

2.2. Оцінка залежності «доза – відповідь»

Оцінка залежності «доза-відповідь» – це процес кількісної характеристики токсикологічної інформації і встановлення зв'язку між впливаючою дозою (концентрацією) забруднюючої речовини і випадками шкідливих ефектів у популяції, що експонується.

Аналіз залежності «доза-відповідь» **передбачає** встановлення причинної обумовленості розвитку шкідливого ефекту при дії даної речовини, виявлення найменшої дози, що викликає розвиток спостережуваного ефекту, та визначення інтенсивності зростання ефекту при збільшенні дози.

Міжнародна методологія оцінки ризику передбачає, що [6]:

- канцерогенні ефекти при впливі хімічних канцерогенів, що володіють генотоксичною дією, можуть виникати при будь-якій дозі, що викликає ініціювання пошкоджень генетичного матеріалу;

- для неканцерогенних речовин і канцерогенів з негенотоксичним механізмом дії передбачається існування порогових рівнів, нижче яких шкідливі ефекти не виникають.

Метою даного етапу є узагальнення та аналіз всіх наявних даних по гігієнічним нормативам, безпечним рівням впливу (референтних дозах і концентраціях), критичним органам/системам і шкідливим ефектам, а також оцінка застосовності цих даних для вирішення завдань, поставлених у проекті з оцінки ризику.

На даному етапі здійснюється спільний аналіз якісних даних про показники небезпеки аналізованої хімічної сполуки, отриманих в процесі ідентифікації небезпеки, і відомостей про кількісні параметри залежностей «концентрація (доза) – відповідь».

Оцінка ризику суто конкретна і оцінює ризик розвитку конкретних шкідливих ефектів та/або ступінь правдоподібності поразки певних органів і

систем організму людини.

Орієнтуватися слід на той шкідливий ефект, який виникає при дії найменшої з ефективних доз (критичний ефект, критичні органи / системи). Такий підхід використовується при встановленні референтних рівнів впливу хімічних речовин. При цьому, однак, не слід ігнорувати й інші шкідливі ефекти, що виникають при дозах, які перевищують порогову.

Характеристиками залежності «доза – відповідь», які використовуються для оцінки канцерогенного ризику, а також ризиків для здоров'я при впливі деяких найбільш поширених хімічних забруднень є [6]:

- величина нахилу залежності, що відображає зростання ймовірності розвитку шкідливої реакції при збільшенні дози (концентрації) на 1 мг/кг або 1 мг/м³;

- рівень впливу, пов'язаний з певною ймовірністю ефекту (показники цієї групи застосовуються для встановлення реперних, тобто опорних доз і концентрацій).

Для характеристики ризику розвитку неканцерогенних ефектів використовуються такі показники залежностей «доза – відповідь», як максимальна недіюча доза і мінімальна доза, що викликає пороговий ефект (для неканцерогенів і канцерогенів, що володіють негенотоксичним механізмом дії). Ці показники є основою для встановлення рівнів мінімального ризику - **референтних доз (RfD) і концентрацій (RfC)** хімічних речовин.

Референтна доза/концентрація (RfD/RfC) – добовий вплив хімічної речовини протягом життя, що встановлюється з урахуванням всіх наявних сучасних наукових даних та, імовірно, не призводить до виникнення ризику для здоров'я у чутливих груп населення.

Їх застосування характеризує правдоподібність відсутності шкідливих реакцій. Перевищення референтної (безпечної) дози не обов'язково пов'язане з розвитком шкідливого ефекту: **чим вище впливаюча доза і чим більше вона перевершує референтну, тим вище ймовірність появи шкідливих відповідей.**

Проте оцінити цю ймовірність при даному методичному підході не можливо. У зв'язку з цим підсумкові характеристики оцінки експозиції на основі референтних доз і концентрацій отримали назву **коефіцієнти і індекси небезпеки (НҚ, ІІ)**.

Коефіцієнт небезпеки – відношення дози (або концентрації) впливу хімічної речовини до її безпечного (референтного) рівня впливу.

Індекс небезпеки – сума коефіцієнтів небезпеки для речовин з однорідним механізмом дії або сума коефіцієнтів небезпеки для різних шляхів надходження хімічної речовини.

Слово «небезпека» в назвах цих характеристик підкреслює їх відмінність від традиційного поняття про ризик, як кількісної міри вірогідності розвитку шкідливого ефекту.

2.2.1. Параметри для оцінки неканцерогенного ризику

У методології оцінки ризику в якості параметрів для оцінки неканцерогенного ризику використовуються референтні рівні впливу (референтні дози і концентрації), а також параметри залежності «концентрація – відповідь», отримані в епідеміологічних дослідженнях.

При оцінці ризику розвитку неканцерогенних ефектів, як правило, виходять з припущення про наявність порогу шкідливої дії, нижче якого шкідливі ефекти не розвиваються. Однак для окремих забруднень навколишнього середовища наявність даного порогу не доведена (наприклад, зважені речовини).

За відсутності референтної концентрації в якості її еквівалента можливе застосування гранично допустимих концентрацій (ГДК) або максимальних недіючих доз (МНД) і концентрацій (МНК), встановлених за прямими ефектами на здоров'я: у воді водойм - за санітарно-токсикологічною ознакою шкідливості, в атмосферному повітрі населених місць - за резорбтивним і рефлекторно-резорбтивним ефектами.

При оцінці залежності «доза (концентрація) – відповідь» пріоритет мають

результати, отримані шляхом епідеміологічних і клінічних спостережень.

Розрізняють чотири види оцінки ефекту [6]:

- додатковий (атрибутивний) ризик;
- відносний ризик;
- додатковий популяційний ризик;
- додаткова частка популяційного ризику.

При аналізі результатів досліджень «випадок – контроль» використовують показник відношення шансів.

Відносний ризик (RR) являє собою відношення ризику виникнення якого-небудь захворювання у осіб, що піддавалися впливу досліджуваного фактора, до ризику захворювання у осіб, що не піддавалися цьому впливу. Відносний ризик, близький до одиниці, свідчить про відсутність впливу досліджуваного чинника на розвиток захворювання. Чим більше величина ризику перевищує одиницю, тим більш сильний вплив даний фактор чинить на ризик виникнення порушень стану здоров'я.

Додатковий (атрибутивний) ризик (AR) визначає частку ризику, обумовленого впливом досліджуваних факторів навколишнього середовища, і являє собою ймовірність розвитку захворювання або іншого порушення здоров'я (у % від загального числа цих захворювань або порушень здоров'я на даній території), пов'язану з досліджуваним фактором. Якщо допустити, що вихідна захворюваність пов'язана з іншими причинами, то додатковий ризик – це додаткові випадки розвитку захворювання, обумовлені впливом фактора ризику.

Для простоти розрахунків ризику залежності «концентрація – відповідь» нерідко характеризують у вигляді приросту відносного ризику або у вигляді відносної зміни аналізованого показника здоров'я (наприклад, у %) при зростанні концентрації хімічної сполуки на 10 мкг/м^3 .

Параметри для розрахунку ризику, отримані в епідеміологічних дослідженнях, можуть також представлятися у вигляді одиничного епідеміологічного ризику – ризик на 1 мкг/м^3 .

Показники, отримані в епідеміологічних дослідженнях, дають можливість оцінки ризику по широкому спектру порушень стану здоров'я людини (табл. 2.7) [6].

Таблиця 2.7

Приклади залежностей «концентрація – відповідь», отриманих в епідеміологічних дослідженнях

Речовина	Ефект
Завислі речовини	Загальна смертність Смертність від серцево-судинних захворювань Смертність від захворювань органів дихання Число дітей і підлітків, що страждають бронхітом (вік менше 18 років) Частота симптомів з боку верхніх відділів дихальних шляхів Частота симптомів з боку нижніх відділів дихальних шляхів Частота кашлю Частота загострення бронхіальної астми
Азоту діоксид	Збільшення частоти випадків появи симптомів з боку верхніх дихальних шляхів у дітей Збільшення тривалості періодів загострення захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей Збільшення частоти захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей
Речовина	Ефект
Сірки діоксид	Додаткова смертність Смертність від серцево-судинних захворювань Смертність від захворювань органів дихання Збільшення госпіталізації та/або звернень за швидкою медичною допомогою з приводу респіраторних захворювань осіб у віці 65 років і більше Збільшення числа нападів астми у астматиків
Вуглецю оксид	Відсоткова зміна вмісту карбоксигемоглобіну в крові Частота госпіталізації та/або звернення з приводу захворювань серця

	(у віці 65 років і більше) Зміна частоти нападів у некурящих хворих на стенокардію у віці 35-37 років, відсоткове зменшення тривалості міжреступного періоду
Свинець	Концентрація свинцю в крові плоду, дітей, чоловіків, жінок Зниження інтелекту у дітей Неонатальна смертність Гіпертензії, передчасна смерть внаслідок гіпертензії Захворювання коронарних судин серця Інсульт
Озон	Напади астми Незначне обмеження денної активності Госпіталізація з приводу респіраторних захворювань
Кадмій	Концентрація кадмію в біосубстратах Нефропатія Смертність від захворювання нирок

2.2.2. Застосування референтних рівнів впливу

Рекомендовані значення референтних доз і концентрацій із зазначенням критичних органів та/або систем, джерел інформації представлені у додатку Б.

Для оцінки ризику при короткочасних впливах хімічних речовин безпечні рівні для здоров'я диференційовані за тривалістю експозиції, контингенту експонованих осіб, а також тяжкості можливих несприятливих наслідків для здоров'я людини.

Безпечні рівні короткочасних впливів спрямовані на попередження смертельних результатів, розвитку гострих отруєнь різного ступеня тяжкості або неприємних суб'єктивних відчуттів при нетривалому, але інтенсивному забрудненні навколишнього середовища, обумовленому несприятливими метеорологічними умовами (смоги, токсичні тумани), аварійними позаштатними ситуаціями, а також залповими викидами, скидами і потоками токсичних речовин у високих концентраціях на небезпечних виробництвах.

Ці рівні зазвичай розробляються для умов короткочасного безперервного хімічного впливу з тривалістю від 5-30 хв. до 6-8 і 24 год. При цьому передбачається, що повторний гострий вплив на населення неприпустимий або час його можливого настання багаторазово перевищує тривалість відновного періоду.

У додатку В приведені відомості про рекомендовані значення референтних рівнів **гострих інгаляційних впливів на населення (ARfC)** – максимальних концентраціях, що не викликають шкідливих для здоров'я ефектів у більшості чутливих індивідуумів при регламентованому часу усереднення експозиції.

2.2.3. Параметри для оцінки канцерогенного ризику

Основний параметр для оцінки канцерогенного ризику впливу канцерогенного агента з безпороговим механізмом дії – **фактор канцерогенного потенціалу (CPF)** або **фактор нахилу (SF)**, що характеризує ступінь наростання канцерогенного ризику із збільшенням впливаючої дози на одну одиницю.

Фактор канцерогенного потенціалу або **фактор нахилу** – міра додаткового індивідуального канцерогенного ризику або ступінь збільшення імовірності розвитку раку за впливу канцерогена.

Фактор нахилу має розмірність $(\text{мг/кг}\cdot\text{день})^{-1}$. Цей показник відображає верхню, консервативну оцінку канцерогенного ризику за очікувану тривалість життя людини (70 років).

Значення SF встановлюються окремо для інгаляційного (**SFi**) і перорального (**SFo**) надходження хімічних канцерогенів. Перелік канцерогенних речовин з відібраними відповідно до міжнародних рекомендацій факторами канцерогенного потенціалу, класами канцерогенності за класифікаціями U.S. EPA і МАВР, а також джерелами інформації міститься в додатку А.

Іншим параметром для оцінки канцерогенного ризику є величина так званого **одиничного ризику (UR)**, що представляє собою верхню,

консервативну оцінку канцерогенного ризику у людини, яка піддається протягом всього свого життя постійному впливу аналізованого канцерогену в концентрації 1 мкг/м³ (атмосферне повітря) або 1 мкг/л (питна вода).

Одиничний ризик розраховується з використанням величини SF і стандартних значень маси тіла людини (70 кг), добового споживання повітря (20 м³/доб) і питної води (2 л/доб) (формули 2.3 і 2.4):

$$URi[\text{мкг/м}^3] = SFi[(\text{кг}\cdot\text{доб.})/(\text{мг})]\cdot 1/70 [\text{кг}]\cdot 20 [\text{мг}^3/\text{доб.}], \quad (2.3)$$

$$URo[\text{мкг/л}] = SFo[(\text{кг}\cdot\text{доб.})/(\text{мг})]\cdot 1/70 [\text{кг}]\cdot 2 [\text{л/доб.}]. \quad (2.4)$$

2.2.4. Вибір параметрів залежності «доза – відповідь» для оцінки ризику.

Аналіз невизначеностей

Основними джерелами невизначеностей, які можуть мати місце при проведенні оцінки залежності «доза/концентрація-відповідь», є невизначеності:

- пов'язані з встановленням референтного рівня впливу;
- зумовлені перенесенням результатів епідеміологічних досліджень на експоновану популяцію, що оцінюється;
- пов'язані з встановленням ступеня доведеності канцерогенного ефекту у людини;
- у визначенні критичних органів / систем та шкідливих ефектів;
- пов'язані з незнанням механізмів взаємодії компонентів сумішей хімічних речовин або особливостей токсикокінетики і токсикодинаміки при різних шляхах надходження шкідливої речовини в організм і при одночасному його надходженні різними шляхами.