

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра –
Главный государственный
санитарный
врач Республики Беларусь



А.А.Тарасенко
06 2022 г.
Регистрационный № 043-0622

**МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ,
ОБУСЛОВЛЕННОГО ОБРАЩЕНИЕМ ХИМИЧЕСКОЙ
ПРОДУКЦИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: республиканское унитарное предприятие
«Научно - практический центр гигиены»

АВТОРЫ: к.м.н. Ильюкова И.И., к.м.н. Табелева Н.Н.,
к.м.н. Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н., к.б.н. Камлюк С.Н.

Минск, 2022

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель министра –
Главный государственный
санитарный врач
Республики Беларусь

_____ А. А. Тарасенко

10.06.2022

Регистрационный № 043-0622

**МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ,
ОБУСЛОВЛЕННОГО ОБРАЩЕНИЕМ ХИМИЧЕСКОЙ
ПРОДУКЦИИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: РУП «Научно-практический центр
гигиены»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И. И. Ильюкова, канд. мед. наук Н. Н. Табелева,
канд. мед. наук С. Ю. Петрова, Т. Н. Гомолко, канд. биол. наук
С. Н. Камлюк

Минск 2022

ГЛАВА 1 НАЗНАЧЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. В настоящей инструкции по применению (далее – Инструкция) изложен метод оценки риска здоровью, обусловленного обращением химической продукции.

2. Настоящий метод разработан в развитие технического регламента Евразийского экономического союза 041/2017 «О безопасности химической продукции» (далее – ТР ЕАЭС 041/2017) в части подготовки отчета

о химической безопасности и может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику заболеваний населения, ассоциированных с эффектами влияния на здоровье человека химического фактора, связанного с обращением химической продукции.

3. Настоящий метод распространяется на химические вещества, смеси химических веществ, химические вещества в препаратах и в составе изделий.

Исключению подлежат вещества, на которые не распространяются требования ТР ЕАЭС 041/2017:

- химические продукты, используемые в военных целях;
- активные фармацевтические субстанции;
- химические вещества, регулируемые другими правовыми нормативными и иными актами: пестициды, биоциды, косметическая продукция, пищевые и кормовые добавки;
- химические вещества для научных исследований;
- отходы;
- транзитная химическая продукция.

4. Метод не включает оценку риска для окружающей среды.

5. Настоящая Инструкция предназначена для специалистов организаций здравоохранения, осуществляющих государственный санитарный надзор, государственных медицинских научных организаций, государственных учреждений образования, осуществляющих подготовку, повышение квалификации и (или) переподготовку специалистов с высшим или средним специальным медицинским образованием, а также специалистов других организаций здравоохранения, занимающихся вопросами оценки безопасности химической продукции.

6. Настоящая Инструкция вступает в силу с даты утверждения.

ГЛАВА 2 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

7. Оценка риска здоровью, обусловленного обращением химической продукции, является одним из элементов оценки химической безопасности.

8. Оценка безопасности химической продукции проводится в случае:

нотификации/авторизации новой химической продукции;

регистрации химической продукции, содержащей в своем составе опасные химические вещества более 0,1 % (канцерогенные, мутагенные, репротоксиканты, отнесенные к классам опасности 1 и 2);

регистрации химической продукции, содержащей в своем составе опасные стойкие, биоаккумулирующие (РВТ) или очень стойкие и очень биоаккумулирующие (vPvB) химические вещества более 0,1 %;

в случае, когда производитель/импортер регистрируют химическую продукцию с объемом обращения на рынке свыше 10 тонн / год.

9. Отчет об оценке риска является составной частью отчета о химической безопасности (далее – ОХБ).

10. Метод оценки риска здоровью, обусловленного обращением химической продукции (далее – Метод) основан на проведении токсикологического анализа опасных свойств химических веществ / продукции, оценки краткосрочной и долгосрочной опасности по воздействию на организм человека, расчете недействующих или минимально действующих уровней (далее – DNEL / DMEL), оценке существующих рисков для здоровья населения на основе количественного анализа для каждого сценария воздействия на всех этапах обращения химической продукции:

11. При проведении токсикологического анализа информация для идентификации опасных свойств химических веществ/продукции (физические опасности и опасности здоровью человека) может быть получена путем:

использования сведений из национальных и авторитетных международных баз данных, паспортов безопасности химической продукции;

путем исследований *in vivo* / *in vitro* / *in silico*.

Рекомендуемые основные и дополнительные информационные источники национальных и авторитетных международных баз данных приведены в приложении 1 к настоящей Инструкции.

12. Для целей настоящей Инструкции используются термины общепринятые в оценке риска здоровью, а также следующие термины и определения:

воздействие (экспозиция) – концентрация или количество конкретного агента, которое достигает целевого организма, системы или (суб)популяции с определенной частотой и в течение определенной продолжительности;

дескриптор дозы – отношение между конкретным воздействием химического агента и дозой, при которой оно происходит. Дескрипторы доз находятся в токсикологических исследованиях опасных свойств определенного вещества и выражаются в показателях NOAEL, LOAEL, BMD, NOAEC, LD₅₀, LC₅₀ и др.;

дескриптор способа использования – структурированное описание способа использования химических веществ и смесей;

идентификация опасности – определение типа и характера неблагоприятных последствий, которые химический агент способен вызывать в организме, системе или (суб)популяции. Идентификация опасности – первая стадия в оценке опасности и первый этап в процессе оценки риска;

итерация – повторение какого-либо действия;

категория способов использования – описание фактического применения химического вещества / продукции с общими сценариями воздействия и моделями, отражающими промышленное производство, последующее применение по цепи поставок, конечное потребление;

количественная зависимость «структура – активность» (QSAR) – вычислительные инструменты, позволяющие прогнозировать токсическое воздействие химических веществ на основе анализа химической структуры;

коэффициент безопасности воздействия (MOE) – отношение уровня, не вызывающего видимых неблагоприятных изменений (NOAEL), или реперной дозы (BMD), или ее нижнего доверительного предела для критического эффекта к теоретической, предполагаемой или полученной экспонируемой дозе или концентрации;

коэффициент характеристики риска (RCR) – отношение потенциального воздействия вещества к уровню, при котором не ожидается неблагоприятных эффектов;

маршрут воздействия – физический путь химического агента от источника его образования до экспонируемого организма;

обращение химической продукции – стадии жизненного цикла продукции, включающие ее производство, перевозку, хранение, применение, удаление и торговлю, оборот на территории страны (ввоз, вывоз и транзит);

опасность – совокупность свойств химического агента или создаваемой им ситуации, потенциально способные вызывать

неблагоприятные последствия при их воздействии на организм, систему или (суб)популяцию;

особо опасные химические вещества (Substances of Very High Concern, SVHC) – химические вещества, представляющие наибольшую опасность для здоровья человека (вещества, оказывающие канцерогенное, мутагенное действие, обладающие репродуктивной или эндокринной токсичностью, отнесенные к категории 1A или 1B);

отправная (исходная) точка (POD) – доза или концентрация, выбранные в качестве точки сравнения с оценками воздействия в качестве основы для рассмотрения риска (примеры POD – NOAEL, LOAEL, BMD);

отчет о химической безопасности (ОХБ) – задокументированные результаты оценки химической безопасности;

оценка риска – процесс, направленный на расчет и оценку риска для данного целевого организма, системы или (суб)популяции, включая определение соответствующих неопределенностей, после воздействия конкретного химического агента, с учетом присущих данному агенту опасных свойств, а также характеристик конкретной системы – мишени. Этапы оценки риска: оценка опасности (идентификация и характеристика опасности), оценка воздействия/экспозиции, характеристика риска;

оценка химической безопасности веществ / продукции (chemical safety assessment / CSA) – процесс идентификации и описание условий, при которых производство и использование химических веществ считается безопасным;

паспорт безопасности (extended safety data sheet, ПББ / SDS) – паспорт безопасности химического вещества/продукции установленной формы, содержащий сведения об опасных свойствах химической продукции, сведения об изготовителе (уполномоченном изготовителем лице), импортере этой продукции, меры предупреждения и требования безопасности для обеспечения безопасного обращения на таможенной территории Евразийского экономического союза;

поступление (в контексте оценки дозовых нагрузок) – процесс, посредством которого вещество достигает внешних обменных оболочек человеческого тела, но не переходит через них. Величина поступления характеризуется потенциальной дозой;

производный безопасный уровень воздействия для здоровья человека (DNEL, derived no-effect level) – расчетный уровень, ниже которого риски для здоровья человека рассматриваются как находящиеся под контролем;

производный минимальный уровень воздействия (DMEL, derived minimal effect level) – расчетный уровень, при котором возникновение в популяции определенных негативных эффектов от воздействия химического вещества маловероятно (используется для веществ, теоретически не имеющих пороговой величины);

последующие пользователи (DU, downstream users) – физические или юридические лица, применяющие в своей деятельности химические вещества;

путь поступления – способ контакта между организмом и потенциально опасным химическим веществом (пероральный, ингаляционный, трансдермальный);

регламент REACH – регламент Европейского союза 1907/2006 о регистрации, оценке, авторизации и ограничении химических веществ;

реперная (опорная) доза (BMD), концентрация (BMC) – доза или концентрация, которая вызывает определенное (заданное) увеличение частоты неблагоприятного эффекта при воздействии фактора (вещества) в сравнении с контролем или естественным фоном (определяется для вещества на основе смоделированной зависимости «доза – ответ»);

риск для здоровья – вероятность развития неблагоприятного эффекта в организме, системе или (суб)популяции, вызванного воздействием химического агента при определенных условиях;

сценарий воздействия (ES, exposure scenario) – совокупность данных и заключений, описывающих как химическое вещество (само по себе, в составе препарата или изделия) изготавливается, используется в течение жизненного цикла и каким образом происходит воздействие (экспонируемые контингенты, маршруты воздействия, пути поступления и т. д.);

фактор неопределенности (AF) – показатель, используемый при оценке риска и представляющий собой произведение нескольких отдельных факторов, которые учитывают адекватность основного исследования, межвидовую экстраполяцию, межиндивидуальную изменчивость у людей, адекватность общей базы данных, характер токсичности;

факторы (дескрипторы, характеристики, параметры) экспозиции – характерные измеряемые, рассчитываемые или принимаемые по умолчанию параметры, используемые для расчета поступления химического вещества в организм (например, продолжительность воздействия, легочная вентиляция, средняя масса тела);

характеристика риска – установление источников возникновения и степени выраженности рисков при конкретных сценариях и маршрутах воздействия изучаемых факторов;

химическое вещество, отнесенное к PBT (substances Persistent, Bio-accumulative and Toxic) – стойкое токсичное химическое вещество, обладающее способностью к биоаккумуляции;

химическое вещество, отнесенное к vPvB (substances very Persistent and very Bio-accumulative) – химическое вещество, обладающее

чрезвычайной стойкостью и чрезвычайной способностью к биоаккумуляции;

химическая продукция – химическое вещество, смесь химических веществ, за исключением изделий, которые в процессе использования не изменяют своего химического состава, агрегатного состояния и не выделяют в окружающую среду химические вещества в концентрациях, способных оказать вредное воздействие на здоровье и имущество граждан, государственное имущество, окружающую среду.

ГЛАВА 3

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

13. Оценка риска для здоровья населения (далее – оценка риска) в рамках подготовки отчета о химической безопасности проводится согласно требованиям ТР ЕАЭС 041/2017 «О безопасности химической продукции».

Последовательность этапов оценки риска здоровью при воздействии химического вещества /продукции и их содержание представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Этапы оценки риска здоровью при воздействии химического вещества/продукции

Этап	Содержание
1.Оценка опасности: 1.1 идентификация опасности	– сбор информации о химическом веществе/продукции); – анализ физико – химических свойств; – анализ токсикологического профиля (сведения национальных и международных баз данных, результаты исследований <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>); – анализ эпидемиологических данных и данных биомониторинга (при наличии); – оценка опасных стойких, биоаккумулирующих (РВТ) или очень стойких и очень биоаккумулирующих (vPvB) свойств; – анализ классификации и маркировки опасных свойств химических веществ/продукции

Продолжение таблицы 1

Этап	Содержание
------	------------

1.2. характеристика опасности	<ul style="list-style-type: none"> – качественное и количественное описание опасных свойств химических веществ/продукции, которые могут вызвать неблагоприятные последствия для здоровья; – выбор критических конечных точек воздействия; – расчет производных безопасных уровней воздействия (DNEL / DMEL) для краткосрочных и долгосрочных эффектов.
2. Оценка воздействия	<ul style="list-style-type: none"> – разработка сценариев воздействия для каждого способа использования; – определение наиболее вероятных путей / маршрутов воздействия; – продолжительность и частота воздействия; – доза / экспозиция – ответ для критических эффектов.
3. Характеристика риска	<ul style="list-style-type: none"> – количественная или качественная характеристика риска; – рассматриваемые категории населения (производители химических веществ/продукции, последующие пользователи, конечные потребители); – вероятность последствий для здоровья; – допустимые уровни экспозиции, не оказывающие отрицательного влияния на здоровье; – описание неопределенностей; – рекомендации для принятия решений.

14. Если на этапе идентификации опасности удастся продемонстрировать, что в рамках рассматриваемого сценария воздействия химическое вещество не представляет реальной опасности для здоровья и все возможные риски контролируются, последующие этапы оценки риска не проводятся и начальный сценарий воздействия автоматически рассматривается как финальный.

15. Если установлено, что по данному сценарию воздействия риски здоровью не относятся к контролируемым, требуется дальнейшее уточнение ОХБ: необходимо собрать больше данных об опасных свойствах химического вещества (при необходимости назначить проведение дополнительных испытаний) и выполнить уточняющий расчет воздействия. Данный процесс состоит из итераций (повторов) и может повторяться до получения доказательства того, что риски будут контролироваться надлежащим образом по всем рассматриваемым способам (категориям) использования химического вещества/продукции.

16. Способы производства и использования, при которых риски находятся под контролем вносятся в финальный сценарий воздействия, процесс оценки риска документируется в виде отчета о химической безопасности, а финальные сценарии воздействия вносятся в детализированный паспорт безопасности химической продукции (далее – ПБВ), который передаются по цепи поставок для последующих пользователей (далее – DU) и конечных потребителей химической продукции.

17. В случае установления, что риски здоровью для определенного способа использования химического вещества не контролируются должным образом и дальнейшие итерации в процессе ОХБ невозможны, химическое вещество/продукция не допускается к обращению на рынок (или допускается с ограниченной областью применения), что фиксируется в ОХБ и ПБВ.

ГЛАВА 4

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ

18. При оценке риска химической продукции проводится идентификация следующих видов опасности:

опасностей, связанных с физико-химическими свойствами вещества; опасных химических веществ, вызывающих особую озабоченность (SVHC), стойких биоаккумулирующих токсических веществ (PBT) и очень стойких чрезвычайно биоаккумулирующих токсичных веществ (vPvB); опасностей здоровью.

19. На данном этапе также проводят:

выбор вещества для проведения оценки риска, сбор информации; оценку полноты и качества информации; непосредственно идентификацию опасности.

20. Выбор вещества для проведения оценки риска, сбор и оценка информации.

Составляется перечень всех химических веществ / продукции, которые производятся / размещаются на рынке или транспортируются от места производства для использования вниз по цепочке для последующих пользователей. Далее устанавливаются исключения из процедуры оценки риска.

На этапе идентификации осуществляется сбор доступной информации о всех присущих веществу опасных свойствах (физико-химических, токсикологических, экотоксикологических), которые в дальнейшем будут использованы для анализа. Информация собирается заявителем или регистрантом химического вещества из доступных компетентных источников, включая международные базы данных, паспорт

безопасности химического вещества, национальные реестры химических веществ и другие опубликованные данные. Эти стандартные требования к информации зависят от тоннажа изготовленных или импортированных веществ.

Информация собирается трех видов:

стандартная информация – набор данных, одинаковый для всех химических веществ независимо от их опасных свойств, которая включает:

идентификацию заявителя: наименование / имя, адрес, номер телефона, факса и адрес электронной почты заявителя, сведения о контактном лице и, при необходимости, информация о местонахождении производства и местах собственного использования химической продукции;

роль заявителя (производитель, импортер или единственный представитель). Если заявитель – единственный представитель, действующий от имени производителя за пределами ЕАЭС, необходимо приложить документ от производителя за пределами ЕАЭС о назначении его в качестве единственного представителя;

идентификацию вещества: наименование вещества, его химические идентификаторы (наименование и номер CAS и т. д.), молекулярная и структурная формулы, состав (степень чистоты, составляющие примеси, аналитические данные и проч.), физико-химические свойства и т. д.;

информация об опасности – информация, индивидуальная для каждого вещества, основанная на результатах воздействия на здоровье человека (часто основана на данных классификации опасных свойств);

информация о воздействии – уникальная информация, включает описание условий воздействия для каждого способа использования / сценария и пути воздействия и для каждой компании (основана на категории воздействия и видах использования). Если вещество производится / поставляется менее 10 тонн / год, не классифицировано как опасное, не относится к SVHC, PBT или vPvB, оценка воздействия не требуется.

Объем собираемой информации в зависимости от тоннажа производимой/поставляемой химической продукции представлен в приложении 2 к настоящей Инструкции.

21. Оценка полноты и качества полученной информации.

Информация оценивается на предмет ее полноты (соответствие полученных сведений информации, требуемой согласно ТР ЕАЭС 041/2017) и качества (актуальность, надежность и адекватность).

Качество экспериментальных токсикологических и экотоксикологических данных оценивается по системе Климиша:

сведения достоверные без ограничений;

достоверные с ограничениями; недостоверные;
не подлежащие рассмотрению (приложение 3 к настоящей Инструкции).

22. Идентификация опасности. Проводится оценка всей имеющейся информации и устанавливается способность вещества негативно воздействовать на здоровье человека.

22.1. *Идентификация опасности, связанной с физико-химическими свойствами* проводится в отношении таких основных физико-химических свойств, представляющих непосредственную угрозу здоровью:

воспламеняемость;
взрывоопасность;
способность к окислению.

При оценке химической безопасности в целях классификации и определения стратегии тестирования используются и другие физико-химические параметры: точка кипения; давление паров; растворимость в воде; коэффициент распределения н-октанол / вода ($\log K_{ow}$).

22.2. *Идентификация опасности, связанной с токсическими свойствами.* Рассматриваются доступные данные токсикологического профиля: острая токсичность при пероральном, кожном и ингаляционном путях поступления, раздражение кожи и слизистых оболочек глаз, возможность разъедающего действия (коррозии), способность

к сенсibilизации, субхроническая и хроническая токсичность, отдаленные последствия действия – канцерогенность, мутагенность, токсичность для репродуктивной функции и развития, а также абсорбция, метаболизм, распределение и выделение вещества. Идентификация опасности производится для всех зарегистрированных сценариев воздействия, включая производство, последующих пользователей и конечных потребителей.

По результатам полученной информации готовится краткий обзор исследований в форме таблицы с разделением на результаты исследований *in vivo*, *in vitro* и *in silico*. Соответствующие результаты исследований (например, оценка острой токсичности смеси химических веществ (ATE), средняя смертельная доза/концентрация (LD_{50} , CL_{50}), уровень, не вызывающий видимых нежелательных явлений (NO(A)EL), минимальный пороговый уровень воздействия (LO(A)EL), условия испытаний (например, острое, субхроническое, хроническое воздействие, путь введения: пероральный, кожный, ингаляционный) и другая соответствующая информация предоставляются в международных признанных единицах измерения.

При проведении токсикологического скрининга одновременно выполняется определение дескриптора дозы вещества для каждого негативного вида воздействия на здоровье. В дальнейшем дескрипторы дозы будут использованы для получения безопасных пороговых значений воздействия для здоровья человека (DNEL / DMEL) или предела безопасности (MOS / MOE) и подготовки обоснованного выбора данных для всех сценариев воздействия.

22.3. Анализ эпидемиологических данных, полученных в эпидемиологических исследованиях на популяции человека. Эти данные, при наличии, также представляются в форме таблицы. Используются четыре основных типа эпидемиологических данных, позволяющих идентифицировать опасность химического вещества. Типы эпидемиологических данных приведены в приложении 4 к настоящей Инструкции).

23. Идентификация опасных химических веществ, вызывающих особую озабоченность (SVHC); стойких, биоаккумулирующих (PBT) или очень стойких и очень биоаккумулирующих (vPvB) веществ. Согласно идентифицированным опасным свойствам, проводится классификация по отнесению химического вещества к опасным SVHC или PBT / vPvB и рассматривается возможность дальнейшего продолжения процесса оценки риска. В случае, если химическое вещество/продукция выпускается в обращение менее 10 тонн/год, вещество не классифицировано как опасное (SVHC) или не отнесено к PBT / vPvB оценка риска на данном этапе заканчивается.

Для опасных химических веществ SVHC или классифицированных как PBT / vPvB устанавливаются пороговые безопасные уровни воздействия и дальнейшим этапом осуществляется процесс оценки воздействия.

24. Анализ классификации и маркировки опасных свойств химической продукции. Из описанных выше оценок опасности для отправной точки (POD) здоровья человека делается вывод о соответствии вещества критериям для любого из классов или категорий опасности.

В случае, если вещество уже классифицировано по опасным свойствам, необходимо провести оценку воздействия и характеристику риска, для доказательства, что для всех заявленных сценариев воздействия при производстве вещества, идентифицированных видов использования для последующих пользователей и конечных потребителей учтены все возможные риски.

ГЛАВА 5 ХАРАКТЕРИСТИКА РИСКА

25. В рамках метода для характеристики риска: используют основные подходы:

определение производного безопасного уровня воздействия DNEL;

определение производного минимально допустимого уровня воздействия DMEL;

определение предела безопасности (маржи безопасности) MOS / MOE.

Все приведенные подходы следуют одной и той же базовой методологии с использованием дескрипторов доз (NOEL, NOAEL, LOAEL, BMD, T₂₅, LD₅₀, CL₅₀) и факторов неопределенности (AF).

26. Определение DNEL – производного безопасного уровня воздействия DNEL ниже которого риски для здоровья человека рассматриваются как находящиеся под контролем. Величина DNEL должна быть задокументирована в отчете о химической безопасности и паспорте безопасности (ПБВ / SDS).

DNEL идентифицируется для каждой соответствующей человеческой популяции (рабочих, последующих пользователей, конечных потребителей продукции), разных путей воздействия (пероральный, кожный, ингаляционный), разной продолжительности воздействия и категории использования.

При установлении DNEL учитываются неопределенности в оценке – фактор неопределенности AF (например, межвидовые и внутривидовые различия, качество базы данных / полученных результатов исследований).

DNEL рассматривается как «общий» уровень отсутствия воздействия (маршрут, продолжительность, частота) с учетом неопределенностей / изменчивости этих данных и экспонированной человеческой популяции, расчет по формуле 1:

$$DNEL = \frac{NOAEL}{AF}, \quad (1)$$

где NOAEL (NOEL, NOAEL, LOAEL) – дескриптор дозы, мг/кг массы тела в день;

AF – фактор неопределенности.

26.1. *Расчет DNEL включает:*

определение дескриптора дозы на основе имеющихся исследований;

корректировку его для каждой отправной точки (POD);

вычисление общего фактора неопределенности AF;

получение окончательного DNEL.

26.1.1. *Определение дескриптора дозы и выбор способа действия.*

Дескрипторы доз (например, NOAEL, NOAEL, NOEL, BMD, LD₅₀, LC₅₀,

T₂₅) должны быть определены для соответствующей отправной точки (POD). Для этого необходимы достоверные исследования (например, на разных видах животных, с разной продолжительностью) и идентифицировано более одного дескриптора дозы для конечной точки. Поскольку заранее невозможно узнать, какой из этих дескрипторов дозы окажется наиболее релевантным для определения DNEL, специфичного для отправной точки, поэтому иногда можно вывести DNEL для более чем одного дескриптора дозы для каждой отправной точки, прежде чем выбирать самый низкий DNEL для этой точки. Это будет зависеть от экспертной оценки, включая использование подхода, основанного на совокупности доказательств. При определении дескриптора дозы необходимо учитывать механизм воздействия вещества. Если вещество проявляет свой эффект пороговым механизмом воздействия, DNEL должен быть получен для этой отправной точки на основе наиболее подходящего дескриптора дозы.

В случаях, когда доступные данные не позволяют надежно определить пороговое значение, применяется качественный / полуколичественный подход.

При проявлении веществом эффекта непороговым механизмом воздействия, определяется DMEL.

Когда данные не позволяют установить DNEL или DMEL проводится качественная оценка.

Если вещество имеет как пороговые, так и непороговые эффекты, DNEL все равно следует разрабатывать параллельно с качественным подходом.

26.1.2. Корректировка соответствующего дескриптора(ов) дозы для каждой отправной точки (POD). Если дескриптор дозы не может быть напрямую сопоставлен с оценкой воздействия с точки зрения пути воздействия, единиц и/или длительности воздействия, необходимо преобразовать дескриптор дозы для порогового эффекта (например, NOAEL) в правильную отправную точку (например, скорректированный NOAEL).

26.1.3. Вычисление общего фактора неопределенности (AF). Неопределенности при экстраполяции экспериментальных данных на реальную ситуацию экспонирования человека. индивидуально рассматриваются с помощью факторов неопределенности (AF). В идеальной ситуации значение каждого отдельного фактора неопределенности должно основываться на информации, относящейся к конкретному веществу. Однако чаще всего необходимо использовать факторы неопределенности по умолчанию. Факторы неопределенности по умолчанию рассматриваются для межвидовых различий, учитывая различия в чувствительности между экспериментальными животными

и людьми, при этом предполагается, что люди более чувствительны, чем экспериментальные животные. AF не нужен, когда используются эпидемиологические данные в качестве отправной точки для характеристики риска. Общий фактор неопределенности получается простым умножением отдельных AF. Подробный расчет общего фактора неопределенности AF описан в пункте 32 настоящей Инструкции.

26.1.4. *Получение окончательного DNEL.* Чтобы вывести DNEL для конкретных отправных точек для соответствующей схемы воздействия (длительность, частота, маршрут и экспонированная популяция людей), общий AF должен применяться непосредственно к скорректированным дескрипторам дозы.

Окончательный DNEL рассчитывается путем деления дескриптора дозы на общий AF (на примере с NOAEL в качестве дескриптора дозы) по формуле 2:

$$DNEL = \frac{NOAEL_{\text{корр}}}{AF_1 \times AF_2 \times \dots \times AF_n} = \frac{NOAEL_{\text{корр}}}{AF_{\text{общий}}}, \quad (2)$$

где $NOAEL_{\text{корр}}$ - скорректированный дескриптор дозы,
 $AF_{\text{общий}}$ - общий фактор неопределенности.

27. Определение производного минимально допустимого уровня воздействия DMEL (уровень риска, который считается очень незначительным для определенного сценария воздействия) проводится в случаях, когда невозможно установить DNEL для конечной точки (если тестирование технически невозможно в связи с особенностями физико-химических свойств вещества, когда вещество обладает непороговым механизмом воздействия (например, мутагены, канцерогены) или пороговым механизмом воздействия, но доступные данные не позволяют надежно идентифицировать пороговое значение (например, сенсибилизация и раздражение).

В отношении канцерогенов и мутагенов рассматривается подход DMEL для определения остаточной вероятности рисков. При этом требуется уточнить способ использования химического вещества путем подготовки соответствующих предварительных сценариев воздействия.

27.1. *Получение DMEL для непороговых отправных (исходных) точек.* По умолчанию, для получения DMEL могут применяться следующие методические подходы: «линейный» подход и подход «большого фактора оценки». Оба эти подхода позволяют установить значения DMEL, соответствующие незначительному пожизненному риску онкологических заболеваний.

Если позволяют данные, могут применяться более сложные методологии для получения DMEL, их выбор должен быть обоснован.

«Линейный» подход к получению DMEL основан на предположении о линейной зависимости эффекта образования опухоли и воздействующей дозой, включает экстраполяции высоких и низких доз. В качестве отправной точки для линейной экстраполяции следует использовать T_{25} (доза, дающая 25 % опухолей для экспериментальных животных).

При необходимости, соответствующие дескрипторы дозы модифицируются до правильной отправной точки, как описано выше для вывода DNEL, но с дополнительным учетом различий между профессиональными и пожизненными условиями воздействия.

Факторы неопределенности (AF) в принципе следует рассматривать, как указано выше, хотя на практике обычно применяется только фактор неопределенности различий в скорости метаболизма (аллометрическая шкала) (за исключением местных опухолей).

Корректировка отправной (исходной) точки и применение факторов неопределенности должны привести к соответствующей (т. е. в отношении пути и всасывания) суточной дозе человеческого эквивалента за всю жизнь HT_{25} («Human T_{25} »).

Если в качестве дескриптора дозы используется реперная доза (доза, производная от BMD_{10} , предполагаемая для 10 % опухолей животных), для расчета DMEL вместо фактора неопределенности (AF) необходимо использовать фактор экстраполяции риска (AS). Факторы экстраполяции риска представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Факторы экстраполяции риска от высоких до низких доз, используемые для получения DMEL (для T_{25} , BMD_{10})

Уровни риска онкологического заболевания	Фактор экстраполяции риска (AS)
риск 1×10^{-5}	для 10 000, AS = 25 000
риск 1×10^{-6}	для 100 000, AS = 250 000

DMEL (на основе T_{25} в качестве отправной точки), например, для риска онкологического заболевания один случай на 10 000 экспонированных лиц (1×10^{-5}) выводится по формуле 3:

$$DMEL_{\text{представляющий риск}} 1 \times 10^{-5} = \frac{T_{25\text{корр}}}{AF_1 \cdot AF_n} = \frac{T_{25\text{корр}}}{AS} = \frac{T_{25\text{корр}}}{25000}, \quad (3)$$

где AF – фактор неопределенности,
AS – фактор экстраполяции риска.

Уровни риска онкологического заболевания 1×10^{-5} , а также 1×10^{-6} можно рассматривать как ориентировочные допустимые уровни риска при установлении DMEL для рабочих и населения соответственно.

Подход «большого фактора оценки». Этот подход к характеристике и оценке канцерогенных рисков рекомендуется EFSA и использует $BMDL_{10}$ (нижний предел достоверности BMD_{10}) в качестве предпочтительного дескриптора дозы. При необходимости дескриптор дозы модифицируется, а затем скорректированный дескриптор дозы делится на общий фактор неопределенности, равный 10000 (для населения в целом) или 5000 (для рабочих).

DMEL для населения в целом с помощью этой процедуры рассчитывается по формуле 4:

$$DMEL = \frac{BMDL_{10_{\text{корр}}}}{AF_1 \times AF_2 \dots AF_n} = \frac{BMDL_{10_{\text{корр}}}}{10000}, \quad (4)$$

где AF – фактор неопределенности,
 $BMDL_{10}$ – нижний предел достоверности BMD_{10} .

28. Определение предела безопасности (маржи безопасности) MOS / MOE. Одним из подходов к определению характеристики риска является расчет предела безопасности (MOS) или предела воздействия (маржа риска, MOE). Когда становится доступной новая информация о воздействии (разработка новых сценариев или видов воздействия, обновленные токсикологические сведения), может возникнуть необходимость в осуществлении перерасчета MOS / MOE.

$$\frac{N(L)OAEI \text{ (мг/кг веса тела / день)}}{\text{Воздействие (мг/кг веса тела/день)}} \text{ или } \frac{N(L)OAEI \text{ (мг/м}^3\text{)}}{\text{Воздействие (мг/м}^3\text{)}} = MOS/MOE, \quad (5)$$

где MOS – предел безопасности,
 MOE – предел воздействия (маржа риска).

29. Если для отправной точки невозможно установить надежный дескриптор дозы, для определения DNEL / DMEL используют качественный подход. Это может относиться к острой токсичности, раздражению / коррозии, сенсibilизации, мутагенности, канцерогенности. Качественные показатели эффективности вещества используются для разработки сценариев воздействия с мерами по управлению рисками и эксплуатационными условиями для контроля риска.

30. После получения DNEL(ов) или DMEL(ов) для конкретных отправных точек и качественного описания отправных точек, для которых нельзя установить DNEL / DMEL, проводится обоснование выбора ведущего эффекта воздействия на здоровье и определяется соответствующий критический DN(M)EL.

31. Критический DN(M)EL, используемый для (полу)количественной характеристики риска, соответствует самому низкому DN(M)EL, полученному для комбинации: популяция / путь / характер воздействия согласно сценарию воздействия. В большинстве случаев для работающих необходимы долгосрочные DNEL для дермального и ингаляционного путей воздействия.

В случае, если вещество присутствует в товарах, доступных потребителю, или присутствует как загрязнитель в окружающей среде, устанавливаются три долгосрочных DNEL для населения в целом (для кожного, перорального и /или ингаляционного путей воздействия).

Если фактическая пиковая экспозиция уровня химического вещества значительно превышает среднесуточные воздействия DNEL_{острый} должен быть установлен и оценен по отношению к пиковым уровням воздействия, которые могут испытывать работающие или население.

Все полученные данные представляются в виде результирующей таблицы в отчете о химической безопасности и в соответствующем разделе паспорта безопасности.

32. Факторы неопределенности (AF). Для получения AF оценивается вся доступная информация об опасностях. Дескрипторы дозы (N(L)OAEI, контрольная доза и т. д.) могут быть получены в эпидемиологических исследованиях, исследованиях на экспериментальных животных *in vivo* (например, исследования субхронической токсичности с многократной дозой в течение 28 / 90 дней), исследованиях *in vitro* и *in silico* (методы экстраполяции, методы структурно–математического моделирования QSAR). Поскольку дополнительная токсикологическая информация требуется на каждом более высоком уровне тоннажа, что позволяет проводить более надежные оценки, DNEL(ы) следует пересматривать на каждом более высоком уровне тоннажа. То же самое относится и к появлению новой важной токсикологической информации.

Факторы неопределенности (AF) учитывают:

межвидовые различия (различия между данными о токсичности для животных и воздействием на человека). По умолчанию предполагается, что люди более чувствительны, чем экспериментальные животные;

внутривидовую экстраполяцию (различия по чувствительности к токсическому воздействию в человеческой популяции из-за биологических факторов);

экстраполяцию по длительности воздействия (подострые – 28 дней или субхронические – 90 дней исследования на животных часто используются для оценки воздействия хронической экспозиции (1 - 2 годичные исследования);

экстраполяцию от маршрута к маршруту воздействия (возможна только для системных эффектов и не подходит для химических веществ с местным / локальным механизмом действия (коррозионные, сенсibiliзирующие вещества, где повреждение тканей больше зависит от концентрации местного воздействия, чем от дозы). Маршрут определяет скорость всасывания, метаболизма, выведения веществ и коэффициент неопределенности по умолчанию используется 2 (в случае экстраполяции от перорального воздействия к ингаляционному по умолчанию считается 50 % всасывания для перорального и 100 % всасывания для ингаляционного путей воздействия);

оценку воздействия на население в целом (при оценке химической продукции для потребителей). Существуют различия в токсикокинетике между детьми и взрослыми и токсикодинамике на разных стадиях развития. Для детского населения следует применять более высокий коэффициент внутривидовой оценки.

Значения факторов неопределенности AF приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Факторы неопределенности AF, используемые для расчета DNEL*

Фактор неопределенности	Требуемый вид экстраполяции	AF для системных эффектов	AF для локальных эффектов
Межвидовая экстраполяция	Коррекция метаболического фактора	4 (крысы–человек)	1
		7 (мыши–человек)	1
	Остальные различия	2,5	2,5
Внутривидовая экстраполяция	Рабочие	5	5
	Население	10	10
Экстраполяция по длительности воздействия	Подострое – субхроническое	3	3
	Субхроническое–хроническое	2	2
	Подострое–хроническое	6	6
Экстраполяция от маршрута к маршруту воздействия	Оральное–ингаляционное	2	не применимо
	Ингаляционное–оральное	1	
	Дермальное–оральное	1	
	Оральное–дермальное	1	

Продолжение таблицы 2

Фактор неопределенности	Требуемый вид экстраполяции	АФ для системных эффектов	АФ для локальных эффектов
Надежность установленной дозы в зависимости от тяжести воздействия	LOAEL / NOAEL экстраполяция в зависимости от тяжести воздействия	≥ 1	≥ 1
Надежность базы данных	Полнота данных	≥ 1	≥ 1
	Надежность альтернативных данных	≥ 1	≥ 1

Применяемые факторы оценки АФ корректируют только неопределенность / изменчивость данных о воздействии, но не неопределенности воздействия.

33. Особенности расчета DNEL для различных сценариев. В зависимости от сценария воздействия, в соответствующих случаях, необходимо рассчитывать DNEL для рабочих (кожное и ингаляционное воздействие) и населения в целом (потребителей и людей через окружающую среду; кожное, ингаляционное и / или оральное воздействие); может потребоваться оценка комбинированного воздействия различными путями. При некоторых обстоятельствах может возникнуть необходимость в получении DNEL для определенных подгрупп населения, т. е. охватывающих наиболее уязвимые группы (например детей с более высокой чувствительностью), в таких случаях применяются максимальные факторы неопределенности.

34. В зависимости от сценария продолжительность воздействия продолжительность воздействия может варьироваться от единичного события до воздействия в течение нескольких дней / недель / месяцев в году или даже может быть непрерывным. Необходимо вычислить DNEL(ы) для различной продолжительности воздействия (DNEL_{долгосрочный} и DNEL_{острый}), тем самым максимально приближая продолжительность воздействия, полученное в токсикологических исследованиях с продолжительностью воздействия, указанного в сценарии.

35. В зависимости от путей воздействие вещества, возможно, потребуются устанавливать DNEL(ы) для системных или локальных (кожных или ингаляционных) эффектов.

36. Единицами измерения для DNEL являются:

мг/кг массы тела / день – для перорального воздействия;

* 1. Framework for the Integration of Human and Animal Data in Chemical Risk Assessment ECETOC TECHNICAL REPORT No. 104 (<https://www.ecetoc.org/wp-content/uploads/2014/08/ECETOC-TR-104.pdf>)

2. How to prepare toxicological summaries in IUCLID and how to derive DNELs Practical Guide 14/ ECHA-12-B-15-EN. (https://echa.europa.eu/documents/10162/17250/pg_14_on_hazard_endpoint_en.pdf/8a85bb85-f4da-49b1-a28a-bfdf269c68b4)

мг/см² площади тела /день – для кожного воздействия;
мг/м³ – для ингаляционного воздействия.

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ (ЭКСПОЗИЦИИ)

37. Этап оценки экспозиции идентифицирует и определяет воздействие химической продукции (происходящее или ожидаемое) на человеческую популяцию. Оценка воздействия направлена на описание условий для каждой категории использования и на определение того, контактируют ли люди с потенциально опасными химическими веществами, в какой степени, каким путем и как долго.

Оценка воздействия проводится для всех видов использования химического вещества / смеси, которые заявитель намеревается поддерживать.

38. Результатом этапа является получение количественных или качественных расчетов дозы / концентрации вещества, которые могут воздействовать или влиять на здоровье населения. Оценка воздействия рассматривает все стадии жизненного цикла вещества в результате производства, последующего использования в производственной цепи нижестоящими пользователями и определенные виды потребления конечными пользователями, при этом включает все виды воздействия, которые могут относиться к опасности.

39. Оценка воздействия состоит из этапов, которые должны быть четко представлены в отчете о химической безопасности:

разработка сценария(ев) воздействия с учетом соответствующих категорий использования;
расчет воздействия.

Для химических веществ, классифицированных как SVHC, PBT / vPvB или химической продукции, содержащей в своем составе указанные вещества более 0,1 %, сценарии воздействия по всем категориям использования включаются в приложение к паспорту безопасности.

При оценке риска рассматриваются случаи основного использования химического вещества / смеси, которое ведет к самой высокой вероятности воздействия, его дескрипторы и категории использования. Рекомендации по описанию видов использования химического вещества / смеси, дескрипторы и категории способов использования приведены в приложении 5 к настоящей Инструкции.

Если химические вещества / смеси применяются в нескольких различных категориях использования для простоты учитывается основное

применение. Данный подход является консервативным и в некоторых случаях приводит к необходимости повторной оценки потенциального воздействия.

40. Разработка сценариев воздействия (СВ).

40.1. Сценарий воздействия представляет собой описание условий производства и использования вещества, которые могут привести к воздействию вещества на здоровье человека: условия производства (продолжительность и частота использования, количество вещества, применяемого

в технологических процессах, концентрации вещества в продукции, температура процесса, наличие локальной или общей вентиляции, системы фильтрации воздуха и скорость воздухообмена, применяемые средства индивидуальной защиты).

40.2. Составление СВ начинается со сбора всей доступной информации об условиях производства и мерах по управлению риском, установленных способах использования вещества и этапах его жизненного цикла. Далее проводится начальная характеристика риска путем сравнения значений показателей ожидаемых уровней воздействия со значениями показателей расчетных безопасных уровней, полученных в ходе оценки опасности.

Если в результате начальной характеристики риска удастся продемонстрировать, что риск находится под контролем, то начальный СВ автоматически рассматривается как финальный; при неконтролируемом риске требуется повторная доработка оценки и сценариев воздействия до доказательства безопасности использования определенного вещества.

40.3. Процесс доработки СВ состоит из повторов (итераций), и осуществляется следующими способами:

улучшением качества оценки опасности благодаря получению новых данных об опасных свойствах химического вещества;

улучшением оценки воздействия посредством подтверждения того, что она отражает условия использования вещества, установленные в начальном СВ;

рекомендациями по улучшению условий производства или использования вещества путем введения более жестких мер по управлению рисками или изменению условий производства, указанных в СВ.

40.4. Сценарии воздействия, полученные по результатам доработки, называются финальными сценариями воздействия и представляют собой описание условий, при которых контролируются риски, связанные с производством и установленными способами использования вещества. В финальном СВ фиксируются условия производства и меры по управлению рисками, необходимые для обеспечения безопасного

использования вещества для каждой категории населения, подверженного воздействию определенного химического вещества на всех этапах его жизненного цикла.

Финальный СВ составляется в соответствии с шаблоном, приведенным в приложение 6 к настоящей Инструкции.

41. Оценка воздействия должна выполняться для каждого СВ до составления финального СВ. При выполнении оценки воздействия вещества на человека в рамках СВ следует рассматривать все группы населения, которые могут подвергнуться воздействию, возможные схемы воздействия: для каждой группы населения необходимо определить уровень, пути, длительность и частоту воздействия. Полученные значения воздействия сравниваются с соответствующими пороговыми уровнями (DNEL / DMEL).

Если пороговый уровень установить невозможно, устанавливаются качественные характеристики.

ГЛАВА 7

ХАРАКТЕРИСТИКА РИСКА И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

42. Характеристика риска является заключительным этапом в процессе оценки риска и объединяет данные о характеристике опасности и оценке воздействия с целью определения потенциального риска при использовании химического вещества.

43. Характеристика риска выполняется для каждого сценария воздействия и должна учитывать все группы населения (рабочие, последующие пользователи, потребители и косвенное воздействие через окружающую среду и при необходимости их комбинацию) для каждого известного или прогнозируемого воздействия при предположении о том, что были выполнены меры по управлению рисками, описанные в сценарии воздействия.

44. Характеристика риска состоит из:
сравнения воздействия для каждой группы населения с соответствующим производным безопасным уровнем (DNEL / DMEL);
оценки вероятности и опасности события, происходящего из-за физико-химических свойств вещества.

45. Для всех сценариев воздействия риск здоровью человека может считаться контролируемым должным образом на протяжении всего жизненного цикла вещества в результате производства или определенных видов использования, если:

уровни воздействия не превышают соответствующего производного безопасного уровня (DNEL / DMEL);

вероятность и опасность события, происходящего из-за физико-химических свойств вещества, ничтожно мала.

45.1. Если ведущее воздействие химического агента на здоровье является пороговым, количественная оценка риска определяется по формуле 6:

$$RCR = \frac{\text{ЭКСПОЗИЦИЯ}}{DNEL}, \quad (6)$$

где DNEL – производный безопасный уровень воздействия для здоровья человека

RCR – коэффициент характеристики риска.

Если $RCR < 1$ (экспозиция $< DNEL$) риск адекватно контролируется, если $RCR > 1$ (экспозиция $> DNEL$) риск не контролируется.

45.2. При непороговом механизме воздействия химического агента на здоровье, для которого был получен DMEL проводится полуколичественная характеристика риска и рассчитывается по формуле 7:

$$RCR = \frac{\text{ЭКСПОЗИЦИЯ}}{DMEL}, \quad (7)$$

где DMEL – производный минимальный уровень воздействия, RCR – коэффициент характеристики риска.

Если $RCR < 1$ (экспозиция $< DMEL$) воздействие контролируется до низкого уровня риска, если $RCR > 1$ (экспозиция $> DMEL$) риск не контролируется.

46. В случаях, когда по результатам оценки, риск не контролируется требуется итерация процесса оценки риска с использованием более точной информации о воздействии или введения более строгих мер по управлению рисками. Переоценка риска процесса продолжается до тех пор, пока уточненный сценарий воздействия не покажет, что риски должным образом контролируются или вызывают низкую озабоченность.

47. При использовании для оценки риска подхода MOS / MOE характеристика проводится следующим образом:

если MOS (или MOE) ≥ 100 , риск контролируется должным образом и не вызывает обеспокоенность;

если MOS (или MOE) < 100 , уровень риска вызывает беспокойство, следует провести итерацию для уточнения воздействия или ввести дополнительные меры по управлению рисками.

48. Для химических веществ, для которых невозможно определить

DNEL / DMEL выполняется качественная оценка вероятности того, что при применении сценария воздействия этого влияния удастся избежать.

49. Одновременное воздействие через различные пути попадания химического вещества в организм необходимо учитывать при характеристике общих системных рисков для здоровья.

Рекомендуется провести характеристику риска для здоровья человека в случае воздействия различными путями в двухэтапной процедуре.

На первом этапе риски, связанные с конкретным маршрутом, следует рассматривать отдельно и сконцентрироваться на маршрутах, которые имеют отношение к пути воздействия с наивысшим коэффициентом характеристики риска (RCR). Когда все риски для здоровья, связанные с маршрутом, будут контролироваться (все воздействия на конкретном маршруте ниже, чем соответствующие DNEL для конкретного маршрута), необходимо будет учесть оставшиеся последствия для здоровья из-за одновременного воздействия по различным маршрутам, что особенно важно в случаях, когда RCR для каждого отдельного маршрута немного ниже единицы.

На втором этапе общий риск при различных путях воздействия рассчитывается по формуле 8:

$$RCR \text{ (для одновременного воздействия тремя путями)} = RCR \text{ (пероральный)} + RCR \text{ (кожный)} + RCR \text{ (ингаляционный)}, \quad (8)$$

Расчет должен выполняться для хронических эффектов (например, токсичность для печени является ключевым событием для различных путей воздействия) и, если есть необходимость, отдельно для острых эффектов. Отдельные расчеты выполняются для разных групп населения (рабочих, последующих пользователей, конечных потребителей).

Общий риск для здоровья человека в случае воздействия различными путями может считаться контролируемым только в том случае, если общий коэффициент характеристики риска (общий RCR для указанных параллельных маршрутов) меньше контрольного значения 1.

50. Примеры расчета DNEL / DMEL приведены в приложении 7 к настоящей Инструкции.

51. По результатам расчета оформляется отчет по оценке риска здоровью, обусловленного обращением химической продукции, который является составной частью отчета о химической безопасности.

Приложение 1
к Инструкции по применению
«Метод оценки риска
здоровью, обусловленного
обращением химической
продукции»
(Рекомендуемое)

**Информационные источники токсикологических данных о
химических веществах**

Таблица 1 – Основные информационные источники

Наименование источника	Режим доступа
Глобальный портал информации Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) о свойствах химических веществ eChemPortal	https://www.echemportal.org/echemportal/index.action
Платформа TOXNET Databases	https://toxnet.nlm.nih.gov/
Платформа INCHEM	http://www.inchem.org/
Портал объединенного исследовательского центра Европейского союза ChemAgora	http://chemagora.jrc.ec.europa.eu/chemagora/index.htm
Он-лайн информация Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ	http://www.rpohv.ru/online/
База данных Европейского химического агентства ECHA	https://www.echa.europa.eu/
База данных HSDB	https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm
База данных существующих веществ ОЭСР	https://hvpchemicals.oecd.org/ui/SponsoredChemicals.aspx
Перечень канцерогенных факторов Международного агентства по изучению рака (МАИР)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/
База данных PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
База данных: DART	https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm
База данных ECOTOX	https://cfpub.epa.gov/ecotox/
База данных свойств химических веществ GESTIS	http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates&f2n=default.htm&vid=gestiseng:sdbeng
База данных по токсикологии Агентства США по токсичным веществам и регистрам заболеваний	https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp
PPDB (Pesticide Properties DataBase)-база данных свойств действующих веществ пестицидов Британского университета Хартфордшира	http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm
Беспроводная информационная система для аварийно-спасательных служб WISER	https://webwiser.nlm.nih.gov/knownSubstanceSearch.do

Таблица 2 – Дополнительные информационные источники

Наименование источника	Режим доступа
Международные карты химической безопасности ICSC Института промышленной безопасности, охраны труда и социального партнерства	http://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_113134/lang--fr/index.htm
Автоматизированная распределенная информационно-поисковая система (АРИПС) «Опасные вещества».	http://demo.rosreg.info/

Наименование источника	Режим доступа
База данных RTECS	https://www.cdc.gov/niosh/docs/97-119/
База данных по канцерогенности CPDB	https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/cpdb.htm
Отчет о потенциальных канцерогенах (the Report on Carcinogens), подготовленный в рамках национальной программы США по токсикологии	https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html#toc1
База данных США, созданная в рамках национальной программы по токсикологии – включает информацию о токсичных свойствах веществ и способности вызывать отдаленные эффекты	https://ntpsearch.niehs.nih.gov/Home
ChemIDplus	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp
База данных Haz-Map	https://hazmap.nlm.nih.gov/
GENE-TOX	https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/genetox.htm
Банк данных EnviChem	http://www.ymparisto.fi/en-US/Maps_and_statistics/Data_systems/Data_bank_of_Environmental_Properties_of(30591)
CICADS. Concise International Chemical Assessment Document – краткий документ по международной оценке химических веществ	http://www.inchem.org/pages/cicads.html
Интегрированная система с информацией о риске химических веществ Агентства США по защите окружающей среды	https://www.epa.gov/iris
База данных Агентства по охране труда США	https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/toc/toc_chemsamp.html
Японская база данных с результатами классификации опасности химических веществ J-GHS	http://www.safe.nite.go.jp/english/ghs/all_fy_e.html
Европейский перечень существующих химических веществ (EINECS)	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/ec-inventory
Перечень существующих промышленных веществ Австралии (AICS)	https://www.nicnas.gov.au/chemical-inventory-AICS
Перечень существующих химических веществ Японии	http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp
Регистр номеров CAS химической реферативной службы Американского химического агентства	https://www.cas.org/support/documentation/chemical-substances
База данных reaxys.com	reaxys.com
База данных scifinder.cas.org	scifinder.cas.org
Портал по подбору веществ-аналогов SUBSPORT (Substitution Support Portal)	https://www.subsport.eu/
Программный продукт ОЭСР QSAR Toolbox по прогнозированию свойств химического вещества на основе его структуры (модель «структура-активность»)	http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm
Программный продукт EMKG-Expo Tool Федерального института Германии по безопасности и гигиене труда для предсказания ингаляционного воздействия твердых и жидких веществ на рабочем месте	https://www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/en/Exposure/Exposure.html
Программный инструмент АМБИТ, разработанный Европейским советом химической промышленности (CEFIC), для предсказания опасных свойств химических веществ по структурным аналогам, метода Крамера и др.	https://ambitlri.ideaconsult.net/tool2
Программный инструмент BIOTS, разработанный CEFIC, для предсказания потенциала биотрансформации химических веществ	http://cefic-lri.org/toolbox/biots

Приложение 2
к Инструкции по
применению «Метод оценки
риска здоровью,
обусловленного обращением
химической продукции»
(Обязательное)

**Объем информации, необходимый для оценки риска здоровью,
обусловленного обращением химической продукции» в зависимости
от тоннажа производимой/поставляемой химической продукции**

Таблица 1 – Информация для химических веществ с объемом 1 тонна / год до 10 тонн / год

ИНФОРМАЦИЯ О ФИЗИКО-ИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ВЕЩЕСТВА
Состояние вещества (при температуре 20 °С и давлении 101,3 кПа)
Температура плавления/замерзания
Температура кипения
Относительная плотность паров
Давление паров
Вязкость
Поверхностное натяжение
Константа Генри
Скорость испарения
Константа диссоциации и водородный показатель (рН)
Реакционная способность
Растворимость в воде
Растворимость в органических растворителях
Коэффициент распределения в н-октанол/вода ($\log K_{ow}$)
Температура вспышки
Воспламеняемость
Взрывные свойства
Окисляющие свойства
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Острая токсичность (пероральная)
Раздражение или повреждение кожи
Раздражение кожи (<i>in vitro</i>)
Повреждение кожи (<i>in vitro</i>)
Серьезное повреждение глаз или раздражение глаз
Серьезное повреждение глаз или раздражение глаз (<i>in vitro</i>)
Сенсибилизация кожи
Сенсибилизация кожи (<i>in vitro/in chemico</i>)
Испытания не нужно проводить, если доступны испытания <i>in vivo</i> , либо если доступные методики испытаний <i>in vitro/in chemico</i> не применимы к веществу или недостаточны для классификации и оценки рисков
Сенсибилизация кожи (<i>in vivo</i>)
Исследование <i>in vivo</i> необходимо проводить, только если методики испытаний <i>in vitro/in chemico</i> не применимы, или если результаты, полученные в этих исследованиях

ИНФОРМАЦИЯ О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ВЕЩЕСТВА
недостаточны для классификации и оценки рисков
Мутагенность (мутация генов бактерий <i>in vitro</i>)
ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Кратковременная токсичность для водных позвоночных (предпочитаемый вид – <i>Daphnia</i>)
Подавление роста водных растений (предпочтительно водоросли)
Полная биоразлагаемость

Таблица 2 – Дополнительно предоставляемая информация для химических веществ с объемом 10 тонн / год до 100 тонн / год

ИНФОРМАЦИЯ О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ВЕЩЕСТВА
Температура самовозгорания
Окислительные свойства
Гранулометрия
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Раздражение или повреждение кожи (Исследование <i>in vivo</i> необходимо рассматривать, только если исследования <i>in vitro</i> не применимы, или если результаты, полученные в этих исследованиях недостаточны для классификации и оценки рисков)
Серьезное повреждение глаз или раздражение глаз (Исследование <i>in vivo</i> повреждения/раздражения глаз необходимо рассматривать, только если исследования <i>in vitro</i> не применимы, или если результаты, полученные в этих исследованиях недостаточны для классификации и оценки рисков)
Цитотоксичность в клетках млекопитающих (<i>in vitro</i>)
Генная мутация в клетках млекопитающих (<i>in vitro</i>)
Острая токсичность (при вдыхании)
Острая токсичность (при контакте с кожей)
Кратковременные испытания токсичности повторной дозы (28 дней)
Скрининг токсичности для репродуктивной системы/развития
Токсикокинетика
ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Кратковременная токсичность для рыб
Тест на угнетение потребления кислорода активным илом
Гидролиз как функция рН
Скрининг адсорбции/десорбции

Таблица 3 – Дополнительно предоставляемая информация для химических веществ с объемом более 100 тонн / год

ИНФОРМАЦИЯ О ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ВЕЩЕСТВА
Стабильность в органических растворителях и подлинность соответствующих продуктов распада
Константа диссоциации
Вязкость
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Кратковременные испытания токсичности повторной дозы (28 дней)
Субхроническая токсичность (90 дней)
Токсичность для пренатального развития
Расширенное исследование токсичности для репродуктивной системы первого поколения
ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Долгосрочная токсичность для водных позвоночных (предпочитаемый вид – <i>Daphnia</i>)
Долгосрочная токсичность для рыбы
Тест – симуляция полного разложения в поверхностных водах
Почвенный тест–симуляция
Осадочный тест–симуляция
Подлинность продуктов распада
Биоаккумуляция в водных видах (предпочтительно рыба)
Дополнительная информация об адсорбции/десорбции
Кратковременная токсичность для наземных позвоночных
Действие на почвенные микроорганизмы
Кратковременная токсичность для наземных растений

Таблица 4 – Дополнительно предоставляемая информация для химических веществ с объемом более 1000 тонн / год и более

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Долгосрочная токсичность повторных доз в хронических исследованиях (≥ 12 месяцев)
Токсичность для развития
Расширенное исследование токсичности для репродуктивной системы первого поколения
Канцерогенность
ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
Дополнительные испытания биотического распада
Дополнительная информация о трансформации в окружающей среде и поведении вещества и/или о продуктах распада
Долгосрочная токсичность для наземных позвоночных
Долгосрочная токсичность для наземных растений
Долгосрочная токсичность для осадочных организмов
Долгосрочная токсичность для репродуктивной системы птиц

Приложение 3
к Инструкции по применению
«Метод оценки риска
здоровью, обусловленного
обращением химической
продукции»
(Справочное)

**Критерии оценки экспериментальных токсикологических и
экотоксикологических данных по системе Климиша**

Характеристика экспериментальных данных	Критерии оценки
достоверные без ограничений	отчеты об испытаниях или данные, созданные в соответствии с действующими и/или международно признанными рекомендациями по проведению испытаний (предпочтительно в соответствии с GLP (Good laboratory practice – Принципы надлежащей лабораторной практики), или те, в которых экспериментальные параметры основаны на конкретных (национальных) руководствах по проведению испытаний, или в которых все описываемые параметры строго соответствуют методу проведения испытания
достоверные с ограничениями	отчеты об испытаниях или данные (в большинстве случаев полученные не в соответствии с GLP), в которых экспериментальные параметры не полностью соответствуют конкретным нормам проведения испытаний, однако являются достаточными для принятия данных, или в которых описаны процедуры, которые нельзя отнести к методу проведения испытаний, но, тем не менее, они являются полностью подтвержденными и приемлемыми с научной точки зрения
недостоверные	отчеты об испытаниях или данные испытаний, в которых имеются противоречия между системой измерений и исследуемым химическим веществом, или в которых были использованы не соответствующие пути воздействия вещества организмы / системы (например, при нефизиологических путях применения), или которые были выполнены или получены в соответствии с неутвержденными методами, процедуры которых являются недостаточными и неубедительными для проведения экспертной оценки
не подлежащие рассмотрению	отчеты об исследованиях или данные, которые не дают представления о конкретных подробностях проведения испытаний и только перечисляются в кратких рефератах или вспомогательной литературе (книги, обзоры и пр.)

Приложение 4
к Инструкции по применению
«Метод оценки риска
здоровью, обусловленного
обращением химической
продукции»
(Справочное)

**Типы эпидемиологических данных, позволяющих
идентифицировать опасность химического вещества**

Тип эпидемиологических данных	Применение
Аналитические эпидемиологические исследования подвергшихся воздействию групп населения (исследования «случай/контроль», когортные и перекрестные исследования)	Используются для определения взаимосвязи между воздействием на человека и последствиями и могут предоставить наилучшие данные для оценки риска
Корреляционные эпидемиологические исследования	Используются для определения дальнейших исследований, но не очень полезны для оценки риска, поскольку они часто могут только идентифицировать закономерности, но не могут установить причинный агент или степень воздействия на человека
Отчеты о случаях отравлений	Используются для доказательства эффектов, которые могут не наблюдаться у экспериментальных животных. При этом необходима тщательная оценка надежности и актуальности сообщений о случаях, поскольку в них часто отсутствует важная информация, например, о чистоте вещества, воздействии на человека и последствиях
Контролируемые исследования на людях–добровольцах	Допустимо использовать очень редких случаях. Не рекомендуется проводить тестирование с участием добровольцев, но когда данные хорошего качества уже доступны, их следует использовать по мере необходимости в хорошо обоснованных случаях

Приложение 5
к Инструкции по применению
«Метод оценки риска
здоровью, обусловленного
обращением химической
продукции»
(Справочное)

Рекомендации по описанию видов использования химического вещества / смеси, дескрипторы и категории способов использования

При описании вида использования химического вещества / смеси используют следующие ключевые элементы:

- стадии жизненного цикла;
- категории использования;
- описание дальнейшего использования для последующих пользователей;
- описание различных видов деятельности, способствующих использованию (с точки зрения здоровья человека);
- техническая функция вещества при употреблении.

Дескрипторы способов использования*. Дескрипторы использования структурируют различные способы использования веществ и смесей, представленных в различных секторах промышленности. Система дескрипторов основана на пяти отдельных категориях. Каждая категория имеет заранее определенный дескриптор, который в сочетании с другими дескрипторами образует краткое описание способа использования.

Дескрипторы способов использования:

- сектор использования (SU);
- категория продукта (PC);
- категория изделия (AC);
- категория процесса (PROC);
- категория поступления в окружающую среду (ERC).

* 1. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>

2. Bokkers, B.G.H, APROBA-Plus: a probabilistic tool to evaluate and express uncertainty in hazard characterization and exposure assessment of substances / B.G.H. Bokkers [et al.]/ Food and Chemical Toxicology. – 2017. – Vol. 220. – pp. 408–17.

3. ConsExpo Web: Consumer Exposure models – model documentation. Bilthoven, the Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0197.pdf>

4. EPA ExpoBox (a toolbox for exposure assessors). Washington (DC): United States Environmental Protection Agency. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.epa.gov/expobox>.

Категории способов использования описывают назначение химического вещества и связывают фактическое применение химического вещества с общими сценариями воздействия и моделями, отражающими промышленное производство, цепи поставок и исследования. В порядках регистрации и нотификации к ТР ЕАЭС 041/2017 «О безопасности химической продукции» применяются следующие категории способов использования продукции:

- красители;
- промежуточные продукты;
- растворители;
- связующие материалы;
- очищающие / моющие вещества;
- удобрения, агрохимикаты;
- пропитывающие вещества;
- поверхностно-активные вещества.

Приложение 6
к Инструкции по применению
«Метод оценки риска
здоровью, обусловленного
обращением химической
продукции»
(Обязательное)

Основные элементы финального сценария воздействия (СВ)

Элемент	Содержание
Краткий заголовок СВ	
Процессы и виды деятельности, описанные в СВ	
Рабочие условия использования	длительность и частота использования (при необходимости указать – для работников, потребителей, окружающей среды); физическое состояние вещества или смеси; отношение величины поверхности к объему для изделий (газ, жидкость, порошок, гранулы; твердое вещество однородного строения, при необходимости – площадь поверхности изделия на количество содержащегося в нем вещества); концентрация вещества в смеси или изделии; количество вещества, используемое за определенное время или в рамках определенного вида деятельности (при необходимости указать по категориям воздействия – для работников, потребителей, окружающей среды); прочие условия производства и использования (например, температура, кислотно – щелочной баланс (рН), затраты механической энергии, емкость принимающей среды)
информация об оценке воздействия и руководство для последующих пользователей (DU)	оценка воздействия с указанием источника воздействия; руководство для DU по оценке степени соответствия СВ при дальнейшем использовании в технологическом процессе

Приложение 7
к Инструкции по применению
«Метод оценки риска
здоровью, обусловленного
обращением химической
продукции»
(Справочное)

Пример расчета DNEL / DMEL

Расчет DNEL / DMEL) состоит из нескольких этапов (пп. 26-36 настоящей Инструкции):

определение дескрипторов дозы для каждой отправной (исходной) точке на основе имеющейся информации и токсикологических исследований;

изменение дескриптора дозы на правильную точку отравления (POD) (при необходимости);

определение механизма воздействия (пороговый / беспороговый);

применение общего фактора неопределенности (AF) для исправленной POD;

получение DNEL или DMEL для POD путем деления дескриптора дозы на общий AF или AS;

выбор ведущего пути на здоровье и соответствующего ведущего DNEL или DMEL.

1. Пример расчета DNEL

Этап 1: Определение дескрипторов дозы для каждой конечной точки исходя их характеристики опасностей для здоровья:

1.1. Местное раздражающее действие химического вещества на кожные покровы.

дескриптор дозы NOAEL 50 мг/кг массы тела / день (установлен в экспериментах на крысах)

Обоснование выбора дескриптора дозы для дермального пути поступления: раздражение кожи наблюдается при более высоких дозах, чем было получено при оценке воздействия.

1.2. Изменения в надпочечниках (системное действие)

Дескриптор дозы NOAEL 10 мг/кг массы тела / день

Обоснование выбора дескриптора дозы - неблагоприятные изменения надпочечников, наблюдаемые при более высоких дозах

1.3. Эффекты развития (системный эффект)

Дескриптор дозы NOAEL 50 мг/кг массы тела / день

Обоснование выбора дескриптора дозы: неблагоприятные эффекты развития, наблюдаемые при более высоких дозах.

Этап 2: Определение порогового/непорогового значения (способ действия - кожный путь, местные и системные эффекты действия)

Раздражение: информация доза - ответ поддерживает пороговое значение.

Надпочечниковые эффекты: информация доза - ответ поддерживает пороговое значение.

Эффекты развития: информация доза - ответ поддерживает пороговое значение.

Этап 3: Изменение точки POD

3.1. Раздражение (местное) - модификация не требуется

3.2. Надпочечниковые (системные) эффекты: данные по конкретным веществам указывают на то, что абсорбция через кожу в 2 раза меньше у людей, чем у крыс

$$10 \text{ мг/кг} \times 1/0,5 = 20 \text{ мг/кг}$$

3.3. Системные эффекты развития

Данные по конкретным веществам указывают на то, что абсорбция через кожу в 2 раза меньше у людей, чем у крыс.

$$50 \text{ мг/кг} \times 1/0,5 = 100 \text{ мг/кг}$$

Этап 4: Применение факторов неопределенности

Таблица 1 – Применение факторов неопределенности для расчета DNEL

Исходные данные	Местное раздражающее действие	Эффекты воздействия на надпочечники	Системные эффекты развития
Уточненная отправная точка <i>POD</i> (NOAEL)	50	20	100
Внутривидовые	5	5	5
Межвидовые	1	10	10
Длительность воздействия	2	2	2
Доза-ответ	3	3	3
Конечная величина АФ	$5 \times 1 \times 2 \times 3 = 30$	$5 \times 10 \times 2 \times 3 = 300$	$5 \times 10 \times 2 \times 3 = 300$
DNEL= NOAEL/АФ мг/кг массы тела/день	$50/30=1,7$	$20/300=0,1$	$100/300=0,3$

Этап 5: Выбор ведущий путь воздействия

Преобразование кожного пути в ингаляционный не подходит для определения местного воздействия. Таким образом DNEL - дермальный-долгосрочный - местный составляет 1,7 мг/кг массы тела/день, DNEL-дермальный-долгосрочный-системный составит 0,1 мг/кг массы тела/день.

2. Пример расчета DMEL

Этап 1: Проведение идентификации дескриптора дозы:

В качестве отправной точки POD используется показатель $T_{25} = 250$ ppm (частей на миллион).

Этап 2: Определение порогового / непорогового механизма воздействия:

Непороговый канцероген

Этап 3: Изменение отправной точки POD

Модификация не требуется.

Этап 4: Применение факторы неопределенности

В данном случае вместо фактора неопределенности AF, будем использовать фактор экстраполяции риска (AS).

Таблица 2 – Применение фактора экстраполяции риска для расчета DMEL

Исходные данные	Канцерогенные эффекты
Уточненная отправная точка POD (T_{25})	250 ppm
Уровень риска онкологического заболевания	1×10^{-5}
Фактор экстраполяции риска (AS).	25000
$DMEL = T_{25} / AS$ ppm	$250 / 25000 = 0,01$ ppm