия, истории применения, переноса, поглощения и фармокинетики, а также величины и характера токсичности и токсичных взаимодействий. Вследствие сложности многих аспектов, которые необходимо учитывать в процессе оценки риска химических смесей, нецелесообразно рекомендовать определенный перечень процедур по умолчанию, характерных для всех случаев. Во многих случаях информационные неточности будут слишком значительны, чтобы можно было прибегнуть к процедурам и значениям по умолчанию, в результате чего можно проводить только качественную оценку риска. Тем не менее для некоторых исключительных ситуаций методы и значения по умолчанию могут быть рекомендованы. Ниже рассмотрено теоретическое обоснование их выбора.

Для уровней низкого воздействия, когда отсутствует информация по взаимодействиям, по умолчанию применяют методы, основанные на предположениях аддитивности. Для химических компонентов смеси, проявляющих различную токсичность, рекомендуется «сложение реакций» («добавление реакции»). Для химических компонентов смеси, проявляющих аналогичную токсичность, рекомендуется «сложение доз» («добавление доз»). В этом случае общая процедура предусматривает масштабирование доз компонентов по их относительной активности (потенциалу) и суммирование этих доз; после этого оценивают реакцию смеси на совокупную дозу. При дополнении реакции общая процедура предусматривает в начале определение рисков на воздействие отдельных компонентов; затем риск для всей смеси оценивается посредством суммирования рисков для отдельных компонентов. Эти процессы кардинально отличаются друг от друга и требуют наличия различных предположений в отношении данных для их соответствующего применения. И наконец, при наличии данных по взаимодействиям рекомендация по умолчанию заключается во включении этих данных в процесс оценки риска с помощью использования основанного на взаимодействиях показателя опасности (ПО) [индекса опасности (HI)].

Добавление доз (сложение доз) является подходом по умолчанию в ситуациях, когда доза для каждого отдельного компонента находится на уровне, на котором воздействия не предполагаются, не наблюдаются или вызывают сомнение; однако когда дозы объединяются, результирующее исследуемое воздействие может ожидаться или наблюдаться в результате более высокого уровня дозы в смеси. Метод, основанный на сложении доз, предполагает ПО < 1, что указывает на отсутствие серьезной озабоченности (влияния) в отношении воздействия рассматриваемой смеси. Применение действительного сложения доз осуществляется путем подсчета активностей (потенциалов) всех компонентов смеси посредством одного и того же механизма действия для получения эквивалентной дозы в выражении химического показателя и с помощью применения показательной кривой доза — реакция для оценки реакции эквивалентной общей дозы смеси. Сложение доз отличается от сложения реакций использованием двух допущений: во-первых, все компоненты поглощаются аналогичным образом, имеют одинаковую фармокинетику и токсикологические процессы; во-вторых, кривые доза — реакция для компонентов имеют совпадающие или аналогичные формы. Это означает, что равные воздействия достигаются в случае, когда доза одного компонента является кратной дозе второго компонента.

Основанный на взаимодействии метод ПО используется по умолчанию в случае применения данных по взаимодействиям для модификации простого сложения доз. Этот подход предусматривает применение бинарных взаимодействий для компонентов смеси для изменения ПО. Используемые факторы включают объем взаимодействия при малых дозах, токсичность каждого компонента по отношению к каждому другому компоненту, взвешенность доказательств данных по взаимодействиям и относительные пропорции компонентов в смеси.

Сложение реакций (отклика) используется по умолчанию в случае функциональной независимости химических компонентов. Этот подход применяется наиболее часто тогда, когда предполагаемое исследуемое воздействие отмечается при малых уровнях дозы для каждого химического компонента, даже когда оно с высокой степенью вероятности не наблюдается на данных уровнях при проведении эпидемиологических и токсикологических исследований. В этом случае риск для смеси получается аппроксимацией сумм отдельных низких рисков независимо действующих химических компонентов. Например, сложение реакций часто применяют для оценки риска смесей канцерогенных веществ. Сложение реакций отличается от сложения доз, поскольку оно не предполагает аналогичной кинетики или аналогичного режима действия, а также аналогичной формы кривых доза — реакция. Считается, что компоненты смеси являются функционально независимыми друг от друга при низких уровнях воздействия, поэтому риски можно суммировать. Поскольку сложение реакции не требует аналогичного режима действия по химическим веществам в смеси, риски можно объединять по химическим веществам, даже если у них различные типы конечных точек. В качестве примера можно привести комбинированный риск любого вида репродуктивной токсичности для набора химических веществ с различными режимами действия.

7 Оценка качества данных

На блок-схеме, представленной на рисунке Б.1 приложения Б, на первом этапе оценивают качество данных, заключающееся в их соответствии, полноте, количественном характере и определенности в трех областях: информации по воздействию, информации по влиянию на здоровье и информации по взаимодействиям. В таблице 2 представлена схема классификации для оценки качества и характера имеющихся данных по смесям. Рассмотрение факторов, представленных в таблице 1, можно использо-

вать в качестве руководства по работе с рисунком 1. Такая оценка может оказать помощь при принятии решения по количественному определению риска (первый этап на рисунке Б.1 приложения Б) и может быть включена в обсуждение качества оценки риска в целом. Как правило, оценка «удовлетворительно» необходима при количественной оценке риска. Оценка «хорошо» по каждому виду информации свидетельствует о качестве данных как отвечающем требованиям для проведения количественной оценки, о наличии хороших данных по аспектам воздействия и токсичности рассматриваемой смеси. Затем, следуя блок-схеме на рисунке Б.1, переходят к проведению оценки риска непосредственно для рассматриваемой смеси посредством расчета, например, такой величины токсичности для смеси, как эталонная доза (ЭД) или фактор наклона. Оценка «неудовлетворительно» для одной и более из вышеуказанных категорий приведет, по всей вероятности, к принятию решения о несоответствии качества данных. В этом случае в соответствии с блок-схемой на рисунке 1 необходимо проведение качественной оценки риска. При оценке «удовлетворительно» специалист по оценке рисков сделает вывод о соответствии качества данных для оценки воздействия и токсичности компонентов смеси и, кроме того, о целесообразности применения имеющихся данных по взаимодействиям в процессе проведения оценки. В этом случае блок-схема на рисунке Б.1 указывает на целесообразность применения основанного на взаимодействии ПО. В этом случае принимают решение, в какой точке оценки риска обоснованность вследствие плохого качества данных подвергается сомнению до такой степени, что возникает необходимость в проведении только качественной оценки.

Таблица 2 — Схема классификации качества имеющихся данных по смесям

Оценка	Качественная оценка информации
Информация по воздействию	
Хорошо	Мониторинг только информации или в комбинации с информацией по моделированию достаточен для точной характеризации воздействия смеси или ее составляющих на человека. Информации по моделированию достаточно для разумной характеризации воздействия смеси или ее составляющих компонентов на человека
Удовлетворительно	Оценки воздействия по некоторым составляющим отсутствуют, являются неопределенными или изменяющимися. Предполагается, что такое ограничение не окажет, по всей вероятности, значительного воздействия на оценку риска. Не все составляющие смеси были идентифицированы или уровни воздействия являются очень неопределенными или изменяющимися. Информации по воздействиям на здоровье человека или состояние окружающей среды недостаточно для оценки воздействия этого ограничения на оценку риска
Неудовлетворительно	Имеющейся информации по воздействиям недостаточно для проведении оценки риска
Информация по уровню воздействия на здоровье человека	
Хорошо	Полные данные по воздействиям на здоровье человека есть, и требуется проведение относительно незначительной экстраполяции. Полные данные по воздействиям на здоровье человека есть, однако широкая экстраполяция необходима для маршрутизации или продолжительности воздействия или определения различных его видов. Такие экстраполяции подкрепляются соображениями фармокинетики, эмпирическими наблюдениями или другой соответствующей информацией
Удовлетворительно	Полные данные по воздействиям на здоровье человека есть, и требуется широкая экстраполяция для маршрутизации и продолжительности воздействия или определения различных видов. Такие экстраполяции не подкрепляются непосредственно имеющейся информацией. Отдельные важные данные по уровню воздействия на здоровье человека отсутствуют, и широкие экстраполяции необходимы для маршрутизации и продолжительности воздействия или определения различных видов воздействий
Неудовлетворительно	Отсутствие информации по воздействиям смеси и ее составляющих на здоровье человека препятствует проведению количественной оценки рисков
Информация по взаимодействию	
Хорошо	Оценка основывается на токсикологических данных по смеси, вызывающей опасение. Оценка основывается на данных по достаточно аналогичной смеси

Окончание таблицы 2

Оценка	Качественная оценка информации
Удовлетворительно	Количественные взаимодействия всех составляющих хорошо охарактеризованы. Предположение аддитивности обосновано характером уровней воздействия на здоровье человека и количеством соединений компонентов смеси
Неудовлетворительно	Информация по взаимодействиям не отвечает установленным требованиям, предположение аддитивности нельзя обосновать и количественная оценка риска не может быть проведена

7.1 Качество информации по воздействию

В идеальном случае информация по воздействию включает все данные, которые необходимы для характеризации воздействия рассматриваемой смеси на человека от момента выброса в окружающую среду до момента поглощения человеком. Ниже приведены некоторые требующие пояснения аспекты, необходимые для количественного определения воздействия химических смесей.

1 Концентрация рассматриваемой химической смеси в среде в точке контакта с человеком.

2 Факт, что продолжительность и периодичность воздействия должны определяться на основе постоянно проводимых измерений или проверенных (на основе валидации) моделей изменения состояния окружающей среды, воздействию которой подвергается человек, а также типовых данных по деятельности людей. Концентрации в средах необходимо определять в точках воздействия на человека. Если данные по воздействию на человека ограничены, необходимо рассматривать уровень представления данных о химическом составе окружающей среды в пространстве и во времени.

3 Методы аналитической химии

Необходимо рассматривать точность и надежность методов измерения и определять, идентифицированы ли все компоненты смеси (имеются ли неидентифицированные составляющие смеси). Также необходимо определить, идентифицированы ли основные (ключевые) реакции окружающей среды и измерены ли скорости реакции (например, период полураспада в окружающей среде), которые управляют изменением состояния смеси. Если компоненты смеси в окружающей среде не были обнаружены с применением аналитического метода, необходимо описать, были ли они включены в проведение оценки и как (например, предполагалось, что компоненты присутствуют на уровне половины предела обнаружения).

4 Поглощение из окружающей среды

Нужно проверить биологическую ценность (биоразнообразие) смеси для среды и маршрут воздействия. В идеале комплект данных формируется в результате эффективно проведенных исследований, определяющих всю смесь или все компоненты в соответствующих средах и в течение рассматриваемого периода. Мера воздействия на человека измеряется или моделируется на основе типовых образцов человеческой деятельности. К сожалению, полный комплект данных редко имеется в наличии. Поэтому необходимо идентифицировать и, возможно, количественно оценить существующую неопределенность, являющуюся следствием несовершенства аналитических методов, экстраполяции между концентрациями в точках измерения и точках воздействия на человека, не полностью понимаемые реакции преобразования в смеси в окружающей среде и биологическую ценность. Каждую из этих неопределенностей в оценке риска следует обсуждать и учитывать при окончательной характеризации риска.

7.2 Качество информации по воздействиям на здоровье человека

Информация по уровню воздействия на здоровье включает идентификацию рисков и данных доза — реакция в сложной смеси, аналогичной смеси или составляющих смеси. Наиболее эффективными данными будут данные по эпидемиологическим или клиническим воздействиям на человека, полученные непосредственно на сложной смеси, при которой уровень воздействия на здоровье связан с воздействием смеси, и отношение доза — реакция может быть установлено для представляющего интерес маршрута воздействия. К сожалению, такая непосредственная информация высокого качества имеется в наличии нечасто, поэтому оценщики прибегают к одной экстраполяции или более. Примеры подобных экстраполяций включают применение данных по животным для прогнозирования потенциальных воздействий на здоровье человека, данных по ингаляции для прогнозирования рисков, возникающих при оральном воздействии, данных по компонентам для оценки рисков, вызываемых сложной смесью, и данных по краткосрочным клиническим исследованиям здоровья человека или животных для

прогнозирования рисков для здоровья человека в результате необратимых воздействий. Каждая такая экстраполяция вносит неопределенность в оценку риска, что должно стать предметом обсуждения и учитываться при окончательной характеризации риска.

На рисунке 2 представлена схема влияния дозы и воздействия для орального маршрута проникновения химических веществ.

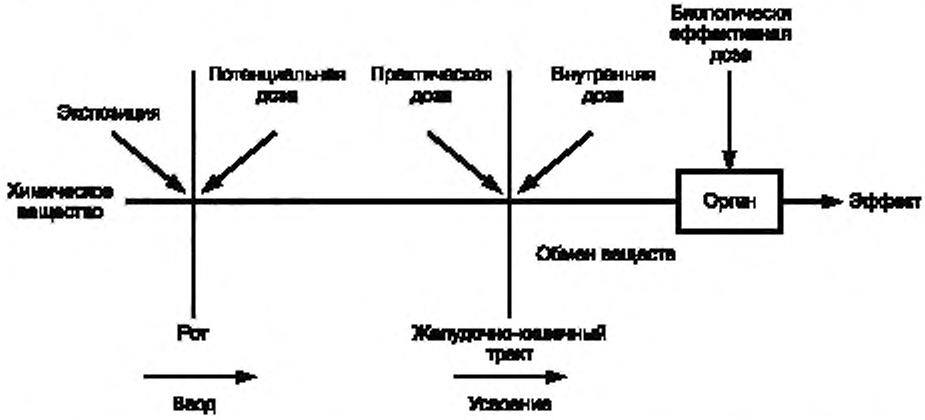

Рисунок 2 — Схема влияния дозы и экспозиции для орального маршрута воздействия химического вещества

7.3 Качество информации по взаимодействиям

Информация по взаимодействиям включает любые данные, указывающие на то, что токсикологическое действие сложной смеси больше или меньше того, что могло ожидаться в результате воздействия комбинации отдельных компонентов смеси. Следовательно, информация по воздействиям на людей или животных непосредственно в результате применения целой смеси однозначно обеспечивает получение данных по взаимодействиям для их применения при оценке рисков. Однако поскольку такие данные имеются в наличии редко, специалист по оценке рисков должен, как правило, полагаться на информацию по компонентам, значительная часть которой представлена лабораторными данными по токсичности в бинарных комбинациях химических веществ. Качество данных по взаимодействиям, будь то данные по сложной смеси, достаточно аналогичной смеси или простым комбинациям компонентов, может определяться в соответствии с надежностью доказательств по трем критериям. Во-первых, предусматривается необходимость наличия соответствующих данных по токсичности, которые представляют информацию не только по данным доза — реакция, но также и по механизму действия смеси. Во-вторых, предусматривается необходимость наличия данных по взаимодействиям, касающимся такого же аналогичного маршрута воздействия, что и у рассматриваемой смеси. Кроме того, при оценке данных по нескольким различным многокомпонентным смесям такие данные должны быть получены в результате проведения сравнительных исследований с применением аналогичных видов, аналогичных конечных точек, аналогичных лабораторных условий или продолжительности сравнительного исследования. И наконец, данные по взаимодействиям, полученные в результате наблюдения и приемлемые для целей проведения оценки рисков, должны быть токсикологически значительными (т. е. должны демонстрировать конкретные неблагоприятные воздействия). Надежность доказательств по каждому из этих критериев должна стать предметом обсуждения и учитываться при окончательной характеризации риска.

8 Оценка воздействия химической смеси

8.1 Последствия для состояния окружающей среды и процессы переноса

Состав и количество смеси химических веществ могут изменяться после выброса в окружающую среду. Последствия подобных действий можно концептуально представить как комбинацию трех взаимосвязанных составляющих:

- перенос через отдельный участок (например, атмосферная дисперсия);
- перемещение между участками окружающей среды (т. е. распределение);

- преобразование, обусловленное биологическими, химическими или физическими процессами (например, выветривание).

Даже если процессы, происходящие в рамках этих трех составляющих, не являются уникальными для химических смесей, необходимо оценить изменения по количеству и составу, которые могут произойти с рассматриваемой химической смесью в окружающей среде (в частности, в отношении временного периода от выброса до воздействия), и какое влияние это окажет на воздействие и токсичность.

Это особенно важно при рассмотрении соответствия или надежности аналитического измерения количества или состава химической смеси. Необходимо учитывать возможные изменения в смеси между временем проведения измерения и временем, в течение которого ожидаются воздействия. Эти изменения, обусловленные состоянием окружающей среды, также важны при проведении сравнения в виде оценки реакции дозы, проявляемой достаточно аналогичной целой смесью (например, сравнение показателя доза — реакция коммерческой смеси, которая была токсикологически протестирована, по отношению к смеси, присутствующей в окружающей среде), и компонентами смеси. Здравый смысл подсказывает, что достаточная аналогичность включает предположение о том, что токсикологические последствия воздействия двух смесей (т. е. рассматриваемой смеси и смеси, по которой имеются данные) будут идентичны или по крайней мере неотличимы одна от другой. На практике требуется наличие некоторой степени химической аналогичности или по крайней мере понимания того, как химические отличия между смесями влияют на токсикологическую активность.

В результате знания процесса, который вызывает воздействие смеси, или наличия информации по первоначальным химическим веществам смеси в рамках геохимических и биохимических процессов оценка риска может быть модифицирована.

Необходимо также обратить внимание на стойкость смеси в окружающей среде, а также на изменчивость состава смеси во времени или от различных источников выбросов.

8.1.1 Перенос через участок окружающей среды

Перенос химической смеси воздушными потоками через почвенные и водные участки окружающей среды зависит от физических и химических свойств отдельных компонентов или уникальных свойств химической смеси и окружающей среды. Можно привести много примеров, подтверждающих изменения в составе или количестве химической смеси. Так, изменения в количествах и концентрациях побочных химических дезинфицирующих продуктов (происходящих со временем в химически дезинфицированной питьевой воде) в течение переноса через систему распределения питьевой воды являются примером изменений, которые могут произойти со смесью в процессе переноса через участок окружающей среды.

8.1.2 Перемещение между участками окружающей среды

Все компоненты химической смеси могут перемещаться между участками окружающей среды с разной интенсивностью. После выброса в окружающую среду смесь химических веществ может быть разделена на части на основе физических и (или) химических свойств каждого компонента смеси и условий микроокружения для этих компонентов во время разделения.

Селективное движение компонентов может происходить в первую очередь в процессе переноса между землей, воздухом или водой. Например, испарение из участка на поверхности земли в атмосферный участок будет важно в первую очередь для более быстро испаряющихся соединений в смеси. Интенсивность испарения соединения на поверхности земли может ослабляться, если данное соединение также способно активно абсорбироваться частицами земли. Соединения, которые сильно абсорбируются землей, могут также подниматься в воздух вместе с пылью или перемещаться в водные среды с помощью сточных вод. Соединения, которые не абсорбируются землей, могут быстро просачиваться через грунт в системы наземных вод, если такие процессы, как улетучивание (испарение) и биодеградация, не происходят достаточно быстро. Более быстро испаряющиеся компоненты химической смеси в земле могут испаряться в течение нескольких лет. Оценка риска, основывающаяся только на первоначальном составе смеси, может в этом случае привести к переоценке долгосрочного риска, если изначально в качестве токсических веществ выбраны летучие (испаряющиеся) химические вещества.

8.1.3 Преобразование химической смеси или отдельного соединения продукта распада

В окружающей среде химические смеси могут возникать или изменяться в результате преобразования. Если различные соединения восприимчивы к распаду в результате фотолиза, гидролиза или биодеградации (как аэробной, так и анаэробной), возможны изменения профиля первоначальных соединений в смеси и изменения в количестве имеющейся смеси. На процессы изменения характеристики смеси может влиять точка выброса смеси. Реакции преобразования, которые могут дифференциально влиять на компоненты смеси в воздухе, почве или воде, представлены далее.

Атмосфера. Соединения могут преобразовываться посредством прямого фотолиза, если соединение способно абсорбировать свет видимого участка спектра и (или) посредством реакции с фотохимическими радикалами гидроксила, нитрата и озона, образуемыми фотохимическим путем. Предполагается, что реакция с радикалами гидроксила является основным процессом распада в тропосфере для большинства молекул и интенсивность этой реакции зависит в первую очередь от химической структуры. Предполагается, что ненасыщенные соединения также интенсивно реагируют с радикалами нитрата и озона.

Почва. Соединения могут преобразовываться посредством аэробной и анаэробной биодеградации на поверхности почвы. Аэробная биодеградация управляется концентрациями кислорода и питательными веществами; соединения, восприимчивые к анаэробной биодеградации, могут преобразовываться в анаэробные микроучастки, которые можно обнаружить в слое почвы или в затопленной почве.

Вода. Восприимчивые соединения могут преобразовываться посредством гидролиза (например, особенно восприимчивыми являются такие структуры, как амиды, галоидные алкилы, соли карбаминовой кислоты и сложные эфиры фосфористой кислоты), прямого фотолиза на поверхности воды и аэробной биодеградации.

8.2 Важность последовательности воздействия для многокомпонентных химических веществ

Порядок, в котором происходят химические воздействия, и время между воздействиями (экспозициями) различных химических реагентов могут оказывать влияние на природу реакции на химическую атаку. Например, последовательность или схема воздействия является важным для соединений, определенных в качестве инициаторов, и соединений, определенных в качестве промоторов канцерогенности. Можно с уверенностью предположить, что воздействие на отдельные соединения приводит в результате к необратимому изменению в пораженных клетках и потомстве (клетка считается инициированной). Когда после первоначального воздействия следуют повторяемые дозы следующего химического реагента (т. е. промотора), возникают опухоли. В отсутствие инициатора или промотора или если порядок изменен, опухоли не возникают.

8.3 Маршруты воздействия

При оценках риска в условиях окружающей среды, как правило, рассматривают три маршрута воздействия на человека: оральный, кожный и ингаляционный. Отличия в свойствах клеток, образующих поверхности желудочно-кишечного тракта, кожи, воздушных проводящих путей и легких, могут в результате проявлять различные картины поглощения компонентов химической смеси в зависимости от маршрута воздействия. Кроме того, химические вещества в смеси могут разделяться и по-разному контактировать со средами, вызывая таким образом различные потенциальные маршруты воздействия. При оценке риска химических смесей часто проблема заключается в том, как и когда объединять маршруты. Методы перехода от ингаляционного маршрута к оральному в установившихся условиях еще не достаточно разработаны. До разработки такой методологии характеризация ингаляционного и орального риска должна проводиться отдельно.

Многомаршрутные воздействия могут быть объединены двумя различными способами: суммированием абсорбированных ежедневных доз или суммированием (внешних) оральных эквивалентных ежедневных доз. Оба подхода требуют оценки фракций оральной абсорбции, однако в настоящем стандарте рассмотрен последний, поскольку он проще сравнения значений токсичности, основанных на поглощении.

Влияние при равных дозах на различные по токсикологической эффективности оральные и кожные воздействия может определяться различными факторами. Наиболее очевидными являются факторы, относящиеся к различиям в интенсивности абсорбции между двумя маршрутами. Другими потенциальными факторами влияния являются различная восприимчивость участков абсорбции к отрицательному воздействию и различия в токсикокинетике (например, распределение, метаболизм, удаление) между маршрутами воздействия. В идеале преобразование от кожной к эквивалентной оральной дозе будет основываться на экспериментально полученных значениях, характеризующих связь между дозами, которые вызывают конкретную токсичность для каждого из разных маршрутов. Однако на практике такое преобразование, как правило, основано на факторах абсорбции вследствие общего отсутствия соответствующих необходимых данных.

8.4 Краткий обзор оценки воздействия

Приведем краткий обзор нескольких важных понятий, относящихся к оценке воздействия химической смеси. После выброса химической смеси в окружающую среду ее концентрация и состав могут изменяться посредством разделения на абиотические и биотические компоненты и через преобразования на уровне окружающей и биотической среды. Разделение и различные видоизменения компонентов смеси могут влиять на маршруты воздействия. В идеале воздействия химической смеси через различные маршруты можно интегрировать посредством данных измерения или с помощью валидированной, основанной на физиологии, фармокинетической модели; в это время методы продолжают по-прежнему эволюционировать, в частности, в направлении объединения ингаляционных и оральных воздействий. Последовательность воздействий различных химических реагентов имеет однозначно важное значение для отдельных реакций.

9 Использование данных по химическим смесям

Когда это возможно, предпочтительным подходом к оценке риска для здоровья от химических смесей является проведение оценки с использованием данных по воздействию на здоровье и подверженности для целой смеси. Такие данные включают исследования эпидемиологических, клинических или производственных воздействий на человека; исследования воздействия сложной смеси на животных или данные по результатам, полученным в ходе лабораторных исследований сложных смесей. На рисунке 1 показано, что данные по целым смесям могут затем разделяться на подкомплекты данных непосредственно по рассматриваемой смеси, данные по достаточно аналогичным смесям или данные по группе аналогичных смесей. Настоящий стандарт рассматривает подобные ситуации и предлагает некоторые примеры методов оценки риска для здоровья человека при использовании целых смесей.

9.1 Данные по рассматриваемым смесям

Данные по воздействию и токсичности непосредственно по рассматриваемой смеси с большей вероятностью имеются для очень сложных смесей, таких, как выбросы коксовальных печей, которые генерируются в больших количествах и ассоциируются с причинением вреда здоровью. Оценка такой смеси требует научного обоснования стабильности смеси в окружающей среде и увязки наблюдаемого воздействия на здоровье человека с воздействием (экспозицией) смеси. Данные по токсичности, полученные из концентратов или экстрактов первоначальной исследуемой смеси, могут оказаться непредставительными для предсказания токсичного влияния на человека первоначальной смеси. Такие данные более эффективно рассматриваются с использованием процедур, разработанных для токсикологически аналогичных смесей.

9.1.1 Информационный лист пользователя: ЭД/К или фактор наклона для рассматриваемой смеси

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения наличия данных по рассматриваемой смеси. Затем применяют процедуру для оценки фактора наклона[2)] для раковой болезни или показателя «эталонная доза/концентрация» (ЭД/К), как предусмотрено следующим информационным листом пользователя (таблица 3).

[2)] Фактор наклона (SF) представляет коэффициент, связывающий значение риска (Risk) с параметрами воздействия химических веществ на организм человека возраста «*i*»

$$\text{Risk}_i = C\,((IR_i\,EF_i\,ED_i)/(BW_i\,AT))\,SF\,ADAF_i,$$

где C — концентрация химического вещества в загрязненной окружающей среде (почке или воде), воздействию которого подвергается человек, мг/кг для почвы и мг/л для воды;

IR_i — скорость поглощения (потребления) загрязненной среды для возраста i, мг/день для почвы и л/день для воды;

BW_i — вес тела подвергающегося воздействию человека возраста i;

EF_i — частота воздействия для возраста i (дней/год), определяющая, как часто человек подвергается воздействию окружающей загрязненной среды для обычного года;

ED_i — продолжительность воздействия для возраста i (год), описывающая, как долго подвергается человек воздействию окружающей среды;

AT — среднее число дней, для которого вычисляется средняя доза. Например, при оценке риска заболевания раковой болезнью это время, как правило, принимается равным 70 годам (70 лет · 365 дней в году);

SF — фактор наклона, (мг/кг-день)$^{-1}$;

$ADAF_i$ — зависящий от возраста фактор соответствия для возраста i (безразмерный).

Таблица 3

Подход	ЭД/К или фактор наклона для достаточно аналогичной смеси
Вид оценки	Значение токсичности (доза — реакция)
Требования к данным	Для рассматриваемой смеси имеются в наличии данные по токсичности. В качестве примеров таких данных можно привести эпидемиологические данные в отношении производственной организационной среды, данные клинических исследований по воздействиям на человека или данные по сложной смеси на примере данных по токсикологии животных
Стратегия метода	Оценка величины токсичности (доза — реакция) непосредственно на основании данных по рассматриваемой сложной смеси с использованием процедур, аналогичных процедурам, применяемым для единичных химических веществ
Легкость применения	Расчеты являются простыми
Предположения	Данные редко имеются в наличии
Неопределенности	Необходимы обоснования химического состава смеси; определяется токсикологическая приемлемость лабораторных данных для смеси в окружающей среде

9.2 Данные, имеющиеся в наличии по достаточно аналогичной смеси

Если данных по рассматриваемой смеси нет, оценка риска может основываться на данных по достаточно аналогичной смеси. Смесь является достаточно аналогичной для рассматриваемой смеси, когда ее компоненты не слишком различаются и находятся в аналогичных пропорциях к рассматриваемой смеси. Кроме того, если есть информация по различиям в характере окружающей среды, поглощению, фармокинетике, биоаналичию и токсикологическим воздействиям по той или иной смеси или ее компонентам, это необходимо рассмотреть в определении достаточной аналогичности. При наличии таких данных необходимо попытаться определить наличие существенных и систематических различий между химическими смесями. Если существенные различия не найдены, оценка риска может быть проведена с использованием данных по достаточно аналогичной смеси как заменителя рассматриваемой смеси.

9.2.1 Информационный лист пользователя: ЭД/К или фактор наклона для достаточно аналогичной смеси

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения наличия данных по смеси, которая является достаточно аналогичной для рассматриваемой смеси. Затем применяют процедуру оценки фактора наклона для раковой болезни или показателя «эталонная доза/концентрация» (ЭД/К), как предусмотрено следующим информационным листом пользователя (таблица 4).

Таблица 4

Подход	ЭД/К или фактор наклона для достаточно аналогичной смеси
Тип оценки	Величина токсичности (доза — реакция)
Требования к данным	Для смеси присутствуют данные по токсичности, которые определяются как достаточно аналогичные для рассматриваемой смеси в окружающей среде. Данных для рассматриваемой смеси нет. В качестве примеров таких данных можно привести эпидемиологические данные для производственной среды, данные клинических исследований по воздействиям на человека или данные по токсикологии животных в условиях сложной смеси
Стратегия метода	Оценка величины токсичности (доза — реакция) с применением данных по достаточно аналогичной смеси как заменителя данных по рассматриваемой смеси с применением процедур, аналогичных процедурам, применяемым для единичных химических веществ
Легкость применения	Расчеты являются простыми
Предположения	Состав достаточно аналогичной смеси функционально аналогичен составу смеси в окружающей среде. Результаты испытаний являются адекватными для объяснения всех чувствительных конечных точек. Аналогичность смесей должна определяться и поддерживаться

Окончание таблицы 4

Подход	ЭД/К или фактор наклона для достаточно аналогичной смеси
Ограничения	Наличие данных ограничено
Неопределенности	Необходимы научные обоснования достаточной аналогичности, химического состава и стабильности обеих смесей; определяется токсикологическая приемлемость лабораторных данных для смеси в окружающей среде

9.3 Данные, имеющиеся в наличии по группе аналогичных смесей

В некоторых случаях имеются данные по группе аналогичных смесей, которые известны как получаемые в результате одного и того же коммерческого процесса или источников выбросов, однако они несколько отличаются по своему составу в зависимости от таких факторов, как время с момента выброса, изменение окружающей среды или географическое местоположение источников выброса. В этом случае данные имеются по нескольким смесям, включающим аналогичные компоненты с несколько различными условиями воздействия, что покрывает вероятный диапазон композиционной изменчивости. Следовательно, специалисты по оценке рисков могут применять данные по токсичности и воздействию, которые имеются в наличии по группе аналогичных смесей, и экстраполировать эти данные для проведения оценки риска с менее изученными или измененными окружающей средой смесями, принадлежащими к данной аналогичной группе.

9.3.1 Информационный лист пользователя: Сравнительная активность (способность)

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения принадлежности данных к группе аналогичных смесей. Затем используют процедуру применения подхода сравнительной активности (способности) для оценки фактора наклона для раковой болезни, как предусмотрено в следующем информационном листе пользователя (таблица 5).

Таблица 5

Подход	Оценка типа сравнительной активности (способности)
Тип оценки	Значения токсичности (доза — реакция) для раковой болезни, генетическая токсичность
Требования к данным	Метод требует наличия краткосрочных данных по нескольким аналогичным смесям, включая рассматриваемую смесь, и, по крайней мере, одну точку данных из *in vivo* — исследования затяжной болезни по одной из этих смесей. В качестве примеров таких данных можно привести мутагенные пробы *in vitro* и хронические биопробы грызуна
Стратегия метода	Оценка величины доза — реакция с применением данных по аналогичным смесям и аналогичным пробам для экстраполяции до величины для рассматриваемой смеси
Легкость применения	Расчеты включают определенное статистическое моделирование и токсикологическое обоснование. Метод требует интенсивного применения данных по краткосрочным пробам
Предположения	Предполагается, что изменение аналогичных смесей по пробам аналогично по одним и тем же смесям. Результаты испытаний адекватны для объяснения всех чувствительных конечных точек. Аналогичность смесей должна определяться и поддерживаться
Ограничения	Наличие данных ограничено
Неопределенности	Необходимы научные обоснования достаточной аналогичности, химического состава и токсикологической активности смесей

9.3.2 Информационный лист пользователя: Оценка непосредственно на географическом участке

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения наличия данных по группе аналогичных смесей. Затем используют процедуру оценки риска в результате воздействия на смесь посредством применения оценки непосредственно на географическом участке, как предусмотрено следующим информационным листом пользователя (таблица 6).

Таблица 6

Подход	Оценка непосредственно на географическом участке
Тип оценки	Характеризация риска по любой токсической конечной точке
Требования к данным	Метод требует наличия данных по токсичности и воздействию по компонентам смеси
Стратегия метода	Данные по токсичности коммерческой смеси применяются для оценки предела величин токсичности, которые затем корректируются с учетом изменений состава смеси из-за факторов окружающей среды для проведения оценки риска по всей смеси
Легкость применения	Сложно для применения. Требуется много данных
Предположения	Пользователь должен сделать предположения по исходу и переносу групп химических веществ
Ограничения	Некоторые данные ограничены аналогичностью. Ограничение до специфических условий. Ограничение по качеству данных
Неопределенности	Необходимо научное обоснованные данных по воздействию

10 Данные по компонентам смеси

Если есть данные по идентичной смеси, оценка риска может основываться на токсичных или канцерогенных компонентах смеси. При наличии количественной информации по токсикологическому взаимодействию, даже если только по химическим парам, она должна включаться в основанный на компонентах подход. При отсутствии соответствующей информации по взаимодействиям рекомендуется применять модели, предусматривающие сложение доз или реакций. Первостепенным критерием выбора между сложением доз и сложением реакций является токсикологическая аналогичность химических веществ в смеси. Такое решение должно основываться на информации о происходящих токсикологических и физиологических процессах, единичных химических связях доза — реакция и типе имеющихся данных по реакции. Оценка риска с применением данных по компонентам должна начинаться с концепции, наиболее приемлемой для химических веществ в смеси.

10.1 Токсикологическое подобие и дополнение дозы

В наиболее простом виде химические вещества можно рассматривать в контексте сложения доз, если каждое химическое вещество представлять как концентрацию или разбавление каждого другого химического вещества в смеси. Предполагается, что химические вещества ведут себя аналогично с точки зрения первичных физиологических процессов (поглощение, метаболизм, распределение, удаление), а также токсикологических процессов. Математическое описание сложения доз требует постоянной пропорциональности между эффективностью двух химических веществ. В настоящем стандарте рекомендуются три метода, основанные на дополнении дозы: показатель опасности (ПО), метод фактора относительной активности (RPF) и метод фактора эквивалентности токсичности. Последний определяется как специальный случай метода RPF. Они различаются по объему необходимых знаний о механизме токсичности и степени предположения токсикологической аналогичности. При применении каждого метода уровни воздействия добавляются после умножения на масштабный коэффициент, который отвечает за различия в токсикологической активности.

10.1.1 Информационный лист пользователя: Показатель опасности

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения наличия данных по компонентам рассматриваемой смеси и доказательств, подтверждающих токсикологическую аналогичность компонентов. Затем применяют процедуру оценки показателя опасности в результате воздействия смеси, как предусмотрено следующим информационным листом пользователя (таблица 7).

Таблица 7

Подход	Показатель опасности
Тип оценки	Характеризация риска по любой токсической конечной точке
Требования к данным	Метод требует наличия данных по токсичности и воздействию на компоненты смеси. Необходимы такие же хорошие данные по значениям доза — реакция

Окончание таблицы 7

Подход	Показатель опасности
Стратегия метода	Концентрация воздействия отдельного компонента определяется мерой относительной активности (как правило, разделением эталонной дозы) концентрации для компонентов с аналогичным механизмом воздействия. Для получения показателя риска в результате воздействия рассматриваемой смеси добавляются концентрации с определенным масштабным коэффициентом
Легкость применения	Расчеты являются простыми
Предположения	Применяется сложение дозы, сопровождаемое предположением того, что режим действия и сформированные дозы — реакции по компонентам будут такими же и аналогичными. Предположение общего режима действия может быть реализовано посредством заменителя одного и того же органа-мишени
Ограничения	Данные по воздействиям должны подтверждать относительно низкие уровни (приближающиеся к уровням неотрицательного воздействия), на которых воздействия не ожидаются. Значения по компонентам изменяются в рамках своих неопределенностей, поэтому могут быть приемлемы другие измерения активности
Неопределенности	Аналогичность механизма действия. Точность данных по воздействиям

10.1.2 Информационный лист пользователя: Факторы относительной активности

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения наличия данных по компонентам смеси и доказательств, подтверждающих токсикологическую аналогичность компонентов. Затем применяют процедуру оценки риска в результате воздействия на смесь посредством применения факторов относительной активности, как предусмотрено следующим информационным листом (таблица 8).

Таблица 8

Подход	Факторы относительной активности
Тип оценки	Оценка дозы — реакции по любой токсической конечной точке
Требования к данным	Метод требует наличия данных по токсичности и воздействию по компонентам смеси. Данных по токсичности отдельных компонентов нет
Стратегия метода	Воздействующие концентрации компонента относительно активности образцового химического вещества (как правило, наиболее изученного компонента) определяются путем достижения консенсуса на заседании экспертной группы. Добавляют масштабируемые концентрации. Кривую доза — реакция для эталонного химического вещества применяют для оценки реакции совокупности масштабируемых концентраций
Легкость применения	Сложность в применении. Необходимо определенное статистическое моделирование и обоснование факторов относительной активности
Предположения	Основаны на сложении доз, которое сопровождается предположением о подобии режима действия и сформированных кривых доза — реакция для компонентов. Предположение общего режима действия может быть реализовано посредством заменителя токсикологического подобия (конечная точка, маршрут, продолжительность)
Ограничения	Данные по качеству и аналогичности ограничены. Может не быть данных по всем маршрутам воздействия, представляющего интерес. Аналогичный режим действия по компонентам может быть неизвестен
Неопределенности	Обоснование факторов относительной активности. Аналогичность токсикологического действия. Данные по некоторым компонентам отсутствуют

10.2 Независимость и сложение реакций

Сложение реакций может применяться, когда компоненты действуют на различные системы и производят воздействия, не влияющие друг на друга. В условиях сложения реакций предполагают, что химические вещества в смеси будут вести себя независимо, поэтому реакция организма на первое

химическое вещество не зависит от присутствия второго химического вещества. Математически сложение реакций можно описать статистическим законом независимых событий, когда реакция измеряется в процентном выражении количества животных, подвергшихся воздействию, или численности отреагировавшего (ответившего) населения. Сложение реакций представляется особенно важным, когда считается, что воздействия, вызывающие беспокойство, находятся на низких дозовых уровнях для каждого компонента химического вещества даже при высокой степени вероятности того, что воздействия могут быть наблюдаемы на таких же низких уровнях в окружающей среде. При наличии данных по взаимодействию относительно любого компонента в смеси специалист по оценке рисков может провести качественную оценку вероятного воздействия этих данных на результат оценки риска смеси в условиях сложения реакций.

10.2.1 Информационный лист пользователя: Сложение реакций

При применении настоящего стандарта используют рисунок 1 для определения наличия данных по компонентам рассматриваемой смеси и доказательств, подтверждающих токсикологическое подобие действия. Затем применяют процедуру оценки риска в результате воздействия на смесь посредством сложения реакции, как предусмотрено следующим информационным листом (таблица 9).

Таблица 9

Подход	Сложение реакций
Тип оценки	Характеризация риска по любой токсической конечной точке
Требования к данным	Метод требует наличия данных по токсичности (измеренных в процентах ответивших) и данных по воздействиям для компонентов смеси. Необходимы хорошие данные доза — реакция
Стратегия метода	Риск воздействия оценивается по каждому компоненту с применением кривой дозы — реакции. Риски по компонентам независимо складываются для получения оценки риска по всей смеси для специфического воздействия
Легкость применения	Расчеты являются простыми
Предположения	Предполагается токсикологическая независимость действия. Предполагается, что взаимодействия не являются существенными при низких воздействиях
Ограничения	Ограничение при концентрациях низкого уровня воздействия. Некоторая переоценка верхней границы смеси по риску при добавлении оценок верхней границы отдельных компонентов. Независимость действия носит ограничительный характер
Неопределенности	Независимость действия. Точность данных по воздействию. Отдельные оценки риска могут изменяться по качеству

10.3 Данные по взаимодействиям

Рабочее определение токсикологических взаимодействий обусловливается наличием данных, демонстрирующих значительные отклонения от прогноза «нет взаимодействия», т. е. реакция отличается от предполагаемой при наличии аддитивности (например, сложение доз, сложение реакций). Типы взаимодействий между компонентами смеси, которые могут влиять на токсикологическую реакцию всей смеси, включают химические, токсикохимические, токсикокинетические и токсикодинамические взаимодействия. Воздействие таких компонентов взаимодействий на токсикологическую реакцию может быть меньше аддитивного (например, противодействующим) или больше аддитивного (например, синергетическим). Метод на основе применения компонентов, включающий информацию по взаимодействиям, представляет собой индекс угроз (HI), основанный на взаимодействии.

10.3.1 Информационный лист пользователя: Показатель опасности на основе взаимодействия

Таблица 10

Подход	Показатель опасности на основе взаимодействия
Тип оценки	Характеризация риска по любой токсической конечной точке
Требования к данным	Метод требует наличия данных по токсичности и воздействию по компонентам смеси и данных по взаимодействиям по не менее чем одной паре компонентов

Окончание таблицы 10

Подход	Показатель опасности на основе взаимодействия
Стратегия метода	Концентрация воздействия компонентов определяется мерой относительной активности (как правило, разбавлением эталонной дозы/концентрации) для компонентов с аналогичным механизмом действия. Необходимы данные по бинарным взаимодействиям и масштабируемые изменения концентрации для получения показателя риска на основе взаимодействия для рассматриваемой смеси
Легкость применения	Сложность в применении
Предположения	Предполагается, что бинарные взаимодействия являются самыми важными. Предполагается, что величина взаимодействия не зависит от дозы, однако зависит от пропорций компонентов
Ограничения	Данные по взаимодействиям ограниченны. Величина взаимодействия нередко принимается по умолчанию вследствие отсутствия измерительных данных
Неопределенности	Применяемые бинарные взаимодействия представляют собой взаимодействия по всей смеси. Точность данных по воздействию. Точность данных, используемых по умолчанию, по величине взаимодействия

11 Перспективные направления

Помимо описанных выше методов и направлений исследований при оценке риска химических смесей возможно использование дополнительных перспективных научных направлений или области применения, которые приведены ниже.

11.1 Оценка воздействия

Применимы следующие данные, методы и модели:

- данные и модели по деградации в течение нескольких лет (например, содержание патогенных микроорганизмов в грунтовой воде, пестицидных смесей в почве);
- модели и данные по химическим и биологическим взаимодействиям, влияющим на перенос смеси;
- изменения смеси (химического состава, относительных пропорций) в результате повреждения оборудования (например, камер сгорания);
- процедуры искусственной деградации или выветривание сложных смесей;
- процедуры мониторинга смесей в условиях наличия высокотемпературных скоплений, управляемых различными химическими веществами;
- биомаркеры воздействия, характерные для единичных химических веществ или химических классов, и математические модели, соотносящие биомаркер с существующими или априори известными внешними уровнями воздействия и уровнями ткани и (или) токсичными воздействиями.

11.1.1 Биоматематические модели

Применимы следующие данные, методы и модели:

- модели, описывающие зависимость величины взаимодействия от общей дозы и фракций компонентов;
- модели, основанные на биологических принципах, определяющие относительные различия химических веществ с точки зрения фармокинетики и фармодинамики;
- модели, включающие старение, развитие и другие физиологические процессы, а также факторы;
- модели взаимодействий по схеме «инициация — продвижение», включающие фоновые воздействия на инициаторов или промоутеров.

11.1.2 Исследования человека

Применимы следующие данные, методы и модели:

- база данных по эпидемиологическим исследованиям с информацией по смесям о воздействии и реакциях;
- база данных по производственным исследованиям состояния здоровья с информацией по смесям о воздействии и реакциях;
- методы оценки величин взаимодействия в эпидемиологических исследованиях, относящихся к физиологическим мерам взаимодействия;

- информация по исходным данным воздействия, состояния здоровья и тех характеристик популяции, которые указывают на увеличение восприимчивости к токсическим химическим веществам, включая модели, определяющие количественное влияние характеристик популяции на токсикологию.

11.2 Токсикология

Применимы следующие данные, методы и модели:

- режимы и механизмы взаимодействия для канцерогенных веществ;
- данные, описывающие зависимость величины взаимодействия от общей дозы смеси и фракций компонентов;
- согласование посредством наблюдения за подопытными видами животных специфических токсических эффектов, режимов действия и взаимодействия, данных и методов подавления;
- данные и режимы воздействия для ингибирования (если одно химическое вещество является нетоксичным);
- данные и концепции по частным взаимодействиям с другими химическими веществами в воздушной среде;
- дополнительные примеры и методы оперативного тестирования токсичности целой смеси, особенно данных, демонстрирующих представительность в исследованиях *in vitro* для определения токсичности *in vivo*;
- связь между режимом токсического действия и режимом взаимодействия;
- концепции, механизмы или режимы действия либо данные по токсичности для объяснения математических моделей взаимодействия на основе пропорционального сложения реакции;
- исследования взаимодействия основных химических классов для установления классов эмпирического воздействия;
- испытательные процедуры, имитирующие реальные воздействия (например, изучение прерывающихся воздействий на лабораторных видах), соответствующие образцам производственного воздействия;
- биомаркеры токсичности, характерные для единичных (или смежных) токсических воздействий, и математические модели, связывающие биомаркер с фактическими измеряемыми токсическими конечными точками.

12 Метод сравнительной активности для всей смеси

Метод сравнительной активности является примером рассмотрения предположения о схожести (подобии, аналогичности) смесей при оценке риска. Данный метод предусматривает применение группы смесей с подобным (схожим) составом для оценки масштабного коэффициента, увязывающего токсическую активность двух различных наборов проб (образцов) с подобным токсическим действием. Рассматриваемая смесь может быть испытана на одном из наборов проб, а результирующая активность корректируется с помощью коэффициента масштабируемости для оценки активности воздействия на человека.

Метод сравнительной активности включает экстраполяцию по смесям и наборам проб, подвергаемым воздействиям. Он ограничивается набором различных проб и различных смесей, которые считаются с точки зрения токсикологического воздействия аналогичными.

Основное предположение заключается в том, что кривые доза — реакция для набора проб являются одинаковыми по форме, а связь между двумя смесями одинакова вне зависимости от используемых наборов проб. Это означает, что если экстраполируют кривую для набора проб 1 для получения кривой для набора проб 2 для смеси *X*, то такую же экстраполяцию будут использовать и для смеси *Y*. Также предполагают, что кривая для набора проб 1 для смеси *Y* имеет такую же форму, что и для смеси *X*.

Предполагают, что исследуемая начальная смесь может рассматриваться как член класса аналогичных смесей, основанных на одинаковой биологической активности или типе биологической активности, основанном на одинаковом химическом составе. Для применения этого метода необходимо проверить устойчивость отношения доза — реакция для класса рассматриваемых смесей и оценить допустимость постоянства коэффициента пропорциональности между пробами для всех смесей в аналогичном классе и для серии рассматриваемых биологических проб.

Основным в методе сравнительной активности является предположение о существовании простой линейной зависимости между активностями каждой пробы для группы аналогичных смесей. Сами пробы, однако, необязательно должны проявлять линейную зависимость доза — реакция. Рассмотрим это на примере канцерогенного воздействия. Смесь с нулевой активностью (т. е. неканцерогенная) должна иметь нулевую активность в каждой пробе, поэтому линейная зависимость по пробам должна пройти через исходную точку (0,0) для проб 1 и 2 и являться константой пропорциональности. Такая связь выбирается не из-за своей простоты, а потому что смеси, проявляющие аналогичную токсикологическую активность, могут служить в качестве заменителей друг друга. Активность таких смесей должна изменяться от одной пробы к другой аналогичным образом.

В общем случае такое предположение можно выразить следующим образом. Определим, что:

$\{X_i\}$ — группа аналогичных смесей m, где $i = 1, ..., m$;

$\{A_j\}$ — группа биологических данных n, где $j = 1, ..., n$.

Пусть P обозначает токсикологическую активность. В этом случае предположение о пропорциональности можно записать следующим образом:

$$PA_2(X_i) = kPA_i(X_i)$$

для любой X из группы аналогичных смесей, где k является константой пропорциональности, увязывающей активность двух проб. Пример для наличия только двух проб и двух смесей приведен на рисунке 3, где коэффициент k_{12} представляет константы пропорциональности между пробами A_1 и A_2, а коэффициент c_{12} представляет различие констант активностей между смесями X_1 и X_2.

Когда для установления необходимых взаимосвязей используют три набора проб или более, существует несколько таких констант пропорциональности. В общем случае для проб A_r и A_s (где r и s различны и находятся в диапазоне 1, ..., n) константа k представляется в виде

$$P_{A_r}(X_i) = k_{sr} P_{A_s}(X_i).$$

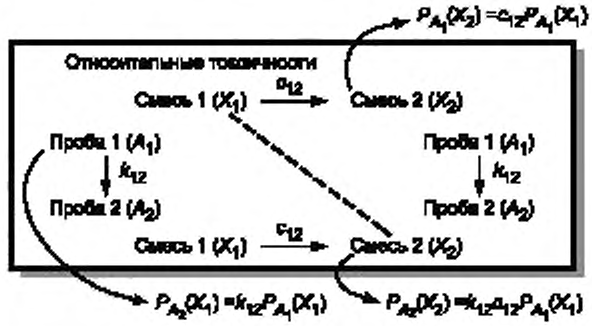

Рисунок 3 — Предположение пропорциональности для двух проб и двух смесей

Приложение А
(справочное)

Определения

Последовательная, ясная и однозначная терминология является крайне необходимой для рассмотрения методологии оценки риска смеси. В таблицах А.1 и А.2 приведены различия между многими терминами, используемыми для описания химических смесей и типов взаимодействий, которые могут возникнуть между химическими веществами. В таблице А.1 приведены определения химических смесей с учетом их специфических критериев, включая сложность смеси, идентичность биологической активности, химической структуры или состава смеси, источник смеси в окружающей среде, токсические конечные точки и т. д. В таблице А.2 приведены определения терминов, описывающих различные типы токсикологических взаимодействий, включая формы аддитивности, противодействия, синергизма и другие токсикологические явления. Таблицы А.1 и А.2 могут быть применены при оценке риска для классификации имеющейся токсичности и данных по воздействию выбора метода оценки риска химических смесей.

Таблица А.1 — Определения для химических смесей

Термины	Определения
Химическая смесь	Любая комбинация различных химических веществ, которые могут или не могут быть идентифицированы независимо от их источников и влиять на токсичность в целом. Химическая смесь может выражаться как «целая смесь» или «рассматриваемая проблемная смесь»
Компоненты	Единичные химические вещества, составляющие химическую смесь, которые могут дополнительно классифицироваться как систематические токсиканты, канцерогены или те и другие
Простая смесь	Смесь, содержащая две или более идентифицируемые компоненты, в достаточном количестве для адекватной характеризации токсичности смеси посредством токсичностей компонентов и взаимодействий между компонентами
Сложная смесь	Смесь, содержащая так много компонентов, что любая оценка ее токсичности, основанная на токсичности ее компонентов, является слишком неопределенной и неточной (содержащей большие погрешности), чтобы быть пригодной к применению. Химический состав может изменяться во времени или при различных условиях производства смеси. Составляющие сложной смеси могут образовываться одновременно как субпродукты из единичного источника или в результате процесса как коммерческий продукт, а также могут сосуществовать в процессе практического применения. Оценки риска сложных смесей предпочтительно основаны на данных по токсичности и воздействию сложной смеси. В качестве примера можно привести бензин
Аналогичные (подобные) компоненты	Единичные химические вещества, вызывающие одну и ту же биологическую активность или предполагающие вызвать тип биологической активности, основаны на химической структуре. Доказательство аналогичности могут включать кривые доза — реакция и аналогичный механизм действия или аналогичную конечную точку. Предполагается, что такие составляющие имеют сравниваемые характеристики переноса физиологических процессов и токсичности
Аналогичные (подобные) смеси	Смеси, которые являются несколько различными, однако предполагают наличие сравниваемых характеристик переноса физиологических процессов и токсичности. Такие смеси могут иметь одни и те же компоненты, но в различных пропорциях, или иметь большинство компонентов в одинаковых пропорциях только с некоторыми различиями (больше или меньше) компонентов. Аналогичные смеси вызывают одинаковую биологическую активность или предполагают вызов одинакового типа биологической активности в результате химического соединения. Аналогичные смеси действуют по одному и тому же механизму действия или влияют на одну и ту же токсическую конечную точку. В качестве примера можно привести дизельные выбросы из различных двигателей
Химические классы	Группы компонентов, которые являются аналогичными по химической структуре и биологической активности и которые нередко возникают в пробах окружающей среды, как правило, в результате образования одним и тем же промышленным процессом. Состав таких смесей подлежит контролю, чтобы смесь обрабатывалась как единичное химическое вещество. В качестве примера можно привести дибензодиоксины

Таблица А.2 — Понятия, используемые при оценке взаимодействий между химическими веществами, оказывающими токсикологический эффект

Понятие	Применение
Аддитивность Сложение	Используется в случае, если воздействие комбинации оценивается суммой уровней воздействия или воздействиями отдельных химических веществ. Термины «воздействие» и «сумма» должны быть точно и однозначно определены. Воздействие может касаться измеренной реакции или случая отрицательного воздействия на животных. Сумма может быть взвешенной суммой (см. «сложение доз») или условной суммой (см. «сложение реакций»)
Антагонизм	Используется в случае, если воздействие комбинации меньше, чем предполагаемое токсическими воздействиями компонентов. Антагонизм должен определяться в контексте определения «нет взаимодействия», которым, как правило, является сложение доз или реакций
Химический антагонизм	Используется в случае, если реакция между химическими веществами произошла и образовалось новое химическое вещество. Произведенное токсическое воздействие меньше, чем предполагалось токсическими воздействиями компонентов
Химический синергизм	Используется в случае, если реакция между химическими веществами произошла и образовалось другое химическое вещество. Произведенное токсическое воздействие больше, чем предполагалось аддитивными токсическими воздействиями компонентов
Сложные взаимодействия	Используются в случае, если три соединения и более производят вместе взаимодействие, которое не может быть оценено в соответствии с другими определениями взаимодействия
Аддитивность доз Сложение доз	Используется в случае, если каждое химическое вещество ведет себя как концентрация или разбавление каждого другого химического вещества в смеси. Реакцией комбинации является реакция, предполагаемая из расчета эквивалентной дозы указанного химического вещества. Эквивалентной дозой является сумма доз компонентов смеси, масштабированных по их токсической способности, соотносимой с указанным химическим веществом
Указанное химическое вещество (индексное)	Химическое вещество, выбранное как основа для нормирования токсичности составляющих в смеси. Указанное химическое вещество должно иметь ясную и четко определенную связь дозы и реакции
Подавление (ингибиция)	Используется в случае, если вещество не производит токсического воздействия на систему определенного органа, но добавляется в токсическое химическое вещество, и, таким образом, последнее становится менее токсичным
Ослабление (маскирование)	Используется в случае, если соединения производят противоположные или функционально конкурирующие воздействия на одном и том же участке или участках, в результате чего воздействия, произведенные комбинацией, меньше, чем предполагалось токсическими воздействиями составляющих в смеси
Отсутствие явного влияния	Используется в случае, если одно вещество не оказывает токсического воздействия на определенный орган или систему и при добавлении в токсическое химическое вещество также не оказывает влияния на его токсичность
Отсутствие наблюдаемого взаимодействия	Используется в случае, если ни одно соединение не оказывает воздействия
Усиление	Используется в случае, если одно вещество не оказывает токсического воздействия на определенный орган или систему, а при добавлении в токсическое химическое вещество последнее становится более токсичным
Аддитивность реакций Сложение реакций	Используется в случае, если токсическая реакция (интенсивность, распространение риска или вероятность воздействий) в результате комбинации равна условной сумме реакций компонентов, что определяется формулой для суммы вероятностей независимого события. При наличии двух химических смесей реакция организма на первое химическое вещество не зависит от присутствия второго химического вещества

Окончание таблицы А.2

Понятие	Применение
Синергизм	Используется в случае, если воздействия комбинации больше, чем предполагалось токсическими взаимодействиями компонентов смесей. Синергизм необходимо определять в сравнении с понятием «сложение взаимодействий», которое, как правило, определяется сложением доз или реакций
Невозможно оценить	Воздействие, которое нельзя включить ни в одну из указанных выше классификаций. Это происходит вследствие отсутствия должных контрольных групп, отсутствия статистической значимости и неудовлетворительных, непоследовательных или неубедительных данных

Приложение Б
(справочное)

Основополагающие положения по оценке риска химических смесей для здоровья

Данный подход исходит из предпосылки, что нельзя рекомендовать единого подхода к оценке риска различных химических воздействий на здоровье человека. Однако можно руководствоваться общими положениями в зависимости от типа смеси, известных токсических воздействий ее компонентов, наличия данных по токсичности смеси и качества данных по воздействиям. Учитывая сложность этого вопроса и относительную недостаточность эмпирических данных, на основе которых можно сделать надежные обобщения, особое внимание следует уделить гибкости, обоснованию и четкому изложению предположений и ограничений при проведении оценки риска, приведенных в таблице Б.1.

Б.1 Данные, имеющиеся по рассматриваемой смеси

Для прогнозирования субхронических или хронических воздействий смесей в качестве предпочтительного метода, как правило, рассматривается подход с применением данных по субхроническим или хроническим воздействиям смеси на здоровье по смеси, вызывающей сомнение или беспокойство, и принятием процедур, аналогичных тем, которые применяют для единичных соединений, являющихся токсикантами или канцерогенами. На рисунке Б.1 приведена маршрутная технологическая карта оценки риска, алгоритм которой включает следующие этапы.

1 Оценка качества данных по взаимодействиям, влиянию на здоровье и степени воздействия (см. таблицу 3):

а) если качество данных адекватно, то перейти к этапу 2;

б) если качество данных неадекватно, то перейти к этапу 14.

2 Анализ наличия данных для рассматриваемой смеси по воздействию на здоровье человека:

а) Если данные имеются, то перейти к этапу 3;

б) Если данные отсутствуют, то перейти к этапу 4.

3 Проведение оценки риска для рассматриваемой смеси на основе данных по воздействию смеси на здоровье человека. Использовать те же процедуры, что и для одиночных структур. Перейти к этапу 7 (дополнительно) и этапу 12.

4 Наличие информации по воздействиям на здоровье человека для смеси, аналогичной рассматриваемой смеси:

а) если информация существует, перейти к этапу 5;

б) если информация отсутствует, перейти к этапу 7.

5 Оценка аналогичности смеси, для которой есть данные по воздействиям на здоровье человека, и рассматриваемой смеси, обращая особое внимание на различия в составляющих или пропорции составляющих, а также на воздействия, которые такие различия будут оказывать на биологическую активность:

а) при достаточной аналогичности перейти к этапу 6;

б) при недостаточной аналогичности перейти к этапу 7.

6 Оценка риска для рассматриваемой смеси, вызывающей опасение, на основе данных по воздействию на здоровье по аналогичной смеси. Используют такие же процедуры, что и для одиночных структур. Перейти к этапу 7 (необязательный) и этапу 12.

7 Сбор информации по воздействиям на здоровье по компонентам смеси.

8 Установка соответствующих показателей приемлемого воздействия и (или) риска по отдельным компонентам в смеси. Перейти к этапу 9.

9 Оценка данных по взаимодействиям компонентов в смесях:

а) при наличии достаточного объема количественной информации по взаимодействиям двух и более составляющих в смеси перейти к этапу 10;

б) при отсутствии достаточного объема использовать имеющуюся информацию для качественного указания характера потенциальных взаимодействий. Перейти к этапу 11.

10 Использование соответствующей модели взаимодействия для объединения оценок риска по соединениям, для которых данные отвечают требованиям, и предположения аддитивности по остальным соединениям. Перейти к этапу 11 (необязательный) и этапу 12.

11 Проведение оценки риска на основе подхода аддитивности для всех соединений в смеси. Перейти к этапу 12.

12 Сравнение оценок риска, проведенных на этапах 5, 8 и 9. Идентификация и обоснование предпочтительной оценки и определение неопределенности, если возможно. Перейти к этапу 13.

13 Подготовка интегрированного обобщения количественных и качественных оценок, обращая особое внимание на неопределенности и предположения. Классификация общего качества оценки риска в соответствии с таблицей Б.1.

Таблица Б.1 — Схема классификации качества оценки риска смеси

Информация по взаимодействиям I Оценка основывается на данных по смеси, вызывающей опасение. II Оценка основывается на данных по достаточно аналогичной смеси. III Количественные взаимодействия составляющих охарактеризованы в достаточной степени. IV Предположение аддитивности обосновано характером воздействий на здоровье и количеством соединений составляющих. V Предположение аддитивности нельзя обосновать и количественную оценку риска нельзя проводить.
Информация по уровню воздействия на здоровье человека А Полные данные по уровню воздействия на здоровье есть, и требуется относительно небольшая экстраполяция. Б Полные данные по уровню воздействия на здоровье есть, однако требуется широкая экстраполяция для маршрута или продолжительности воздействия либо различий видов. Такие экстраполяции поддерживаются соображениями фармакокинетики, эмпирическими наблюдениями или другой соответствующей информацией. В Полные данные по уровню воздействия на здоровье есть, однако требуется широкая экстраполяция для маршрута или продолжительности воздействия либо различий видов. Такие экстраполяции не поддерживаются имеющейся информацией. Г Отдельные важные данные по уровню воздействия на здоровье отсутствуют, и требуется широкая экстраполяция для маршрута или продолжительности воздействия или различий видов. Д Отсутствие информации по уровню воздействия на здоровье смеси и ее составляющих препятствует проведению количественной оценки риска
Информация по воздействию 1 Только информация по мониторингу или в комбинации с информацией по моделированию является достаточной для точной характеризации воздействия смеси или ее составляющих на человека. 2 Информации по моделированию достаточно для адекватной характеризации воздействия смеси или ее составляющих на человека. 3 Оценки воздействия по отдельным составляющим отсутствуют, являются неопределенными или изменяемыми. Информация по уровню воздействия на здоровье или химическому составу окружающей среды предполагает, что такое ограничение, по всей вероятности, не будет существенно влиять на оценку риска. 4 Не все составляющие в смеси были идентифицированы или уровни воздействия являются очень неопределенными либо изменчивыми. Информации по уровню воздействия на здоровье или химическому составу окружающей среды недостаточно для оценки воздействия этого ограничения на оценку риска. 5 Имеющейся информации по воздействию недостаточно для проведения оценки риска

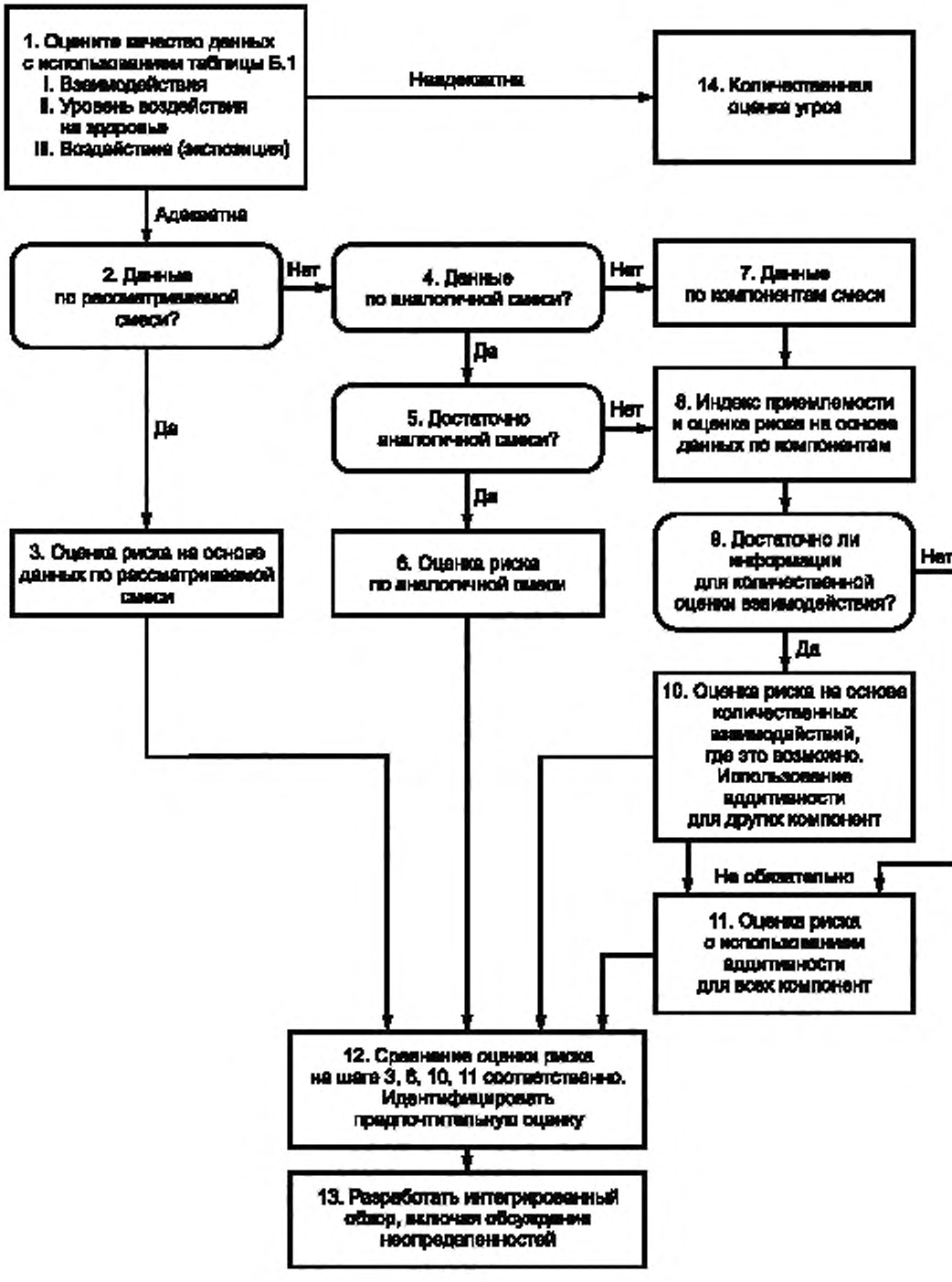

Рисунок Б.1 — Блок-схема оценки риска

Может возникнуть необходимость в проведении всех трех оценок, когда это возможно (то есть применение данных по смеси, аналогичной смеси или компонентам) для полного применения имеющихся данных.

14 Оценка риска не может быть проведена из-за отсутствия отвечающих требованиям данных по взаимодействиям, уровню воздействия на здоровье или экспозиции. Проведение качественной оценки характера любого потенциального риска и детализация типов дополнительных данных, которые необходимы для поддержки процесса оценки риска.

Однако необходимо признать, что модели, основанные на схеме доза — реакция, используемые для одиночных структур, нередко основаны на биологических механизмах токсичности одиночных структур и могут быть не так хорошо обоснованы при применении к смеси в целом. Такие данные чаще всего имеются по очень сложным смесям, например выбросам коксовальной печи или выбросу дизеля, которые образуются в больших количествах и связаны или предполагают, что связаны с причинением вреда здоровью. Необходимо также обратить внимание на стойкость смеси в окружающей среде, а также на изменяемость состава смеси во времени или в результате смены источников выбросов.

УДК 658:502.3:006.354 ОКС 13.020

Ключевые слова: риск, оценка риска, методы, организационные меры безопасности, химические вещества, материалы, качественная оценка риска, здоровье человека

Редактор переиздания *Е.И. Мосур*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 21.05.2020. Подписано в печать 14.07.2020. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,40.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru