

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ»**

На правах рукописи

АТИСКОВА

Нина Георгиевна

**ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ
МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ ПО
РЕЗУЛЬТАТАМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ**

14.02.01 – Гигиена

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук

П.З. ШУР

Пермь 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ	52
ГЛАВА 3 ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ЗАГРЯЗНЕНИИ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ НА УРОВНЕ СРЕДНЕСУТОЧНОЙ ПДК.....	68
ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ОБОСНОВАНИЯ СРЕДНЕГОДОВЫХ ПДК МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ.....	75
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ.....	81
ГЛАВА 6. АПРОБАЦИЯ ПРЕДЛОЖЕННЫХ СРЕДНЕГОДОВЫХ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ И МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
БИБЛИОГРАФИЯ.....	116
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	141
ПРИЛОЖЕНИЕ А	144
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ В	159
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	168
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	171

ВВЕДЕНИЕ

По данным государственных докладов о санитарно-эпидемиологическом благополучии за 2012-2013 гг. регионов с преобладанием металлургической и металлообрабатывающей промышленности, например, Красноярского края, Свердловской, Челябинской, Оренбургской, Липецкой, Кемеровской, Московской областей, республики Хакасия и др., указано, что до 50% населения этих территорий Российской Федерации, подвергается хроническому ингаляционному воздействию различных уровней марганца и никеля. В то же время, на данных территориях отмечается повышенная заболеваемость с неблагоприятной динамикой для болезней органов дыхания, крови и кроветворных органов, иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки, нервной системы [29,50, 58-62], возникновение которых может быть обусловлено хроническим ингаляционным воздействием этих металлов [58,61].

Влияние большинства металлов, в том числе, марганца и никеля, поступающих ингаляционным путем при хронической экспозиции, изучено достаточно полно, для большинства из них обоснованы максимально разовые и среднесуточные ПДК, однако результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии нарушений здоровья при длительной экспозиции даже в условиях соблюдения этих нормативов и присутствии в атмосферном воздухе значительно меньших концентраций ряда металлов [52].

Большинство принятых максимально разовых и среднесуточных ПДК базируются, главным образом, на результатах токсикологических исследований, хотя в ГН 2.1.6.1338-03 предусмотрено, что предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест устанавливаются

на основании комплексных токсиколого-гигиенических и эпидемиологических исследований с учетом международного опыта. В то же время в ряде работ указывается, что эпидемиологические исследования влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения должны занимать приоритетное место в гигиеническом регламентировании [74,78]. При разработке гигиенических нормативов для более длительных периодов осреднения, например, среднегодовых, роль анализа международного опыта и эпидемиологических исследований существенно возрастает. В большинстве зарубежных стран для установления стандарта учитываются главным образом эпидемиологические данные о влиянии загрязнений атмосферного воздуха на здоровье населения [175,202]. Признано, что оценка риска, должна быть ключевым элементом в установлении стандартов, касающихся безопасности объектов среды обитания [8,55,205], однако, до настоящего времени эта методология не применялась при разработке используемых в России ПДК с.с. содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, в том числе и для марганца и никеля.

Обоснование среднегодовых гигиенических нормативов марганца и никеля по критерию допустимого риска здоровью на базе результатов эпидемиологических исследований может позволить гармонизировать их с аналогичными стандартами, используемыми в мировой практике. Соответствующие стандарты для Российской Федерации, применение которых возможно при проведении оценки риска, могут быть получены в результате установления нормативов с использованием критерия допустимого риска здоровью населения, имеющих среднегодовое осреднение [8,31].

В то же время существующие методические подходы к анализу неканцерогенного риска не позволяют осуществлять его количественную оценку. Использование результатов эпидемиологических исследований при разработке методов количественной оценки неканцерогенного риска для здоровья и установлении параметров зависимости «экспозиция – вероятность ответа» для

условий хронического ингаляционного воздействия никеля и марганца может позволить применить современные методы моделирования риска и дать его численную характеристику.

Таким образом, разработка среднегодовых нормативов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе с учетом международного опыта оценки риска здоровью населения и результатов эпидемиологических исследований, а также количественная оценка пожизненного риска здоровью, связанная с хронической ингаляционной экспозицией этих загрязнителей, актуальны для современной гигиенической науки и практики.

Цель исследования: Научно обосновать среднегодовые гигиенические нормативы содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам эпидемиологических исследований заболеваемости и нарушения функций критических органов и систем и оценки риска здоровью населения.

Задачи исследования:

1. Разработать алгоритм исследований для обоснования среднегодовых гигиенических нормативов на базе эпидемиологических исследований и количественной оценки риска здоровью.

2. Провести углубленные клинико-лабораторные, эпидемиологические исследования состояния здоровья детей и оценку загрязнения атмосферного воздуха марганцем и никелем в местах их проживания.

3. Провести оценку причинно-следственных связей заболеваемости и нарушения функций критических органов и систем с экспозицией марганцем и никелем по результатам эпидемиологических исследований, на примере детского населения.

4. Обосновать среднегодовые ПДК марганца и никеля для условий хронического ингаляционного поступления на базе реперных уровней, полученных при исследовании установленных причинно-следственных связей, и моделирования эволюции риска здоровью.

5. Провести апробацию предложенных среднегодовых гигиенических нормативов марганца и никеля и методических подходов к количественной оценке риска здоровью на примере территории с развитой металлургической и металлообрабатывающей промышленностью.

Научная новизна работы:

Предложен алгоритм обоснования среднегодовых ПДК марганца и никеля, базирующийся на принципах гигиенического нормирования вредных веществ в атмосферном воздухе, дополненных положениями методологии оценки риска здоровью.

Установлены достоверные и адекватные зависимости, характеризующие в условиях хронического воздействия на уровне ниже ПДК_{с.с.} связь загрязнения атмосферного воздуха марганцем с нарушением функций нервной системы (нарушения сна) и возникновением состояний, характеризующих неспецифическую сенсibilизацию (повышение общего числа эозинофилов, повышение IgE общего, atopический дерматит); при хроническом ингаляционном воздействии никеля на уровнях ниже ПДК_{с.с.} установлена опасность формирования заболеваний органов дыхания (астма и хронический тонзиллит) и нарушений функций иммунной системы (повышение процента фагоцитоза, снижение уровня супреоксиддисмутазы, повышение фагоцитарного числа), что позволило уточнить критические системы и органы для условий хронического ингаляционного воздействия данных химических веществ.

Установлены реперные уровни содержания марганца (0,00004 – 0,00015 мг/м³) и никеля (0,00002 – 0,00005 мг/м³) в атмосферном воздухе с учетом риска критических ответов со стороны здоровья населения.

Научно обоснованы среднегодовые ПДК марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам оценки риска на базе эпидемиологических исследований с использованием эволюционного моделирования, которые могут рассматриваться в качестве критериев безопасности для условий пожизненного ингаляционного воздействия. Величина среднегодовой ПДК для марганца составила 0,00005 мг/м³

(критические эффекты - аллергические реакции, проявляющиеся в виде атопического дерматита и повышения уровня IgE); величина среднегодовой ПДК для никеля составила $0,00005 \text{ мг/м}^3$ (критические эффекты - болезни органов дыхания с аллергическим компонентом).

Предложены методические подходы к проведению количественной оценки неканцерогенного риска здоровью населения, предусматривающие последовательное моделирование зависимостей «экспозиция – отношение шансов» с установлением реперных уровней экспозиции и «экспозиция – вероятность ответа» с определением уровней риска здоровью с учетом вероятности негативных ответов и их тяжести.

Установлено, что загрязнение атмосферного воздуха на уровне ПДКс.с. марганцем может формировать риск болезней нервной системы, органов дыхания и сенсibilизации организма, никелем – заболеваний органов дыхания, в том числе с аллергическим компонентом, нервной, иммунной системы и системы крови, а также риск возникновения злокачественных новообразований.

Количественная оценка риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия марганца с учетом тяжести ответа показала, что содержание марганца в атмосферном воздухе на уровне $0,05-0,1$ ПДКс.с. при пожизненном воздействии приводит к формированию у чувствительных групп недопустимого риска развития атопического дерматита ($R = 8 \cdot 10^{-2}$).

Практическая значимость работы заключается:

Разработанные на основе международных принципов оценки риска алгоритм обоснования гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе использован при подготовке материалов по обоснованию среднегодовых ПДК марганца и никеля в атмосферном воздухе населенных мест.

Предложенные методические подходы к количественной оценке неканцерогенного риска здоровью населения использованы при разработке методических рекомендаций МР 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе

построения эволюционных моделей» (Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко «2» мая 2012 г), а также учебного пособия «Анализ риска здоровью человека. Количественная оценка риска здоровью населения при воздействии опасных химических факторов» для студентов, обучающихся по направлениям подготовки магистров «Биология» и «Экология и природопользование».

Результаты проведенных научных исследований используются в рамках выполнения основных функций Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, в том числе при планировании и проведении контрольно-надзорной деятельности, организации системы социально-гигиенического мониторинга (акт внедрения от 17.09.2014 г.); ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» при разработке нормативно-методических документов, проведении санитарно-гигиенической экспертизы влияния факторов среды обитания на здоровье населения, при подготовке материалов по обоснованию гигиенических нормативов по критерию допустимого риска здоровью (протокол заседания Ученого совета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 17.04.2014 №5); Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области при разработке мероприятий по управлению и снижению риска для здоровья населения г. Нижний Тагил, совершенствованию программ социально-гигиенического мониторинга и медико-профилактических мероприятий (акт внедрения от 29.10.2014г.). Материалы исследования используются в учебном процессе при преподавании дисциплин специальности «Экология и природопользование» (05.03.06) студентам бакалавриата, специалитета специальности «Экология и природопользование» (окружающая среда и здоровье

человека) и «Биология» (медико- биологические науки) магистратуры биологического факультета.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Содержание марганца и никеля в атмосферном воздухе на уровне среднесуточной ПДК не обеспечивает допустимого уровня пожизненного риска здоровью при хронической экспозиции.

2. Алгоритм, базирующийся на принципах гигиенического нормирования, дополненных положениями методологии оценки риска здоровью, включающий анализ отечественного и международного опыта оценки токсикологических параметров марганца и никеля при ингаляционном поступлении, установление реперных уровней содержания этих веществ в воздушной среде и эволюционное моделирование риска, может рассматриваться как основа для разработки среднегодовых гигиенических нормативов содержания этих химических веществ в атмосферном воздухе.

3. Предложенные гигиенические среднегодовые нормативы содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе обеспечивают допустимый уровень риска для здоровья и могут быть использованы для гигиенической оценки санитарно-эпидемиологической ситуации по критерию допустимого риска здоровью населения и обоснования необходимости принятия управленческих решений.

Апробация материалов диссертации. Диссертация апробирована на заседании Ученого совета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» 12 декабря 2014 г.

Результаты исследования доложены и обсуждены на Второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения» (г. Пермь, 2011), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (г. Пермь, 2012), научно-

практической конференции молодых ученых «Исследовательский потенциал молодых ученых в решении проблем гигиенической безопасности населения России» (г. Мытищи, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (г. Пермь, 2014), Пленуме Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды на тему: "Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем" (г. Москва, 2014), Международной конференции по вопросам управления качеством окружающей среды и здоровьем населения (International Conference on Environmental and Public Health Management (ICERHM 2014)) (г. Лондон, 2014), 24-ой ежегодной встрече общества по оценке экспозиции (24th Annual Meeting of the International Society of Exposure Science) (г. Цинциннати, 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-профилактические мероприятия в управлении химическими рисками» (Екатеринбург, 2014).

Личный вклад автора. При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия составила 80%. Формирование целей и задач исследования, статистическая обработка, концептуальный анализ фактического материала и обобщение результатов полностью проведены автором работы.

Публикации. По результатам исследования опубликовано 21 печатных работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 3 в зарубежной печати.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время во многих регионах Российской Федерации сложилась неблагоприятная экологическая обстановка, при этом доказано, что в загрязненных районах уровень общей заболеваемости и частота неспецифических мультисистемных синдромов, характеризующихся как донозологические состояния, в том числе и среди детского населения, повышены в 1,5-2 раза по сравнению с территориями экологического благополучия [38,73].

Установлено, что изменения окружающей среды ведут к изменению иммунного статуса, показателей крови, повышенной заболеваемости ОРЗ и другими заболеваниями [27,58-62]. Ряд исследователей выявили большую распространенность аллергических болезней у населения, проживающего в промышленно загрязненных районах [9]. Поэтому по мнению ряда авторов в качестве одного из эффектов для оценки негативного воздействия факторов окружающей среды могут быть выбраны аллергические заболевания, являющиеся мультифакториальной патологией с ярко выраженной средовой компонентой [22].

Наиболее чувствительной к негативному воздействию неблагоприятных факторов среды обитания является детская популяция, что связано с анатомо-физиологическими особенностями детского организма, обусловленными низкой эффективностью барьерных факторов верхних дыхательных путей, повышенной проницаемостью слизистых оболочек, гематоэнцефалического барьера, ограниченной экскреторной функцией почек, увеличением в процессе роста массы жировой и костной ткани, что способствует депонированию токсичных веществ [10,11,17], кроме того незрелость ферментных систем обуславливает снижение эффективности факторов местного иммунитета, антиоксидантной защиты, системы детоксикации химических соединений [17,28,173,189].

Наибольший риск для здоровья населения промышленно развитых городов с преимущественным размещением металлургического, машиностроительного производств, представляют металлы и их соединения, относящиеся к чрезвычайно опасным и опасным химическим веществам (1 и 2 класс опасности) [19]. Металлы характеризуются высокой распространенностью в объектах внешней среды селитебных зон и высокой повреждающей способностью при длительном внешнесредовом поступлении в организм, оказывая выраженное негативное воздействие на функциональные системы, обеспечивающие адаптацию детей, даже в допороговых концентрациях.

Металлы опасны тем, что обладают высокой реакционной способностью, могут накапливаться в организме и вмешиваться в метаболические циклы, быстро изменять свою химическую форму при переходе из одной среды в другую, не подвергаются биохимическому разложению, вступают в многочисленные химические реакции друг с другом и с другими химическими соединениями, могут обусловить дефицит эссенциальных элементов, вытесняя их из связи с белковыми компонентами [101,102].

Поступление металлов в организм в условиях внешнесредового воздействия в основном происходит ингаляционным путем в виде аэрозолей с атмосферным воздухом [20,75] и оказывает негативное влияние не только на дыхательные пути, находящиеся в непосредственном контакте, но и на весь организм в целом за счет альвеолярно-капиллярной диффузии и поступления в системный кровоток.

Негативные эффекты обуславливаются как прямым токсическим действием металлов на клеточные мембраны в месте их контакта – дыхательные пути, так и общетоксическими эффектами [42,44].

В перечне негативных эффектов значительное место занимает мембранотоксический эффект, который возникает при ингаляционном поступлении в организм металлов, и обеспечивается прямым токсическим действием последних, вследствие чего повреждается билипидный слой клеточной стенки дыхательных путей. При развитии мембранотоксического эффекта формируется сенсibilизация,

за счет идентификации иммунокомпетентными клетками поврежденных мембран в качестве чужеродных элементов. Большая часть исследуемых соединений металлов обладает сенсibiliзирующим действием на организм даже на уровне референтных доз [1,20].

В этих случаях активация иммунной системы развивается намного раньше признаков хронической интоксикации. Развитие патологического процесса, обусловленного действием солей металлов, может иметь в своей основе как иммунные, так и неиммунные механизмы. Сами по себе металлы и их соли не являются антигенами, и по отношению к ним не происходит специфической иммунной реакции. Металлы приобретают новые свойства, включающие способность стимулировать иммунокомпетентную систему после ряда химических превращений в организме (окисление с превращением в отрицательно заряженный катион) и вступления в соединения с белками (органификации) [8].

Кроме того, одним из наиболее значительных для нарушения регуляторного звена процессов адаптации является нейротоксический эффект металлов, который проявляется как в центральных, так и в периферических отделах нервной системы [6,7], что обуславливает не только дискоординацию соотношения симпатического и парасимпатического тонусов вегетативной нервной системы, но и нарушение когнитивных и поведенческих реакций [7].

На сегодняшний день в регионах, характеризующихся преобладанием металлургической и металлообрабатывающей промышленности, одними из наиболее приоритетных поллютантов атмосферного воздуха являются марганец и никель. В этих регионах России под воздействием различных уровней этих металлов в атмосферном воздухе находится более 50% населения. Так, например, в Свердловской области в соответствии с данными Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Свердловской области в 2013 году» в период с 2012 по 2013 гг. под воздействием марганца и никеля в атмосферном воздухе проживало более 2,3 млн. человек.

Марганец (Mn) является распространенным химическим компонентом в объектах среды обитания, но в большей степени поступает в составе компонентов выбросов предприятий сталелитейной и химической промышленности (10-12 тыс. т/год) и отработанных газов автотранспорта (0,03-0,1 мг/кг) в атмосферный воздух [20].

Обобщение информации по физико-химическим свойствам марганца и его соединений свидетельствует о его высокой устойчивости и реакционной способности (таблица 1.1).

Марганец поступает в атмосферу от выбросов предприятий черной металлургии (60% всех выбросов марганца), машиностроения и металлообработки (23%), цветной металлургии (9%), многочисленных мелких источников, например, сварочных работ, а также от фармацевтической промышленности и при производстве минеральных удобрений. Марганец является составляющей промышленной пыли и мигрирует в окружающей среде с частичками пыли.

Марганец металлический используется в производстве стали для улучшения твердости, жесткости и прочности. Он входит в состав углеродистой стали, нержавеющей стали, жаропрочной стали и инструментальной стали, а также чугуна и жаропрочных сплавов [147,160,188].

Диоксид марганца обычно используется в производстве сухих батарей, спичек, фейерверков, фарфора и стеклосвязующих материалов, и в качестве исходного материала для производства других соединений марганца [147,160,188,233].

Марганец хлористый используется в качестве катализатора при хлорировании органических соединений в кормах для животных [147,160].

Таблица 1.1 - Физико-химические характеристики основных соединений марганца [20,107]

Название вещества	Марганец	Оксид марганца (II)	Диоксид марганца (IV)	Перманганат калия	Хлорид марганца	Сульфат марганца	Карбонат марганца
Молекулярная формула	Mn	MnO	MnO ₂	KMnO ₄	MnCl ₂	MnSO ₄	MnCO ₃
Молекулярный вес, г/моль	54,94	228,81	86,9368	158,03	125,84	151,0	114,9471
Физическое состояние при 25°C	Твердое	Твердое	Твердое	Твердое	Твердое	Твердое	Шестиугольные кристаллы
Цвет	Серый с голубоватым оттенком	Бурый	Черный	Малиновый	Розовый	Бледно-розово-красный	Розовый
Запах	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Без запаха	Нет данных	Без запаха	Нет данных
CAS	7439-96-5	1317-35-7	1313-13-9	7722-64-7	7773-01-5	7785-87-7	598-62-9
Синонимы	Элементарный марганец, металлический марганец, коллоидный марганец, cutaval	Манганозит (минерал), окись марганца, монооксид марганца	Оксид марганца (IV), пероксид марганца, двуокись марганца, диоксид марганца, пиролюзит	Марганцовокалиевый калий, калиевая соль марганцевой кислоты	Марганца (II) хлорид, дихлорид марганца	Сульфат марганца (II), марганцевый купорос	Марганца (II) карбонат
Растворимость в воде, мг/л	Растворяется	Не растворим	Не растворим	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Не растворим

Сульфат марганца используется в основном в качестве удобрений (60% от общего потребления, также используется при производстве лаков, керамики, и фунгицидов [147,160,241]. По состоянию фактического загрязнения атмосферного воздуха марганцем в субъектах Российской Федерации (среднегодовой показатель, мг/м³): Белгородская область – 0,000051 мг/м³; Воронежская область – 0,0005 мг/м³; Иркутская область – 0,000036 мг/м³; Костромская 0,000027 мг/м³; Красноярский край – 0,000137 мг/м³; Ленинградская область – 0,0002 область – 0,000058 мг/м³; Оренбургская область – 0,000212 мг/м³; Пермский край – 0,000256 мг/м³; республика Башкортостан – 0,000442 мг/м³; республика Бурятия – 0,000148 мг/м³; Саратовская область – 0,00000004 мг/м³; Свердловская область – 0,000308 мг/м³; Тамбовская область – 0,0001 мг/м³; Тверская область 0,00003 мг/м³; Тульская область – 0,0007 мг/м³; Ханты-Мансийский автономный округ – 0,00001 мг/м³; Челябинская область 0,004699 мг/м³; г. Санкт-Петербург – 0,000527 мг/м³.

При обобщении информации об опасности марганца для здоровья человека установлено, что соединения четырехвалентного марганца, а именно оксиды марганца наиболее распространены и опасны для человека [102]. Для соединений марганца не характерно острое действие. В зарубежной и отечественной литературе указано, что для соединений марганца характерно формирование токсических эффектов при хронической экспозиции, которые достигаются за счет общерезорбтивного действия данного металла. Токсические эффекты марганца можно разделить на общетоксические и специфические, среди которых можно выделить: сенсibilизацию (марганец относится к умеренно опасным аллергенам – 2 класс опасности) [75,112,170], способность вызывать функциональные и органические изменения нервной системы, активацию свободно-радикального окисления, нарушения со стороны органов дыхания, [20,89,92,106,114,117,119,120,140,148,165,166,170,176,178,184,185,186,190,195,208,211,215,217,218,224,234,237].

При обобщении токсических эффектов можно заключить, что марганец обладает системным действием на весь организм, при этом к критическим органам при хроническом ингаляционном воздействии данного металла относятся

органы дыхания и центральная нервная система [65], а также состояния, характеризующиеся сенсibilизацией организма [70,112,170].

Обобщение данных аннотируемой научной литературы о поступлении в организм марганца, как эссенциального элемента, его распределении и выделении позволило установить, что с вдыхаемым воздухом марганец поступает в количестве до 0,01 мг/сут, с питьевой водой - до 0,05 мг/сут, с продуктами питания - до 2-7 мг/сут [102]. Для марганца и его соединений техногенного происхождения данная закономерность распределения не подтверждается.

Марганец обладает кумулятивной способностью. Депонируется в костной ткани, головном мозге. Способен проникать через гемато-плацентарный барьер. В научной литературе данных о биотрансформации марганца в организме нет [79,102].

Обобщение результатов исследований, представленных в работах отечественных и зарубежных авторов, позволило выявить, что для марганца установлены различные референтные уровни содержания в крови в условиях отсутствия воздействия факторов внешней среды: в цельной крови 0,0103-0,0115 мг/дм³ [Тиц, Н.У. 2003], 0,0016-0,075 мг/дм³ [19,76,229].

По данным отечественных авторов среднее содержание марганца в цельной крови составляет 0,0016-0,075 мг/дм³, в плазме крови – 0,0003-0,001 мг/дм³ [75-77].

Никель (Ni) является распространенным химическим компонентом и входит в перечень металлов наиболее важных, с точки зрения воздействия на окружающую среду. Степень рециркуляции составляет 19,1%. Антропогенное поступление никеля в объекты среды обитания на 180% превышает природное. Причем 25% поступает в результате промышленного производства, 75% – в результате сжигания дизельного топлива.

В составе компонентов выбросов промышленных предприятий и автотранспорта в атмосферный воздух поступает до 70 тыс. т/год никеля, в составе сбросов сточных вод – в воду открытых водоемов, в результате

нарушений условий водоподготовки – в питьевую воду, в почву с отходами производства, в продукты питания [20].

При обобщении информации по физико-химическим свойствам никеля и его соединений аналогично марганцу, установлена высокая степень устойчивости и реакционной способности (таблица 1.2).

Основные источники загрязнения окружающей среды никелем – предприятия горнорудной промышленности, цветной металлургии, машиностроительные, металлообрабатывающие, химические, приборостроительные и другие, использующие в технологических процессах различные соединения никеля; тепловые электростанции, работающие на мазуте и каменном угле; автотранспорт. Огромные выбросы никеля сопровождают сжигание ископаемого топлива. Наибольшие выбросы никеля в атмосферу отмечены при сжигании каменного угля.

Никель в основном используется в сплавах, так как он придаёт такие свойства как стойкость к коррозии, термостойкость, твёрдость и прочность [101]. Никель широко используется в производстве аккумуляторов, в радиационных технологиях, при производстве монет, для изготовления разного рода держателей нагретых предметов, для производства обмотки струн музыкальных инструментов и т.д. Металлический никель - конструкционный материал для химической аппаратуры и ядерных реакторов, для аккумуляторных электродов, материал покрытий на стали, чугуне, алюминии и др.

Также, никель применяется для изготовления высокопрочных и легированных сталей, сплавов с медью, хромом, для никелирования металлических изделий, в порошковой металлургии, в качестве катализатора, пестицида (никеля сульфат) и др. [246], как легирующий компонент многих сортов стали и специальных сплавов; как катализатор при гидрогенизации, конверсии метана водяным паром и др.; в производстве щелочных аккумуляторов; в гальванотехнике; в химическом машиностроении [249].

Таблица 1.2 - Физико-химические характеристики основных соединений никеля [20,101]

Название вещества	Никель	Сульфат никеля	Никель субсульфид	Хлорид никеля	Оксид никеля
Молекулярная формула	Ni	NiSO ₄	Ni ₃ S ₂	NiCl ₂	NiO
Молекулярный вес	58,69	154,75	240,12	129,6	74,69
Физическое состояние при 25 ⁰ С	твёрдый	твёрдый	твёрдый	твёрдый	твёрдый
Цвет	Серебристый	Зеленовато-жёлтый	Бледно-жёлтый	Золотисто-жёлтый	Зелёный или чёрный
Запах	Без запаха	Без запаха	Нет данных	Без запаха	нет данных
CAS	7440-02-0	7786-81-4	12035-72-2	7718-54-9	1313-99-1
Синонимы	Металлический никель, никель 200, никель 201, никель 205, никель 207, Alnico, NP2	Никель моносulfат, никелесодержащий сульфат, никель (II) сульфат, серная кислота, соли никеля	Триникель дисульфид; сульфид никеля; хизлевудит; полупторный сульфид никеля; khislevudite; никель	Никель (II)хлорид; никель дихлорид; никелесодержащий хлорид	Бунзенит; зеленый оксид никеля; мононикелевый оксид; никель (II) оксид; никелесодержащий оксид; монооксид никеля; оксид никеля агломерата 75; закись никеля; мононикель
Растворимость в воде (мг/л)	1,13 при 37 ⁰ С	293,000 при 0 ⁰ С	517 при 37 ⁰ С	642,000 при 20 ⁰ С	1,1 при 20 ⁰ С
Упругость паров (мм рт.ст.)	1 при 1,810 ⁰ С	Нет данных	Нет данных	1 при 671 ⁰ С	Нет данных
Относительная плотность (г/см ³)	8,91	4,01	5,87	3,55	6,72
Температура плавления	1,455 ⁰ С	840 ⁰ С	787 ⁰ С	1,001 ⁰ С	1,955 ⁰ С
Температура кипения	2,730 ⁰ С	Разлагается при 840 ⁰ С	Нет данных	Сублимируется при 973 ⁰ С	Нет данных

По результатам мониторинговых наблюдений за атмосферным воздухом РФ по содержанию никеля, следует отметить, что максимальные среднегодовые концентрации, по сравнению с другими регионами страны по имеющимся данным, наблюдаются в Оренбургской области ($0,00888 \text{ мг/м}^3$), а минимальные в Ханты-Мансийской автономном округе ($0,000002 \text{ мг/м}^3$). В Свердловской и Тульской областях среднегодовые концентрации никеля составляют $0,000138 \text{ мг/м}^3$ и $0,0002 \text{ мг/м}^3$, соответственно. В Белгородской, Иркутской, Магаданской, Омской, Ростовской, Тамбовской, Тверской областях, а также республиках Башкортостан и Бурятия, содержание никеля в атмосферном воздухе составляет от $0,00001$ до $0,00004 \text{ мг/м}^3$.

Никель относится к числу веществ, длительно персистирующих в объектах среды обитания [20]. Частицы никеля могут мигрировать от источника загрязнения до 50 км на частицах пыли, причем отмечается увеличение концентрации никеля в пыли по мере удаления от источника. Интенсивность загрязнения никелем объектов среды обитания характеризуется также выпадением металла с атмосферными осадками. Никель обладает способностью к межсредовым переходам и пространственному распространению.

При обобщении информации о биологической роли никеля в организме установлено, что данный металл относится к условно эссенциальным ультрамикрорезорбтивным элементам и входит в состав ряда ферментов.

При обобщении информации об опасности никеля для здоровья человека установлено, что данный металл в валентностях II, III, и его соединения в этих валентностях опасны для человека [20]. В условиях хронического ингаляционного поступления никель обладает общерезорбтивным действием, которое проявляется общетоксическим и специфическими токсическими эффектами действия: сенсibiliзирующим, нейротоксическим, гемато-токсическим, иммунотоксическим, кардиотоксическим.

Для хронического неканцерогенного ингаляционного воздействия никеля в качестве критических систем и органов были выбраны органы дыхания [101,126], система крови [196,197], иммунная система [108,109,126,216,181,183,194] и ЦНС

[125]. Кроме того никель обладает и канцерогенным потенциалом, так в соответствии с классификацией канцерогенов Международного агентства по изучению рака никель относится к группе 2В – возможный канцероген для человека [163]; в соответствии с классификацией Агентства по охране окружающей среды США – к группе А – канцероген для человека [167].

В условиях профессионального ингаляционного воздействия у рабочих, занятых на никелевых заводах, отмечено статистически значимое увеличение риска возникновения рака носа и/или лёгких [94,106,118,132,141,155,164,169,179,187,200,201,207].

Принятые в Российской Федерации нормативы содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе в условиях хронического ингаляционного воздействия были обоснованы в рамках парадигмы гигиенического нормирования.

Базируясь на методологических установках гигиены, разработка гигиенических нормативов марганца и никеля проводилась с учетом частных принципов гигиенического нормирования, которые систематизированы и представлены в фундаментальном труде А.М. Большакова, В.Г. Маймулова с соавт. [53]. К ним относятся:

Принцип безвредности гигиенического норматива (примат медицинских показаний) основан на том, что при обосновании норматива вредного фактора в окружающей среде принимаются во внимание в первую очередь особенности его действия на организм человека и на санитарные условия жизни.

Принцип опережения обоснования и осуществления профилактических мероприятий до момента образования и (или) воздействия тех или иных вредных факторов.

Принцип единства молекулярных, структурных и функциональных изменений как основа для дифференциации вредных и безвредных воздействий, в соответствии с которым один какой-либо показатель состояния организма, изменения которого хотя и не достигли области патологии, но вышли за пределы физиологических колебаний, не может служить основой для суждения о

вредности или безвредности исследуемой дозы или концентрации вещества. Более весомым с позиции критерия вредности является наличие интегральных сдвигов, оцениваемых на организменном уровне.

Критерии вредного действия тесно связаны с двумя другими принципами гигиенического нормирования - принципом пороговости и принципом зависимости эффекта от концентрации/дозы и времени.

Принцип пороговости действия является основополагающим принципом нормирования. Под порогом вредного воздействия понимают (И.В. Саноцкий, 1970) такую минимальную концентрацию вещества в окружающей среде, при которой в организме в конкретных условиях возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций или проявляются в виде скрытой, временно компенсированной патологии [89].

Принцип пороговости неразрывно связан с другим принципом гигиенического нормирования - *зависимости эффекта от концентрации (дозы) и времени воздействия*. Величина дозы или концентрации, а также продолжительность экспозиции не только определяют время появления биологического эффекта, но и нередко влияют на его качественные характеристики. Характер зависимости «доза - время - эффект» определяется соотношением процессов накопления вещества или его эффектов в организме - кумуляции и процессов приспособления организма к данному ксенобиотику (адаптация, компенсация).

Принцип биологического моделирования для обоснования степени вредности и опасности нормируемого фактора отражает необходимость его опережающей гигиенической оценки до применения в хозяйственной деятельности.

В большинстве случаев удается выбрать адекватную лабораторную модель для воспроизведения патологических процессов, наблюдаемых у человека. Более сложным является количественный перенос на человека данных об уровнях воздействия, эффективных для животных. Поэтому предложено использовать аллометрические соотношения чувствительности различных видов млекопитающих и их масс тела, проводить расчет дозы на площадь поверхности

тела, рассчитывать коэффициент видовой чувствительности, учитывать комплекс показателей (основной обмен, объем сердечной деятельности, коэффициент церебрации, массу тела).

Для большей надежности экстраполяции данных с лабораторных животных на человека при переходе от эксперимента к величине ПДК используется коэффициент запаса, определяемый исходя из показателей опасности и токсичности вещества, степени выраженности видовых различий в чувствительности. Правила выбора величины коэффициента запаса регламентированы для каждого из объектов окружающей среды (вода, почва, атмосферный воздух, воздух рабочей зоны, продукты питания).

В связи со специфичностью и изменчивостью физико-химических свойств воды, почвы, атмосферного воздуха, пищевых продуктов животного и растительного происхождения, особенностями их воздействия на организм человека гигиенические нормативы устанавливаются отдельно для каждого объекта (*принцип разделения объектов санитарной охраны*).

При установлении окончательной величины ПДК используется *принцип лимитирующего показателя вредности*, в соответствии с которым величина норматива выбирается на уровне наименьшей из концентраций, установленных по различным критериям вредности (*принцип учета «слабого звена», «узкого места»*).

В связи с тем, что комплекс нормативных показателей (ПДК, ОБУВ, ОДУ, ДУ) представляется в виде простых цифровых величин, несущих законодательную, медицинскую и многие другие функции, большое значение имеет соблюдение *принципа стандартизации условий и методов гигиенического нормирования*. На практике данный принцип реализован в виде методических указаний, рекомендаций, государственных стандартов, регламентирующих условия проведения исследований, применяемые методы, принципы оценки и т.д.

Практическая реализация принципа опережения, разработка и внедрение эффективных профилактических мероприятий возможны при соблюдении *принципа этапности в проведении исследований*. Данный принцип отражает

необходимость определения стратегии исследований, выделения его важнейших этапов, проводимых в строгой последовательности и по возможности синхронно с этапами внедрения новых веществ и материалов.

Принимая во внимание, что результаты экспериментальных исследований в любой отрасли науки - это лишь приближение к истине в той мере, которую допускают использованные методы исследования, важным принципом гигиенического нормирования является *принцип единства экспериментальных и натуральных (гигиенических, медицинских, эпидемиологических) исследований*. С учетом этого принципа были пересмотрены ПДК ряда веществ, например в воде водных объектов пересмотрены и снижены ПДК свинца и мышьяка, повышены ПДК цинка и стабильного стронция, уточнены ПДК ряда алифатических спиртов [53].

В то же время в ряде работ указывается, что при разработке гигиенических нормативов для более длительных периодов осреднения, например, среднегодовых, роль анализа международного опыта и эпидемиологических исследований существенно возрастает. В большинстве зарубежных стран для установления стандарта учитываются главным образом эпидемиологические данные о влиянии загрязнений атмосферного воздуха на здоровье населения [175,202]. Признано, что оценка риска, должна быть ключевым элементом в установлении стандартов, касающихся безопасности объектов среды обитания [55,205].

Оценка риска – процесс установления вероятности развития и степени выраженности неблагоприятных эффектов у человека, обусловленных воздействием факторов окружающей среды [69].

В настоящее время концепция оценки риска практически во всех странах мира и международных организациях рассматривается в качестве главного механизма разработки и принятия управленческих решений как на международном, государственном или региональном уровнях, так и на уровне отдельного производства или другого потенциального источника загрязнения

окружающей среды [5,12,15,20,36,40,43,45,51,55,63-66,69,85,88,145,213,227,228,238].

Полная схема проведения оценки риска для здоровья населения при воздействии химических факторов включает проведение четырех этапов:

– идентификация опасности (Hazard Identification), предусматривающая установление на качественном уровне весомости доказательств способности того или иного химического агента вызывать определенные вредные эффекты у человека;

– оценка экспозиции (Exposure Assessment) – определение и оценка качественной и количественной выраженности, частоты, продолжительности и путей воздействия;

– оценка зависимости «доза-ответ» (Dose-Response Assessment), количественная характеристика токсикологической информации и установление связи между воздействующей дозой (концентрацией) загрязняющего вещества и случаями вредных эффектов в экспонируемой популяции;

– характеристика риска (Risk Characterization), интегрирующая данные, полученные на всех предшествующих этапах исследований, с целью количественной и качественной оценки риска, выявления и оценки сравнительной значимости существующих проблем для здоровья населения [55,65,69,88,142,145,174,222,239].

На этапе идентификации опасности при оценке риска здоровью от химических факторов определяется перечень приоритетных вредных химических соединений, проводится выбор показателей опасности (канцерогенной и неканцерогенной), формируется предварительный сценарий экспозиции и определяются предварительные маршруты и пути воздействия, проводится описание физико-химических свойств химического вещества, особенности его поведения в объектах окружающей среды, вероятность межсредовых переходов, его токсикологические свойства, в том числе влияние на клеточном, органном уровне, а также на генетический материал [32,65,88,145,227,238].

Анализ информации о показателях опасности химических веществ основывается на установлении степени доказанности его токсического действия для человека, выявлении условий реального проявления вредного эффекта, оценки соответствия этих условий специфическим особенностям выбранного сценария воздействия. Большинство химических веществ способны вызывать несколько эффектов со стороны здоровья, обычно, ответ, наблюдаемый при наименьших дозовых нагрузках в ходе хронического эксперимента на животных, считается наиболее релевантным для человека и рассматривается в качестве критического [157]. На этапе идентификации опасности проводится анализ широкого спектра эффектов, вызываемых анализируемым веществом во всем диапазоне воздействующих доз и при разной продолжительности экспозиции. [60,238].

Экспозиция – контакт организма (рецептора) с химическим, физическим или биологическим агентом. Величина экспозиции определяется как измеренное или рассчитанное количество агента в конкретном объекте окружающей среды, находящееся в соприкосновении с так называемыми пограничными органами человека (легкие, пищеварительный тракт, кожа) в течение какого-либо установленного времени [32,65,156].

Важным этапом оценки экспозиции является формирование сценариев воздействия (в том числе и наихудших условий), включающих описание специфических условий экспозиции; совокупности фактов, предположений и заключений о воздействии оцениваемого вредного фактора [55,65,,145,206].

В ходе оценки экспозиции проводится измерение и определение как качественное, так и количественное, выраженности, частоты, продолжительности и путей воздействия вредного фактора, а также описание природы воздействия, размеры и характер экспонируемой популяции с оценкой маршрутов воздействия [55,65,145,153].

Оценка экспозиции включает характеристику окружающей обстановки, в том числе основные физические параметры исследуемой области и характеристику популяции, потенциально подверженную воздействию; идентификацию

маршрутов воздействия, источников загрязнения, потенциальных путей распространения и точек воздействия на человека; количественную характеристику экспозиции с установлением и оценкой величины, частоты и продолжительности воздействия для каждого анализируемого пути поступления [32,55,65].

Обязательной составной частью сценария экспозиции является оценка маршрута воздействия, описывающего механизм, посредством которого индивидуум или популяция подвергаются воздействию химического вещества, точку воздействия и путь поступления. [32,55,65,145].

Концентрации в точке воздействия оцениваются с использованием данных, полученных с помощью прямого и/или косвенного подхода к количественной характеристике экспозиции [32,55,65,238].

Анализ зависимости «доза – ответ» предусматривает установление причинной обусловленности развития вредного эффекта при действии исследуемого фактора, выявление наименьшей дозы, вызывающей развитие наблюдаемого эффекта, и определение интенсивности возрастания эффекта при увеличении дозы [55,88,203].

Для действия химических веществ характерен широкий спектр вредных эффектов, однако в методологии оценки риска принято ориентироваться на тот вредный эффект, который возникает при действии наименьшей из эффективных доз (критический эффект, критические органы/системы). При наличии соответствующих эпидемиологических или экспериментальных данных, более оправданным является анализ всего спектра воздействия исследуемого химического вещества, что значительно расширяет возможности для прогноза возможных вредных эффектов [55].

Модель зависимости «доза-ответ» – математическая модель, характеризующая взаимосвязь между дозой и ответом в соответствии с имеющимся объемом научных данных. Математические модели состоят из трех основных компонентов: предположение, на основе которого строится модель, функциональный тип модели и параметры, которые и составляют форму модели.

В настоящее время накоплен достаточно большой опыт математического моделирования зависимости негативных эффектов (ответов) для здоровья от экспозиции отдельных факторов риска внешней среды, при этом, одним из наиболее адекватных методов для решения задач прогнозирования и оценки вероятного воздействия факторов среды обитания на здоровье населения является моделирование эволюции риска [30].

В общем виде кривая изменения риска нарушений здоровья в зависимости от длительности и условий экспозиции без воздействия и в условиях вредного воздействия факторов среды обитания, а также величина дополнительного риска приведены на рисунке 1.1, ΔR_t – дополнительный риск нарушения здоровья; R_t – риск нарушения здоровья под воздействием экспозиции химических факторов; R_t° – риск нарушения здоровья без воздействия экспозиции химических факторов (или при значениях факторов на референтных уровнях).

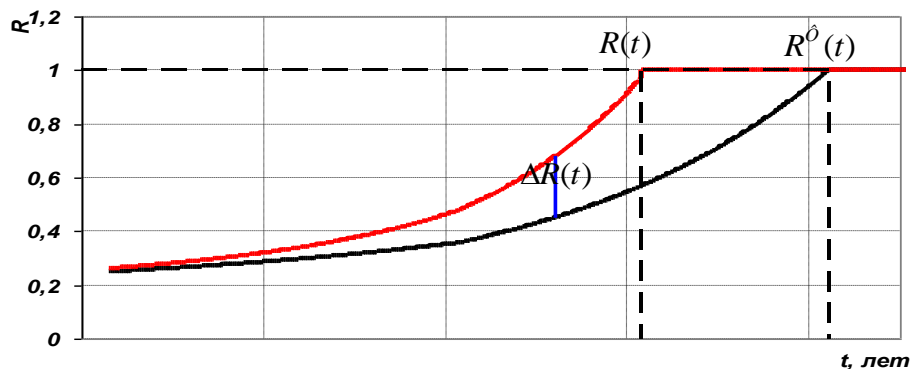


Рисунок 1.1 - Эволюция риска и дополнительного риска вредных эффектов при воздействии факторов среды обитания

Для оценки уровня риска рассчитывается приведенный индекс риска здоровью, связанный с воздействием факторов (1.1):

$$\tilde{R}_t = \frac{\Delta R_t}{1 - R_t^{\circ}} \quad (1.1)$$

Приведенный индекс риска характеризует вероятность нарушений здоровья при воздействии факторов среды обитания с учетом нарастания общего риска здоровью по мере увеличения продолжительности экспозиции.

Оценка величин интегрального риска здоровью производится с использованием шкалы, представленной в таблице 1.3.

Таблица 1.3 - Шкала для оценки интегрального риска

Оценочный индекс риска	Характеристика риска
0-0,1	Пренебрежимо малый риск
0,1-0,35	Умеренный риск
0,35-0,6	Высокий риск
0,6-1	Очень высокий риск

Характеристика риска – этап, на котором производится качественная оценка риска, расчет показателей и полуколичественная и количественная оценка риска, классификация риска с оценкой его допустимости.

Характеристика риска развития неканцерогенных эффектов для отдельных веществ проводится на основе расчета коэффициента опасности (HQ); при комбинированном и комплексном воздействии химических соединений проводится на основе расчета индекса опасности (HI).

Если рассчитанный коэффициент опасности (HQ) вещества не превышает единицу, то вероятность развития у человека вредных эффектов при ежедневном поступлении вещества в течение жизни несущественна и такое воздействие характеризуется как допустимое. Если коэффициент опасности превышает единицу, то вероятность возникновения вредных эффектов у человека возрастает пропорционально увеличению HQ, однако точно указать величину этой вероятности невозможно.

При комплексном и/или многосредовом поступлении одного вещества коэффициенты опасности для каждого пути и каждой среды воздействия суммируются и рассчитывается суммарный индекс опасности (THI). Суммарный индекс опасности, характеризующий допустимое поступление, также не должен превышать единицу.

При комбинированном поступлении нескольких веществ каким-либо путем, суммарный индекс опасности определяется для веществ, влияющих на одну систему (орган). В условиях комбинированного воздействия суммарный индекс опасности характеризует риск развития неблагоприятных эффектов на

критический орган (систему). По этому индексу могут быть выделены приоритетные органы и системы, в наибольшей степени поражаемые при воздействии химических факторов окружающей среды.

Основными принципами оценки риска здоровью, связанного с загрязнением окружающей среды, являются:

1. Оценка риска должна быть основана на новейших научных данных. [55,71,204].

2. Оценка риска функционально разделена от управления риском. [55,204].

3. Оценка риска должна проводиться в соответствии с вышеуказанными этапами (идентификация опасности, оценка экспозиции, оценка зависимости «доза-ответ», характеристика риска). [55,71,204].

4. Оценка риска должна основываться на реалистичных сценариях экспозиции с учетом различных ситуаций, которые определяются политикой оценки риска. Во внимание принимаются группы населения с высокой чувствительностью и наиболее подверженные риску. При проведении оценки риска следует учитывать вероятность возникновения острых, хронических (в том числе, длительного характера), а также иных кумулятивных и/или комбинированных неблагоприятных последствий для здоровья (в зависимости от конкретной ситуации) [71].

5. Результаты оценки риска должны излагаться в ясной и доступной для понимания форме [55].

6. Оценка риска должна иметь транспарентный характер, то есть полученные результаты и заключения должны быть полностью и систематично документированы и представлены в доказательной и рациональной форме [55,204].

7. Должны быть идентифицированы и взвешены все факторы, способные повлиять на достоверность результатов оценки риска. [55,71,204].

8. Необходимо не только тщательно оценить все факторы неопределенности, но и предпринять все доступные меры по их минимизации. [55,71,204].

9. Оценки риска обязательно должны сопровождаться описанием неопределенностей, источников их образования и их возможного влияния на результаты исследования [55,71,204].

10. Результаты оценки риска здоровью должны периодически пересматриваться с обязательным их сопоставлением с результатами других независимых исследований состояния здоровья населения, а также по мере появления новой достоверной научной информации [55].

11. Заключение по оценке риска, включая, по возможности, расчет риска, следует представлять в форме, легкой для понимания управляющих риском, оно также должно доводиться до сведения иных специалистов по оценке риска и заинтересованных сторон, чтобы у них сложилось общее представление [71].

Ключевыми положениями парадигмы оценки риска здоровью являются следующие:

- приоритет безопасности, сохранения здоровья над любыми другими элементами качества жизни;
- концепция ненулевого риска;
- последовательное исследование, базирующееся на идентификация опасности – качественном описании факторов риска и соответствующих им эффектов, и количественной оценки «экспозиция – эффект (ответ)»;
- положения об отсутствии порога действия для ряда факторов, например, обладающих канцерогенным действием.

В Российской Федерации методология оценки риска здоровью формируется как смена методологии гигиенического нормирования, в которой определяющим является критерий предупреждения (недопущения) вредного действия. Данный критерий должен отвечать нескольким основным требованиям: быть обязательным для соблюдения; иметь комплексное внедрение; быть доступным для контроля; гарантировать на уровне современных научных знаний отсутствие прямого, косвенного или опосредованного вредного действия в ближайшие и отдаленные периоды.

Анализ современных подходов к безопасному управлению факторами окружающей среды, воздействующими на организм человека, показал, что система гигиенического нормирования рассматривалась как один из важнейших инструментов государственной политики в области охраны здоровья человека. Существовало мнение, что в нашей стране, где впервые в мире научной основой охраны атмосферного воздуха от химического загрязнения было принято гигиеническое нормирование нецелесообразно в качестве альтернативы концепции гигиенического нормирования рассматривают концепцию риска. Отмечалось, что «указанные концепции лишь формально можно назвать альтернативными, так как они органически связаны не только потому, что направлены на охрану окружающей среды от химического загрязнения, но и по своим подходам к решению этих задач. Эти две концепции являются по сути методическими аналогами решения задач по охране, в частности, атмосферного воздуха» [56].

Сравнение принципиальных положений методологий гигиенического нормирования и оценки риска здоровью (таблица 1.4) позволяет выявить в них и аналогии и различия.

Таблица 1.4 - Сравнение принципиальных положений методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью

Методология гигиенического нормирования	Методология оценки риска здоровью
Принцип безвредности гигиенического норматива (примат медицинских показаний) (принцип нулевого риска)	Приоритет безопасности, сохранения здоровья над любыми другими элементами качества жизни (принцип допустимого риска)
Принцип опережения обоснования и осуществления профилактических мероприятий до момента образования и (или) воздействия тех или иных вредных факторов	Выбор и обоснование факторов для оценки из числа оказывающих воздействие
Принцип разделения объектов санитарной охраны (разработка гигиенических нормативов для отдельных факторов и объектов среды обитания)	Оценка воздействия, в том числе многосредового и интегрального в конечной точке, пути и источники идентифицируются для задач управления
Принцип единства молекулярных, структурных и функциональных изменений как основа для дифференциации вредных и безвредных уровней воздействия	Оценка молекулярных, структурных и функциональных изменений для обоснования параметров оценки риска (недействующих уровней и параметров зависимости «экспозиция – эффект (ответ)»)

Окончание таблицы 1.4

Принцип зависимости эффекта от концентрации (дозы) и времени воздействия	Оценка зависимости «экспозиция – эффект (ответ)» для различных сценариев экспозиции
Принцип биологического моделирования для обоснования степени вредности и опасности нормируемого фактора	Применение результатов экспериментов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> для обоснования параметров оценки риска
Принцип стандартизации условий и методов гигиенического нормирования реализованный в виде методических указаний, рекомендаций, государственных стандартов, регламентирующих условия проведения исследований, применяемые методы, принципы оценки и т.д.	Принятые принципы проведения процедуры оценки риска, допускается обоснованное применение нестандартных подходов
Принцип этапности в проведении исследований (анализ свойств фактора, оценка токсичности, острый эксперимент, хронический эксперимент, специфических эффектов, эпидемиологические исследования)	Этапность процедуры (идентификация опасности, оценка зависимости «экспозиция – эффект (ответ)», оценка экспозиции, характеристика риска)
Принцип единства экспериментальных и натуральных (гигиенических, медицинских, эпидемиологических) исследований пересмотр ПДК ряда веществ по мере получения новых научных данных	Пересмотр итоговых оценок риска посредством сравнения с независимыми данными о заболеваемости населения
Представление, рассмотрение и утверждение результатов на ведомственном уровне	Транспарентность оценки и описание неопределенностей как неотъемлемая составляющая оценки риска

Совпадение основной цели обеих методологий – обеспечение минимизации воздействия факторов среды обитания на здоровье человека – очевидно.

Однако, условия формирования методологии гигиенического нормирования предполагали постановку задач, которые вряд ли были реально достижимы. Например, решение задачи опережающего промышленного роста, которое в середине прошлого века предполагалось реализовать за счет экстенсивного развития, не позволило в полной мере обеспечить соблюдение гигиенических нормативов качества среды обитания. Следует отметить как существенную сдерживающую роль системы гигиенического нормирования в формировании загрязнения среды обитания в предыдущие годы, так и ее значение для развития гигиенической науки в России и мире, но социально-экономическое развитие страны в условиях рыночной экономики требует корректировки ряда

принципиальных положений данной методологии с учетом обоснованности и реальности их применения современных условиях.

Методология оценки риска здоровью в качестве ключевого принципа предлагает приоритет безопасности, сохранения здоровья. Критерием безопасности является отсутствие недопустимого риска для жизни и здоровья граждан. Не следует забывать, что уровни допустимого риска определяются с учетом технологических и экономических возможностей общества и государства и должны корректироваться по мере роста этих возможностей. Это позволяет надеяться на то, что достижение данных уровней на современном этапе экономического развития страны гораздо более реально, чем обеспечение безвредности (отсутствия риска) посредством гигиенических нормативов. Принцип безвредности базируется на недопущении любых негативных изменений здоровья, даже самых минимальных. Поскольку риск характеризуется вероятностью возникновения негативных эффектов и их тяжестью, учет тяжести эффектов является принципиально новым аспектом методологии анализа риска здоровью. Естественно, допустимый уровень риска серьезных заболеваний и смерти должен быть значительно ниже, чем риска обратимых функциональных нарушений.

В настоящее время по соображениям прагматичности потребовал модификации принцип гигиенического нормирования, предполагающий опережение обоснования и осуществления профилактических мероприятий до момента образования и (или) воздействия тех или иных вредных факторов. Следует учитывать, что на проведение исследований по традиционной методологии гигиенического нормирования требуются большие затраты и значительное время (от 1 до 3 лет).

Рост числа новых химических веществ требует, с одной стороны, тщательной регистрации всех существующих и внедряемых в производство соединений, а с другой — значительного ускорения и увеличения затрат на исследования по обоснованию гигиенических нормативов. Экономическая целесообразность такого рода затрат для всего спектра вредных факторов среды обитания

обосновать трудно. В мировой практике исследования по установлению параметров для оценки риска проводятся только для приоритетных, наиболее опасных факторов.

Применение в гигиеническом нормировании принципа разделения объектов санитарной охраны (разработка гигиенических нормативов для отдельных факторов и объектов среды обитания) привело к тому, что гигиенические нормативы не в полной мере учитывают комбинированное и сочетанное действие факторов среды обитания, регламентируется содержание в атмосферном воздухе только нескольких групп химических веществ, например, для атмосферного воздуха населенных мест установлены 56 коэффициентов комбинированного действия (для 36 бинарных смесей, 20 смесей из 3—5 компонентов).

Разработка методических подходов к учету комбинированного действия осуществляется при помощи определения суммарных показателей (индексов загрязнения) с использованием принципа изоэффективности. Однако в реальных условиях одним и тем же токсикантом могут быть загрязнены, например, воздух, вода, почва и какие-либо продукты питания. В этих случаях при осуществлении надзора сложно ориентироваться на гигиенический норматив, предназначенный для контроля за загрязнением отдельно взятых компонентов окружающей среды. Очевидно, что существующие методические подходы не решают проблему количественной оценки воздействия комплекса факторов на здоровье человека. Несмотря на то, что гигиенической наукой установлено достаточно большое число примеров сочетанного действия факторов различной природы, отражения при установлении нормативов это не нашло

В соответствии с положениями анализа риска оценка воздействия, в том числе многосредового и интегрального, производится в конечной точке, а источники и пути поступления идентифицируются с целью разработки детального сценария экспозиции и для постановки задач управления. Это позволяет помимо оценки совокупного воздействия и заключения о допустимости уровня риска раскрыть механизм его формирования и установить критические точки для контроля и минимизации.

Следует отметить, что большая часть принципиальных положений, являющихся составной частью методологии гигиенического нормирования, с некоторыми техническими уточнениями используется и в методологии анализа риска здоровью.

К ним относится принцип единства молекулярных, структурных и функциональных изменений. Если в гигиеническом нормировании он использовался только как основа для дифференциации вредных и безвредных уровней воздействия, то в анализе риска здоровью этот принцип применяется для обоснования параметров оценки риска, как недействующих уровней, так и характеристики зависимости «экспозиция – эффект (ответ)» на уровнях факторов среды обитания выше недействующих. В методологии анализа риска здоровью сохранился и принцип зависимости эффекта от концентрации (дозы) и времени воздействия.

Обоснование степени вредности и опасности нормируемого фактора на основе принципа биологического моделирования в гигиеническом нормировании трансформировалось в применение того же принципа с использованием результатов экспериментов *in vitro* и *in vivo* для обоснования параметров оценки риска.

Принцип этапности в проведении исследований с учетом изменения названий этапов и дополнения их этапом характеристики риска считается одним из основных принципов анализа риска здоровью человека.

Определенные изменения произошли в принципе стандартизации условий и методов. Если в рамках методологии гигиенического нормирования методические указания, рекомендации, государственные стандарты, достаточно жестко регламентировали условия проведения исследований, применяемые методы и принципы оценки, то в анализе риска базой являются руководства, посвященные отдельным аспектам оценки и управления риском, сформированные на принятых принципах проведения процедуры оценки риска. Вместе с тем, в ходе исследований допускается обоснованное применение нестандартных подходов.

Практически полностью совпадают принципы, касающиеся пересмотра результатов гигиенического нормирования и оценки риска здоровью по мере получения новых научных данных по результатам гигиенических, медицинских, эпидемиологических исследований, а также при сравнении с независимыми данными о заболеваемости населения.

Следует отметить, что обязательной составляющей процедуры установления гигиенических нормативов является клинико-лабораторная апробация ПДК, требующей организации специальных эколого-эпидемиологических исследований.

Задачей эпидемиологических исследований в области гигиены является установление количественных зависимостей между уровнями воздействия неблагоприятных факторов среды обитания и показателями состояния здоровья населения, что необходимо как для разработки и уточнения нормируемых величин тех или иных факторов, так и для выработки и внедрения различных профилактических мероприятий [55,85,150].

Эпидемиологические исследования дают возможность прогнозировать последствия воздействия загрязненных объектов среды обитания на состояние здоровья населения, позволяют количественно оценить величину изучаемых воздействий, установить причинно-следственные связи между неблагоприятными факторами среды обитания человека и показателями здоровья, получить достоверную информацию о типах эффектов, развивающихся под влиянием неблагоприятных факторов [69,85,142,149-151].

Проведение эпидемиологического исследования предусматривает выбор адекватной схемы исследования, четкое формирование групп наблюдения, как по уровням воздействия, так и по контрольным характеристикам здоровья, подбор контрольной группы, максимально приближенной к опытной, выявление и исключение влияния мешающих факторов, оценку достоверности получаемых результатов и т.д. [85].

Основные методы проведения эпидемиологических исследований включают проведение эксперимента, предполагающего намеренное воздействие на фактор

риска или членов группы и последующую оценку этого вмешательства, и наблюдение, которое не предусматривает вмешательства в естественный ход событий, а предполагает формирование групп наблюдения и оценивание взаимосвязи между различными факторами риска и показателями состояния здоровья членов этих групп.

Эпидемиологические исследования, основанные на наблюдении, подразделяются на два типа поперечные и продольные, включающие когортные и «случай-контроль».

Поперечными или одномоментными исследованиями (cross-sectional study, prevalence study), называют моментные исследования, в которых описывается распределение характеристик здоровья изучаемой группы по их состоянию здоровья на определенный момент времени. Специально организованные поперечные исследования, основанные на полицейском учете, обладают большими аналитическими возможностями, позволяющими формировать группы по уровню экспозиции, а также устранить влияние мешающих факторов (пол, возраст, вредные привычки и др.). Однако поперечные эпидемиологические исследования малоэффективны при изучении отдельных последствий или заболеваний с длительным латентным периодом.

Продольные эпидемиологические исследования (longitudinal study) процессов заболеваемости направлены на изучение частоты, с которой лица в сравниваемых популяции переходят из состояния «здоровый» в состояние «больной».

Когортное исследование (cohort study, longitudinal study, prospective study) позволяет установить влияние определенного фактора риска на возникновение различных заболеваний и предполагает изучение процесса заболеваемости в когортах лиц, подверженных и неподверженных изучаемому воздействию. Сравнительная оценка рисков заболеть в экспонированной и неэкспонированной группах позволяет количественно охарактеризовать зависимость развития конкретных форм и классов заболеваний от воздействия фактора риска.

Ретроспективное эпидемиологическое исследование «случай-контроль» (case-control study) позволяет изучать влияние нескольких факторов риска на

конкретное заболевание и применяется в основном для анализа причин возникновения редких заболеваний или болезней с длительным латентным периодом. Наличие связи между воздействием и заболеванием оценивают путем сравнения распространенности изучаемого воздействия в группах лиц, имеющих и не имеющих данную форму патологии [55,69.85,149-151].

Хорошо спланированные и правильно контролируемые эпидемиологические исследования приводят к убедительным результатам, приобретают первостепенное значение для последующих выводов об опасности, так как дают информацию о состоянии здоровья человека при реальных условиях экспозиции специфического агента. В связи с этим результатам, полученным в ходе эпидемиологических исследований, обычно присваивают наибольший вес по сравнению с результатами экспериментов на лабораторных животных [55].

Таким образом, можно констатировать, что смена методологий происходит в условиях модификации и преемственности основополагающих принципов гигиенического нормирования и оценки риска здоровью.

Естественно, что адаптация принципиальных положений при смене методологий отразилась и на применяемых в их рамках методических подходов (таблица 1.5), гигиенических критериев (таблица 1.6) и результатов оценок (таблица 1.7), полученных при их использовании. Отличия методологий в регламентации процедур и последовательности действий гигиенического нормирования и оценки риска обсуждены при сопоставлении принципов стандартизации методов и этапности в проведении исследований.

В рамках методических подходов по установлению критериев безвредности при гигиеническом нормировании и безопасности при оценке риска здоровью применяются близкие подходы. Они предполагают использование пороговых, недействующих, реперных уровней воздействия с корректировкой при помощи коэффициентов запаса при гигиеническом нормировании и факторов неопределенности при оценке риска здоровью. Основные различия касаются положений определяющих установление этих величин. Коэффициенты запаса — величины, показывающие, во сколько раз предельно допустимая концентрация

вредного вещества, устанавливаемая для человека, меньше порога хронического действия этого вещества, установленного в опытах на животных рассчитываются, принимая во внимание токсикологические параметры, кумулятивные свойства, специфическое действие вещества, вариабельность видовой чувствительности.

Факторы неопределенности (модифицирующие факторы) учитывают внутривидовую неопределенность (наиболее чувствительные группы), межвидовую неопределенность (при переносе результатов лабораторных экспериментов на человека, экстраполяцию данных, полученных в острых, субхронических, хронических исследованиях на период всей жизни, использование порогового уровня вместо недействующего, использование неполных массивов данных. Величина коэффициентов запаса составляет от 3 до 20, общего фактора неопределенности может достигать 1000 [55].

Таблица 1.5 - Сравнение методических подходов, применяемых в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью

Методология гигиенического нормирования	Методология анализа риска здоровью
Законодательно установленная процедура установления нормативов	Принятые принципы проведения процедуры оценки риска, система руководств по отдельным аспектам анализа риска
Последовательность оценки по видам эффектов (органолептическим/рефлекторным, общетоксическим, специфическим)	Этапность оценки (идентификация опасности, оценка зависимости «экспозиция – эффект (ответ)», оценка экспозиции, характеристика риска)
Применение коэффициентов запаса по критериям токсичности (классы опасности)	Использование факторов неопределенности учитывающих условия исследования (экстраполяцию с высоких уровней воздействия на низкие, с лабораторных животных на человека, реакцию чувствительных групп и пр.)
Последовательное установление среднесмертельных, пороговых и недействующих уровней воздействия	Оценка порогового и беспорогового (для ряда канцерогенов и микробиологических факторов) действия
Дифференцировка по времени воздействия (для атмосферного воздуха) и сценариям селитебной и рабочей зоны	Оценка в соответствии со сценариями, учитывающими интенсивность и продолжительность экспозиции для исследуемых контингентов
Применение принципа лимитирующего показателя вредности	Установление критических органов и систем организма
-	Обязательное описание неопределенностей всех этапов и результатов оценки риска

Существуют определенные различия в моделировании зависимости «экспозиция – эффект». К ним, например, относится концепция пороговости в гигиеническом нормировании. Концепция пороговости сыграла выдающуюся роль в становлении и развитии нормирования вообще и гигиенического в частности. Но по мере развития науки оказалось, что она вступает в противоречие с некоторыми закономерностями, которые не могут быть охарактеризованы исключительно в рамках ее положений. В частности, большинство ученых и специалистов придерживаются мнения, что многие химические канцерогены не имеют «порога вредности» [23].

В рамках методологии оценки риска здоровью предполагается использование как пороговых моделей зависимости «экспозиция – эффект», например, при оценке риска неканцерогенных химических факторов, так и беспороговых для оценки канцерогенного риска.

Достаточно большое внимание в обеих методологиях уделено временным параметрам воздействия факторов опасности. Базовые представления о кратковременном (остром) и длительном (хроническом) воздействии являются идентичными. Однако, имеются некоторые различия в идентификации периодов краткосрочного воздействия. Например, в гигиеническом нормировании максимально разовые предельно допустимые концентрации вредных веществ в атмосферном воздухе устанавливаются для 30-минутного периода, референтные уровни при остром ингаляционном воздействии предполагают время экспозиции от 20 минут до 24 часов. Принятые в Российской Федерации среднесуточные ПДК атмосферных загрязнений, в соответствии с определением ПДК гарантируют, что она при повседневном влиянии в течение длительного времени на организм человека не вызывает патологических изменений или заболеваний, устанавливаемых современными методами исследований в любые сроки жизни настоящего и последующего поколений. В рамках оценки риска, связанного с длительным поступлением вредных веществ из атмосферного воздуха используются концентрации со среднегодовым осреднением, которые сравниваются с референтными уровнями - суточными уровнями воздействия

химического вещества в течение всей жизни, которые вероятно, не приводят к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения.

методология оценки риска здоровью позволяет получить более точные оценки при использовании сценариев с переменной экспозицией в случае расчета накопленной дозы или использования моделей эволюции риска. Методология оценки риска позволяет осуществлять расчет риска в соответствии с заданными сценариями, адекватными реальным временным характеристикам экспозиции исследуемого контингента. При этом может быть учтено и изменение интенсивности воздействия во времени.

Методологически близкими являются принцип лимитирующего показателя вредности в гигиеническом нормировании и установление критических органов и систем организма при разработке референтных уровне воздействия. Отличием является то, что в перечне гигиенических нормативов указывается вид показателя (для атмосферного воздуха – рефлиторный, общерезорбтивный, для воды – органолептический, санитарно-токсикологический, общесанитарный), а в описании референтных величин указываются конкретные органы и системы организма, на которые данный фактор опасности может оказывать воздействие в первую очередь.

Сравнение критериев, используемых в рамках методологии гигиенического нормирования и анализа риска здоровью также позволило установить сходства и различия (таблица 1.6). Сравнение методических подходов к установлению критериев, приведенное выше показало аналогии в использовании пороговых и недействующих уровней воздействия обосновании критериев и некоторые различия при определении коэффициентов запаса и факторов неопределенности.

Ключевой особенностью системы критериев в оценке риска в отличие от гигиенического нормирования является применение параметров, характеризующих воздействие на уровнях выше недействующих. Это позволяет создать систему критериев, которая может быть выражена в виде классификации

или шкалы рисков. При этом для каждого класса и диапазона шкалы определении принципиальные рекомендации по управлению рисками.

Таблица 1.6 - Сравнение критериев, используемых в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью

Методология гигиенического нормирования	Методология анализа риска здоровью
Параметры токсикометрии (CL, DL, Lim _{ac} и пр.)	-
Минимальная действующая (пороговая) концентрация	LOEL, LOAEL
Максимально недействующая концентрация	NOEL, NOAEL
Коэффициенты запаса	Факторы неопределенности
-	Параметры оценки риска (референтные дозы/концентрации (RfD, RfC)), реперные уровни (BMD/BMC), факторы наклона (SF), единичные риски (UR) и пр.
Гигиенические нормативы (ПДК, ПДУ, МДУ и пр.)	Risk-based стандарты
Кратность превышения гигиенического норматива	Качественная оценка: высокий, умеренный, малый риск и пр. Полуколичественная оценка: коэффициенты опасности (HQ), индексы опасности (HI) Количественная оценка: величины индивидуального, популяционного риска (CR, TCR), приведенный индекс риска (\tilde{R}) с последующей классификацией

Данная классификация может быть создана по результатам качественной оценки риска, также в основу классификации могут быть положены количественные или полуколичественные параметры. Примером полуколичественных параметров являются коэффициенты и индексы опасности, рассчитываемые при оценке риска химических факторов [55]. При этом ряд показателей риска учитывает комбинированное и комплексное действие (HI, TCR, \tilde{R}). Для классификации количественных показателей применимы величины индивидуального канцерогенного риска, для шкалирования – приведенные индексы риска при эволюционном моделировании [49]. Более развитая система критериев, созданная на базе методологии оценки риска позволяет принимать более обоснованные решения по обеспечению безопасности для здоровья людей.

Существенно отличается и применение результатов оценок, полученных в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью (таблица 1.7).

Таблица 1.7 - Сравнение применения результатов оценок, полученных в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью

Методология гигиенического нормирования	Методология оценки риска здоровью
Предназначение для принятия командно-административных решений (обязательность для исполнения всеми ведомствами, органами и организациями)	Обоснование дифференцированных действий по управлению риском в зависимости от его степени
Правовая ответственность за нарушение гигиенических нормативов	Оценка социальной и экономической целесообразности мер по управлению риском здоровью
Недопустимость нарушения гигиенических нормативов	Оценка риска при экспозиции выше недействующей
-	Проведение популяционных и экономических оценок

Методология гигиенического нормирования формировалась в условиях административно-командных способов государственного управления, когда задача оценки потерь, в том числе экономических, связанных с негативным воздействием факторов среды обитания не ставилась. Соответственно санкции за нарушение нормативов, имеющих законодательную силу, носили административный характер и практически не учитывали интенсивность вредного воздействия. В условиях рыночной экономики возникает необходимость количественной характеристики последствий влияния факторов среды обитания для определения целесообразности и оценки эффективности мер государственного управления, включая установление гигиенических нормативов. Обоснование дифференцированных действий по управлению риском в зависимости от его степени является одним из главных результатов, которые можно получить при применении методологии анализа риска.

Применение санкций в случае нарушения гигиенических нормативов, без учета технических и финансовых возможностей их обеспечения не создавало конструктивной основы для обеспечения безопасности для здоровья граждан.

Методология гигиенического нормирования не выдвигала на первый план оценку потерь, связанных с загрязнением объектов окружающей среды, даже при несоблюдении установленных нормативов. Вместе с тем, отмечалось, что включение оценки экологически обусловленного ущерба здоровью населения в гигиеническую оценку качества жизни должно лечь в основу новой методологии роли гигиенической науки в социально-экономическом развитии России [57].

В рамках методологии оценки риска для здоровья стало возможным проведение популяционных оценок риска и экономических оценок на их основе. Как следствие, данная методология позволяет проводить оценку социальной и экономической целесообразности мер по управлению риском здоровью, прогнозировать их эффективность, выбирать наиболее приоритетные для реализации, имеющие наибольшее значение для обеспечения социально-экономического развития страны.

Вышеуказанные положения явились объективной причиной развития методологии оценки риска здоровью. Смена методологий диктуется законами развития общества и науки, как одной из его составляющих. Этот процесс, как правило, происходит эволюционно. При этом важно сохранить достижения, накопленные в период господства предыдущей методологии в сочетании с новыми научными представлениями. Так, развитие методологии оценки риска здоровью означает не отказ от системы гигиенических нормативов и стандартов, а совершенствование их разработки и обоснования на базе принятых в мировом сообществе принципов и критериев допустимого риска здоровью человека.

При учете всех аспектов применение методологии оценки риска открывает широкие возможности для создания эффективных способов управления качеством окружающей среды. В таблице 1.8 представлена сравнительная характеристика системы контроля качества окружающей среды и системы управления на основе оценки риска.

Таблица 1.8 - Связь системы контроля качества окружающей среды и системы управления на основе оценки риска в Российской Федерации [69]

Система контроля качества окружающей среды	Система управления на основе оценки риска
Административно-контрольный механизм управления	Гибкость в выборе путей достижения конечных результатов
Едиственный критерий безопасности – гигиенический норматив, который не всегда основывается на критериях, отражающих непосредственное влияние химических веществ на состояние здоровья	Использование различных показателей безопасности, базирующихся исключительно на критериях, отражающих непосредственное влияние химических веществ на состояние здоровья (референтные уровни воздействия); учет наиболее чувствительных групп населения; градация риска (в том числе использование уровней приемлемого риска); характеристика возможного риска на нормативном уровне; установление гигиенических нормативов с учетом приемлемого риска
Классификация опасности веществ по параметрам токсикометрии не всегда отражает реальную опасность для здоровья населения	Градация риска по показателям потенциального и реального вреда (количественным и/или качественным) здоровью населения
Оценка по отдельным факторам и средам, одному пути поступления	Интегрированная оценка риска, связанная с множеством объектов окружающей среды, анализом всего многообразия воздействующих факторов, различных путей поступления
Невозможность идентификации вредного эффекта	Анализ различного спектра эффектов, специфичных для каждого фактора; возможность ранжирования эффектов по степени выраженности и частотному распределению в популяции
Оценка воздействия на среднего индивидуума без распределения экспозиции на территории, где проживает население	Учет экспозиции для конкретных групп населения
Отсутствие количественного определения дозы без учета реальной продолжительности и частоты воздействия, комплексное поступление химических веществ разными путями	Определение риска на основе определения дозовых нагрузок с учетом продолжительности и частоты воздействия на конкретные группы населения и комплексного поступления химических веществ из разных сред и других региональных и стандартных параметров, используемых для расчета экспозиции
Отсутствие возможности выявления приоритетных загрязнителей среди множества воздействующих факторов	Ранжирование факторов по степени риска для здоровья, выявление приоритетных химических веществ
Неучет долевого вклада отдельных факторов, сред и специфических источников загрязнения в формирование риска для здоровья	Возможность определения долевого вклада каждого фактора в формирование риска, ведущей среды и главного пути воздействия, основного (основных) источника(ов), обуславливающего уровень риска в конкретных условиях
Невозможность оценки воздействия на окружающую среду последствий, связанных с человеческой деятельностью	Возможность характеристики многочисленных рисков не только для здоровья человека, но и экологических (например, вероятность неблагоприятных последствий для состояния экосистем, антропогенных изменений природных объектов и факторов и др.)

Окончание таблицы 1.8

Направленность управленческих решений на снижение риска воздействия одного фактора	Целостное рассмотрение всех факторов риска, выделение приоритетов при обосновании управленческих решений. Использование сравнительного анализа риска, ставящего своей целью оценку возможных ущербов и выгод, и ранжирование существующих проблем по степени их значимости для населения и общества в целом на региональном и национальном уровнях
Невозможность анализа широко используемого различными международными организациями принципа предосторожности при разработке управленческих решений	Возможность анализа и разумного использования принципа предосторожности с учетом оправданных экономических затрат и явной пользы для здоровья населения
Незадействованность рыночных механизмов при обосновании управленческих решений, отсутствие оценки возможных затрат на реализацию различных вариантов профилактических и оздоровительных мероприятий	Использование рыночных механизмов управления качеством окружающей среды в интересах сохранения здоровья населения и экосистем
Ведомственная обособленность оценок, закрытость, невозможность доведения информации о степени потенциального и реального риска в доступной форме как до лиц, принимающих решения, СМИ, так и до всех заинтересованных групп населения	Системность, прозрачность, открытость, концентрация внимания на приоритетах, динамичность, гибкость, наступательный характер стратегии управления, равноправие всех заинтересованных сторон, объективная передача и распространение информации о риске в доступной и понятной форме среди специалистов, лиц, принимающих решения, населения в целом
Использование анализа неопределенностей только для процедуры установления нормативов и направленность его в основном на характеристику неопределенностей, связанных с межвидовой и внутривидовой экстраполяцией, экстраполяцией от пороговой дозы на недеющую, экстраполяцией от принятого для субхронического и хронического сроков воздействия на пожизненное воздействие и т.д. Использование фактора неопределенности также для характеристики степени полноты имеющихся данных, качества проведенных экспериментальных исследований. Поэтому управленческие решения базируются только на достоверности и надежности единственного параметра – определенного норматива, используемого для оценки, без учета неопределенностей, связанных с конкретными условиями воздействия в реальной ситуации	Максимальный учет всех допущений и неопределенностей, связанных с процедурой оценки риска. Возможность учета неопределенностей, присущих самому процессу оценки риска и связанных с основными параметрами, используемыми для расчета экспозиции и рисков в конкретных условиях воздействия. Подробный анализ неопределенностей и допущений, принятых в оценке риска, делает более ясными и прозрачными итоговые результаты, что имеет первостепенное значение для разработки мероприятий по управлению риском. Во многих случаях неопределенность в процессе оценки риска может быть уменьшена путем дополнительных исследований и измерений

Основными параметрами оценки качества атмосферного воздуха в рамках системы нормирования являются величины предельно допустимых концентраций содержания химических веществ в атмосферном воздухе. Предельно допустимая концентрация (ПДК) — утверждённый в законодательном порядке санитарно-гигиенический норматив, характеризующий такую концентрацию химических

элементов и их соединений в окружающей среде, которая при повседневном влиянии в течение длительного времени на организм человека не вызывает патологических изменений или заболеваний, устанавливаемых современными методами исследований в любые сроки жизни настоящего и последующего поколений. Величины ПДК постоянно развиваются и уточняются, так в действующих ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» содержатся значения ПДК, используемые для оценки острого и хронического ингаляционного воздействия для 611 вредных веществ. Внесение изменения и дополнений в перечни нормативов предельно допустимых концентраций осуществляется путем выпуска дополнительных документов или подготовки инструктивных писем.

Для оценки кратковременного ингаляционного воздействия в рамках системы нормирования используется максимально разовая предельно допустимая концентрация (ПДК_{мр}) — концентрация вредного вещества в воздухе населенных мест, не вызывающая при вдыхании в течение 20 минут рефлекторных реакций (задержка дыхания, изменение биопотенциалов коры головного мозга, ощущение запаха, раздражение слизистых и т.п.), а при регламентированной частоте повторных воздействий (не менее 99% проб) не развиваются подострые эффекты неспецифического и специфического характера (увеличение обращаемости за медицинской помощью по поводу обострения заболеваний легких, сердца и т.п.) [244]. В соответствии с СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» «предотвращение появления запахов, раздражающего действия и рефлекторных реакций у населения, а также острого влияния атмосферных загрязнений на здоровье в период кратковременных подъемов концентраций обеспечивается соблюдением максимальных разовых ПДК». Кроме того, ПДК_{мр} используется при установлении научно-технических нормативов — предельно допустимых выбросов загрязняющих веществ.

Для оценки хронического ингаляционного воздействия в рамках системы

нормирования качества атмосферного воздуха используют среднесуточные предельно допустимые концентрации (ПДК_{сс}) — концентрации вредного вещества в воздухе населенных мест, которые не должны оказывать на человека прямого или косвенного воздействия при неограниченно долгом (годы) ингаляционном воздействии. ПДК_{сс} установлена для всех групп населения и на неопределенно долгий период воздействия и, следовательно, является самым жестким санитарно-гигиеническим нормативом, устанавливающим концентрацию вредного вещества в воздушной среде.

Следует подчеркнуть, что само название норматива «среднесуточная концентрация» не означает, что он по смыслу тождественен европейским или американским нормативам качества воздуха с периодом осреднения 24 часа. В российском стандарте речь идет о неограниченно долгом (годы) вдыхании, а значит ПДК_{сс} ближе к нормативам с годовым периодом осреднения. В то же время, специалисты НИИ «Атмосфера», используя коэффициенты перевода, расчетным путем получают величины среднегодовых ПДК, как правило, в 3-5 раз ниже, чем установленные нормативы ПДК_{сс}. Среднегодовые значения ПДК выражаются через значение среднесуточного ПДК_{сс} по соотношению (1.2):

$$\text{ПДК}_Г = a \cdot \text{ПДК}_{\text{сс}} \quad (1.2)$$

Значение коэффициента "а" для различных веществ приведены в таблице 1.9.

Таблица 1.9 - Значение коэффициентов "а" для различных веществ [21]

Вещества	Коэффициент "а"
Аммиак, азота оксид, азота диоксид, бензол, бенз/а/пирен, марганца диоксид, озон, серы диоксид, сероуглерод, синтетические жирные кислоты, фенол, формальдегид, хлоропрен	1
Трихлорэтилен	0,4
Амины, анилин, взвешенные вещества (пыль), углерода оксид, хлор	0,34
Сажа, серная кислота, фосфорный ангидрид, фториды (твердые)	0,3
Ацетальдегид, ацетон, диэтиламин, толуол, фтористый водород, хлористый водород, этилбензол	0,2
Акролеин	0,1

При этом нельзя не отметить, что понятие ПДК_{с.г.}, в отечественной литературе не распространено, а рассчитанные специалистами НИИ охраны

атмосферного воздуха значения скорее можно описывать в терминах ориентировочно безопасных уровней воздействия или временно допустимых концентраций [21]. В зависимости от продолжительности воздействие подразделяют на острое – до 24 ч, непродолжительное (кратковременное) – от 7 до 14 сут – и хроническое, включающее субхроническое – до 90 сут – и длительное хроническое – от 4 до 8 месяцев или на протяжении всей жизни животного. При экспериментальном изучении отдаленных последствий воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды исследования проводят на нескольких поколениях животных [85].

Для отдельных веществ допускается использование ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ), представленные в ГН 2.1.6.2309-07 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» с установлением сроков их действия». ОБУВ устанавливаются на основании расчетов по параметрам токсикометрии веществ, с помощью интерполяций и экстраполяций в рядах соединений, близких по химической структуре, физическим и химическим свойствам и характеру действия. Теоретически, нормативы ОБУВ вредных веществ в атмосферном воздухе населенных мест могут использоваться при решении вопросов предупредительного надзора, для обоснования требований к разработке оздоровительных мероприятий по охране атмосферного воздуха проектируемых реконструируемых и опытных малотоннажных производств. В реальности нормативы ОБУВ чаще всего применяются при разработке и установлении нормативов предельно допустимых выбросов вредных веществ. [21].

В международной практике, в частности в странах Европейского союза, а также США, оценка качества атмосферного воздуха проводится с использованием большого числа уровней, отражающих суточное воздействие (поступления) химического вещества в течение всей жизни, в том числе референтные концентрации (RfC), руководящий уровень (GV), уровень минимального риска (MRL), рекомендуемый уровень воздействия (REL) и др. [55,228,238], разработка

которых проводится также как и ПДК с учетом наличия порога вредного действия, ниже которого вредные эффекты не развиваются. В качестве пороговых величин могут быть использованы, например, NOAEL (уровень не обнаружения вредных эффектов) и LOAEL (наименьший уровень экспозиции, при которой наблюдается вредный эффект), полученные в токсикологических экспериментах, или BMC (реперная концентрация - нижняя доверительная граница экспозиции, вызывающей установленный негативный эффект), полученная по результатам эпидемиологических исследований. Безопасный для здоровья человека уровень воздействия химических веществ устанавливается путем деления порогового уровня на величину фактора неопределенности (UF). Величина коэффициента неопределенности (UF) устанавливается с учетом возможного влияния на достоверность оценки безопасного уровня целого ряда факторов, например, внутривидовую и межвидовую экстраполяцию, экстраполяцию с LOAEL на NOAEL, экстраполяцию с субхронического на хроническое, пожизненное воздействие, экстраполяцию с одного пути воздействия на другой, влияние вещества на развивающийся организм, от минимальной к полной базе данных, от более тяжелых эффектов к менее тяжелым. Итоговая величина фактора неопределенности получается путем перемножения выбранных значений каждого из компонентов этого фактора. При корректно проведенном исследовании на экспериментальных животных величина UF никогда не превышает 100. Кроме того, помимо коэффициента неопределенности возможно использование модифицирующего фактора (MF), величина которого зависит от профессиональной оценки полноты и достоверности всех анализируемых токсикологических данных, наличия поддерживающих и дополняющих исследований. Величина модифицирующего фактора может колебаться в от 1 до 10 [55,121,143,203,228].

Таким образом, актуальным является разработка с учетом принципов гигиенического нормирования, дополненных положениями методологии оценки риска алгоритма обоснования гигиенических нормативов с длительным периодом осреднения по результатам эпидемиологических исследований.

ГЛАВА 2 ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материалы, методы и объем исследования. Для решения поставленных в работе задач использован комплекс современных санитарно-гигиенических, эпидемиологических и статистических методов исследований, иммунологических, биохимических, химико-аналитических исследований, методология оценки риска, моделирование причинно-следственных связей, элементы системного анализа, эволюционное моделирование риска.

Предметом исследования являлись элементы методологии оценки риска, взаимосвязи, зависимости, процессы формирования состояния здоровья населения от аэрогенного воздействия комплекса химических веществ, включающих марганец и никель.

Объектами исследования являлись существующие гигиенические нормативы и стандарты, нормативно-методическая база для их установления, качество атмосферного воздуха промышленно развитого городского поселения, здоровье детей в возрасте от 1 до 14 лет, проживающих в условиях хронической экспозиции никелем и марганцем различного уровня.

Количественная характеристика объектов, материалов, методов и объемов исследования представлена в таблице 2.1.

Химико-аналитическое исследование атмосферного воздуха и крови по установлению уровня содержания марганца и никеля проводилось с использованием атомно-абсорбционных методов анализа.

Таблица 2.1 - Объекты, материалы, методы и объем исследований

Объекты, материалы	Методы анализа	Объем исследований
Качество атмосферного воздуха	<p>Моделирование распространения химических веществ в атмосферном воздухе (ОНД-86) с использованием УПРЗА «Эколог», версия 3.0 и «Эколог-средние».</p> <p>Атомно-абсорбционные методы анализа, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография</p> <p>Пространственная аппроксимация линейная и методами триангуляции Делоне.</p> <p>Гигиеническая оценка на соответствие отечественным и международным критериям</p>	<p>696 среднесуточных концентраций в 24 расчетных точках</p> <p>68 среднегодовых концентраций для 17 химических соединений</p> <p>11078 среднесуточных концентраций в местах проживания групп исследования</p> <p>Маркеры экспозиции марганца и никеля: 188 элементоопределений в крови для группы сравнения; 576 – для группы наблюдения</p>
Риск для здоровья в условиях аэрогенного воздействия	<p>Построение моделей зависимости «экспозиция – вероятность ответа»</p> <p>Моделирование эволюции риска здоровью.</p> <p>Расчет уровня риска с учетом коэффициентов тяжести негативных ответов</p> <p>Количественная оценка канцерогенного риска с использованием показателя единичного риска</p>	<p>60 коэффициентов опасности, 16 индексов опасности при хроническом ингаляционном воздействии загрязняющих веществ, 3 показателя индивидуального канцерогенного риска, более 7900 параметров экспозиции</p> <p>38 математических моделей зависимости «экспозиция – эффект», в том числе 4 модели «экспозиция-вероятность возникновения ответа», 2 модели эволюции риска</p>
<p>Состояние здоровья населения</p> <p>Уровень и динамика распространенности заболеваний</p> <p>Результаты углубленных лабораторных исследований</p> <p>Биохимические, иммунологические, иммуноферментные, гематологические показатели</p>	<p>Эпидемиологический анализ с расчетом отношения шансов и оценкой достоверности с использованием программы STATA</p> <p>Уровень IgE, абсолютное число эозинофилов, процент фагоцитоза, фагоцитарное число, уровень СОД в крови группы исследования</p>	<p>Данные об обращаемости за медицинской помощью детского населения за 2011г по 5 классам болезней и 37 нозологическим формам в соответствии с МКБ-10 (2083 человека с территории сравнения; 10587 человек с территорий наблюдения), около 545 тыс ед. информации.</p> <p>Результаты углубленного врачебного исследования 94 ребенка из района сравнения, 288 детей из района наблюдения</p> <p>Около 400 эпидемиологических показателей</p> <p>4966 исследований по 13 лабораторным показателям</p>
Информация об установлении гигиенических нормативов марганца и никеля		<p>16 печатных работ, в том числе ATSDR, US EPA, ОЕННА, WHO и др.</p>

В качестве территории исследования было выбрано промышленно развитое городское поселение (г. Нижний Тагил), относящееся к группе «горячих точек» химического загрязнения окружающей среды и характеризующееся загрязнением атмосферного воздуха металлами [68]. В зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха на территории исследования были выделены район наблюдения и условно чистый район - район сравнения. В соответствии с разделением территории были выделены сопоставимые по возрастно-половому составу и социально-экономическому статусу группы наблюдения и сравнения.

Оценка состояния здоровья проводилась по деперсонифицированным данным фонда обязательного медицинского страхования за 2011 год, которые через адресный реестр были оперативно связаны с векторной картографической основой, выполненной в среде ГИС ARCGIS, версия 9.3. Использовали метод сплошной выборки обращений детей 0-14 лет, постоянно проживающих в зонах экспозиции и на территории сравнения, а также по результатам углубленных лабораторных исследований, в соответствии с критическими органами и системами, характерными для условий хронической ингаляционной экспозиции. От каждого законного представителя ребенка, включенного в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании, выполненном специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления риском здоровью населения» на базе мобильного консультативно-диагностического отделения и клиники в 2013 гг. в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года.

Клинико-лабораторное обследование проведено 382 детям на базе организованных детских дошкольных коллективов: в группу наблюдения включено 288 ребенка в возрасте 3-7 лет, постоянно проживающих в районах наблюдения (районы Вагонка, Центр, Техпоселок) и посещающих ДООУ № 190, 193, 150, 157, 133 и 177; в качестве группы сравнения дополнительно обследовано 94 ребенка, проживающих в районе сравнения (Гальяно-Горбуновский массив) и

посещающих ДОУ № 191 и 208. Количественное распределение детского населения, прошедшего углубленное обследование представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Число обследованных детей г.Нижний Тагил, человек

№ п/п	№ учреждения, адрес	Число детей
Группа наблюдения		
1	ДОУ № 190 (Нижний Тагил, ул. Парковая, д. 3)	46
2	ДОУ № 193 (Нижний Тагил, ул. Пихтовая, д. 43)	46
3	ДОУ № 150 (Нижний Тагил, ул. Карла Либкнехта, д. 30)	49
4	ДОУ № 157 (Нижний Тагил, ул. Горошниковая, д. 74)	49
5	ДОУ № 133 (Нижний Тагил, ул. Огнеупорная, д. 1)	48
6	ДОУ № 177 (Нижний Тагил, ул. Балакинская, д.18а)	50
Группа сравнения		
7	ДОУ № 191 (Нижний Тагил, Проспект Октябрьский, д. 24)	44
8	ДОУ № 208 (Нижний Тагил, Проспект Октябрьский, д. 3)	50
Всего:		382

Возрастно-половой состав групп исследования представлен в таблицах 2.3.

Таблица 2.3 - Распределение обследованных детей по возрасту, человек

Возраст	Район наблюдения		Район сравнения	
	абс.	%	абс.	%
3	13	4,5	3	3,2
4	83	28,8	14	14,9
5	99	34,4	45	47,9
6	77	26,7	27	28,7
7	16	5,6	5	5,3
Всего	288	100	94	100

Таблица 2.4 - Распределение обследованных детей по полу, человек

Возраст	Район наблюдения		Район сравнения	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
3	7	6	2	1
4	39	44	7	7
5	39	60	25	20
6	40	37	7	10
7	7	9	2	3
Всего	132	156	53	41
	288		94	

Для выявления клинических особенностей соматического статуса с учетом критических органов и систем, характерных для хронического ингаляционного воздействия марганцем и никелем, было проведено углубленное обследование, которое включало:

1) клинические исследования (осмотр педиатром с оценкой соматического статуса, физического развития, групп здоровья ребенка), определение массы тела, продольных размеров тела (длины тела), окружностей тела (грудной клетки и головы);

2) осмотр врачами-специалистами (оториноларингологом, неврологом);

3) инструментальная диагностика:

- спирография с измерением жизненной ёмкости лёгких и тестом с форсированным выдохом на компьютерном спирографе “Schiller SP-10” (RU, Экомед+, ООО, 1999 год);

- измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания);

- кардиоинтервалография для оценки состояния различных звеньев вегетативной нервной системы с помощью кардиоритмографической программы “Поли-Спектр” по стандартной методике;

- оценка когнитивных функций (нейропсихологическое тестирование уровня психомоторного развития – исследования праксиса и реципрокной

координации движений; уровня психо- познавательного развития – исследования памяти, мышления, возможности концентрации внимания).

Диагностическое биохимическое лабораторное обследование выполнено 288 детям г. Н. Тагил, постоянно проживающим в районе наблюдения (микрорайоны «Вагонка», «Техпоселок» и «Центр») и группе наблюдения, в числе обследованных 132 мальчика (45,8% от числа обследованных), 156 девочек (54,2% от числа обследованных). Возраст обследованных детей составил 3-7 лет. Для проведения сравнительного анализа обследована группа детей, район «Гальяно-горбуновский массив» (ГГМ) в количестве 94 детей аналогичного возраста, в том числе 53 мальчика (56,4% от числа обследованных детей), 41 девочки (43,6% от числа обследованных детей), проживающих вне зоны влияния исследуемых химических факторов - группа сравнения.

Лабораторное диагностическое обследование выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года.

Объем исследований включал показатели, выполненные унифицированными гематологическими, биохимическими и иммуноферментными методами, позволяющими оценить состояние и функции органов и систем:

1. Система крови и процессы кроветворения: содержание эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина в цельной крови, концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), соотношение эритроцитов и объема плазмы крови (НСТ), наличие патологических клеточных форм, анизоцитоз эритроцитов;

2. Антиоксидантная система: общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови; активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы в сыворотке крови (Cu/Zn-СОД);

4. Наличие цитолитических, воспалительных и дизметаболических процессов в организме: содержание лейкоцитов, нейтрофильной фракции лейкоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в цельной крови, активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ), билирубин общий и прямой;

5. Система клеточного иммунитета и неспецифической резистентности (фагоцитоза): содержание лимфоцитов, моноцитов в цельной крови;

6. Неспецифическая сенсibilизация организма – уровень эозинофильно-лимфоцитарного индекса, содержание базофилов в цельной крови;

В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использованы уровни лабораторных показателей детей группы сравнения.

Всего при лабораторном диагностическом обследовании выполнено 5730 исследований по 13 лабораторным показателям.

Контроль качества выполняемых диагностических исследований обеспечен ведением внутрилабораторного контроля качества (приказ МЗ РФ от 07.02.2000 № 45), участием в Федеральной системе внешней оценки качества (сертификат лаборатории № 10843 по биохимическим исследованиям, № 10845 - по общеклиническим исследованиям) и в международной системе оценки качества лабораторных исследований EQAS (сертификат лаборатории 9473).

Диагностическое иммунологическое лабораторное обследование детского населения включало в себя: показатели иммунорегуляции: определение сывороточных иммуноглобулинов А, М, G – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; исследование фагоцитоза с использованием в качестве объектов фагоцитоза формализированных эритроцитов барана (определение процента фагоцитоза, фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, абсолютного количества фагоцитов); показатели гиперчувствительности: содержание IgE общего, методом иммуноферментного анализа.

Сравнительная оценка гигиенических нормативов, принятых в РФ и за рубежом, проводилась на основе ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», баз данных Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ATSDR), США, Интегральной системы информации о рисках (IRIS), США, Управления по экологической оценке опасности для здоровья (ОЕННА), США.

В рамках анализа мировой практики обоснования стандартов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе при хроническом воздействии с

выделением критических органов и систем проводились сравнительная оценка гигиенических нормативов, принятых в РФ и за рубежом, на основе ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», баз данных Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний (ATSDR), США, Интегральной системы информации о рисках (IRIS), США, Управления по экологической оценке опасности для здоровья (ОЕННА), США., а также обзор отечественных и зарубежных литературных данных о физико-химических и токсикологических свойствах исследуемых веществ, источниках загрязнения атмосферного воздуха, фактических уровнях загрязнения атмосферного воздуха, по обоснованию безопасных величин содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе, химических способов определения (более 250 публикаций).

Характеристика причинно-следственных связей между воздействием аэрогенных химических факторов окружающей среды и возникновением заболеваний, а также установление реперных уровней проводились по результатам поперечного эпидемиологического исследования среди детского населения территорий исследования в возрасте от 1 до 14 лет (32 532 человек) и от 3 до 7 лет (382 человека), соответственно. Расчет эпидемиологических показателей проводился с использованием программы STATA. При установлении реперных уровней содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе проводилось с использованием Benchmark Dose Technical Guidance (US EPA, 2012). Оценка параметров зависимости изменения показателя отношения шансов, характеризующего связь концентрации металлов в атмосферном воздухе с показателями ответных реакций у детей проводилась методом построения регрессионной модели в виде экспоненциальной функции, описанной уравнением 2.1:

$$OR = e^{a_0 - a_1 x} \quad (2.1)$$

где OR – показатель отношения шансов;

x – концентрация металла в крови детей исследуемых территорий, мг/дм³;

a_0, a_1 – параметры модели, определяемые методом регрессионного анализа.

Построение модели осуществлялось на основании данных о концентрации металла в атмосферном воздухе и соответствующего значения показателя отношения шансов по каждому наблюдению. Проверку адекватности модели осуществляли дисперсионным анализом с использованием критерия Фишера и коэффициента детерминации (R^2). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [2,87].

Установление реперного (недействующего) уровня содержания металла в атмосферном воздухе (x_0) для каждого ответа со стороны здоровья проводили, исходя из условия $OR=1$ (признак наличия связи «концентрация металла в атмосферном воздухе – ответ со стороны здоровья»), по формуле 2.2:

$$x_0 = \frac{a_0}{a_1} \quad (2.2)$$

В качестве реперного уровня металла в атмосферном воздухе принимали верхнюю 95%-ю доверительную границу полученной модели.

Из имеющегося ряда реперных концентраций металлов в атмосферном воздухе для каждого маркера эффекта определяли наименьшую концентрацию ($\min x_0$), которую рекомендовали в качестве гигиенического критерия безопасности для условий хронического воздействия.

Расчет величины среднегодовой предельно допустимой концентрации марганца и никеля в атмосферном воздухе проводился в соответствии с формулой 2.3:

$$ПДК_{с.г.} = ВМС/UF \quad (2.3)$$

При выборе значений компонентов фактора неопределенности учитывалась внутривидовая экстраполяция; распространение данных, полученных в условиях относительно непродолжительного воздействия на более длительные экспозиции; влияние на развивающийся организм; экстраполяция с одного пути поступления на другой, переход от минимальной к полной базе данных и др. [55,121,143,203,228] (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Компоненты фактора неопределенности, используемые для установления безопасных уровней воздействия химических веществ

№	Фактор	Величина UF
1	Экстраполяция результатов, полученных при нестандартном режиме воздействия, на реальные условия воздействия на человека	расчет с использованием средневзвешенных по времени величин (с учетом пересчетных коэффициентов)
2	Экстраполяция на эквивалентную концентрацию для человека (НЕС): дополнительный учет особенностей абсорбции и отложения газов или аэрозолей в органах дыхания животных и человека	Применение дозиметрических моделей ингаляционного воздействия
3	Экстраполяция с субхронического на хроническое, пожизненное воздействие	1 – если продолжительность воздействия больше 12% от средней продолжительности жизни; 3 – 8-12% от средней продолжительности жизни; 10 – менее 8% от средней продолжительности жизни.
4	Экстраполяция с LOAEL на NOAEL	3 – 10
5	Межвидовая экстраполяция.	1 – наблюдения на людях; 3 – наблюдения на животных (если не используется расчет НЕС); 10 – наблюдения на животных при отсутствии сведений о видовой чувствительности.
6	Экстраполяция со среднего индивидуума на наиболее чувствительные подгруппы (внутривидовая экстраполяция)	1 – исследования на наиболее чувствительной субпопуляции; 10 – обычная (средняя) субпопуляция
7	Экстраполяция с одного пути воздействия на другой (с учетом различий в токсичности при разных путях поступления)	3,5 мг/м ³ на 1 мг/кг (масса тела 70 кг, суточное поступление воздуха - 20 м ³ , воды - 2 л)
9	Влияние вещества на развивающийся организм (плод, новорожденный, ребенок)	1-10
10	От минимальной к полной базе данных	менее или равно 10
11	От более тяжелых эффектов к менее тяжелым	С учетом выраженности наблюдаемых изменений

Эволюционное моделирование зависимости эффектов (ответов) от экспозиции проводилось в соответствии с методическими подходами, представленными в статье «Интегральная оценка риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей» (Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов, 2011), согласно которой эволюционные уравнения записываются в виде рекуррентных соотношений, которое учитывает накопление

риска неканцерогенных эффектов на критические органы/системы за счет действия химических веществ (2.4):

$$R_{t+1}^i = R_t^i + (\alpha_i R_t^i + \sum_j \Delta R_t^{ij}) C \quad (2.4)$$

где

R_{t+1}^i – риск нарушений i -ой системы организма в момент времени $t+1$;

R_t^i – риск нарушений i -ой системы организма в момент времени t ;

α_i – коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин

C – временной эмпирический коэффициент, принимаемый в соответствии таблицей 2.6.

Таблица 2.6 - Значение коэффициента C для расчета риска за период t

Период времени, t	Час	День	Неделя	Месяц	Год
C	0,000114	0,00274	0,019231	0,083333	1

Риск развития нарушений здоровья, связанный с воздействием химических факторов (R_t) рассчитывался по формуле: 2.5

$$R_t = 1 - \prod_{i=1}^r (1 - R_t^i), \text{ где} \quad (2.5)$$

R_t^i – риск развития нарушений i -ой критической системы при воздействии химических факторов.

Дополнительный риск нарушений здоровья, связанный с химическими факторами (ΔR_t), рассчитывался по формуле 2.6:

$$\Delta R_t = R_t - R_t^{\hat{o}}, \text{ где} \quad (2.6)$$

ΔR_t – дополнительный риск нарушения здоровья;

R_t – риск нарушения здоровья под воздействием экспозиции химических факторов;

$R_t^{\hat{o}}$ – риск нарушения здоровья без воздействия экспозиции химических факторов (или при значениях факторов на референтных уровнях).

Кроме того, для решения задач по оценке уровня неканцерогенного риска здоровью, связанного с воздействием химических веществ, рассчитывался приведенный индекс риска здоровью (\tilde{R}_t) (2.7):

$$\tilde{R}_t = \frac{\Delta R_t}{1 - R_t^{\hat{o}}} \quad (2.7)$$

Оценка величины приведенного индекса риска проводилась с учетом следующей оценочной шкалы.

- величина \tilde{R} составляет менее 0,05, что может оцениваться как риск пренебрежимо малый (приемлемый, допустимый), не отличающийся от обычных, повседневных рисков.

- величина \tilde{R} находится в диапазоне более 0,05-0,35, что может оцениваться как умеренный риск.

- величина \tilde{R} находится в диапазоне более 0,35-0,6, что оценивается как высокий риск.

- величина \tilde{R} превышает уровень 0,6 что оценивается как очень высокий риск.

Количественная оценка канцерогенного и полуколичественная оценка неканцерогенного риска здоровью населения, а также выбор критических систем и органов, характерных для хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля, проводились в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04).

В соответствии с программой исследования на этапе идентификации опасности в список приоритетных для оценки риска веществ были включены формальдегид, марганец, бенз(а)пирен, фенол, взвешенные вещества, медь, гидроцианид, бензол, азота диоксид, углерода оксид, азота оксид, аммиак, никель и акролеин.

Параметры для оценки неканцерогенного риска здоровью в условиях хронического ингаляционного поступления химических веществ представлены в таблице.2.7.

Таблица 2.7 - Параметры для оценки неканцерогенного риска здоровью в условиях хронического ингаляционного поступления химических веществ

CAS	Вещество	RfC, мг/м ³	Критические системы и органы
50-00-0	Формальдегид	0,003	Органы дыхания, глаза, иммунная система
7439-96-5	Марганец	0,00005	ЦНС, нервная система, органы дыхания
50-32-8	Бенз(а)пирен	0,000001	Иммунная система, процессы развития
108-95-2	Фенол	0,006	Сердечно-сосудистая система, почки, ЦНС, печень, органы дыхания
	Взвешенные вещества	0,075	Органы дыхания
7440-50-8	Медь	0,00002	Органы дыхания, системное действие
74-90-8	Водород цианид	0,003	Сердечно-сосудистая система, ЦНС, гормональная система
71-43-2	Бензол	0,03	Процессы развития, красный костный мозг, ЦНС, иммунная система, сердечно-сосудистая система, репродуктивная система
10102-44-0	Азот диоксид	0,04	Органы дыхания, система крови
630-08-0	Углерод оксид	3	Система крови, сердечно-сосудистая система, процессы развития, ЦНС
10102-43-9	Азот оксид	0,06	Органы дыхания, система крови
7664-41-7	Аммиак	0,1	Органы дыхания
7440-02-0	Никель	0,00005	Органы дыхания, система крови, иммунная система, ЦНС
107-02-8	Акролеин	0,00002	Органы дыхания, глаза

Для оценки риска неканцерогенных эффектов применялся показатель коэффициента опасности HQ, который определяется как отношение определенной экспозиции (концентрации C) к референтному уровню (2.8):

$$HQ = \frac{C}{RfC} \quad (2.8)$$

Приемлемым уровнем считается значение HQ равное или меньшее 1,0.

Для условий комбинированного воздействия (одновременного поступление нескольких веществ одним путем, например, ингаляционным) характеристикой

суммарного неканцерогенного риска является величина индекса опасности (HI) (2.9):

$$HI = \sum HQ_i \quad (2.9)$$

HQ_i – коэффициенты опасности для химических веществ.

Для неканцерогенных рисков, характеризуемых величиной индекса опасности, приемлемым уровнем считается значение HI, равное или меньшее 1,0.

Для расчета индивидуального канцерогенного риска использовалась формула 2.10:

$$CR = UR_i \times LADC \quad (2.10)$$

где, CR – риск возникновения рака;

UR_i – единичный риск;

LADC – средняя концентрация вещества в атмосферном воздухе, mg/m^3

UR – единичный риск (риск на $1 mg/m^3$)

При этом расчет величины единичного риска проводится по формуле 2.11.

$$UR_i = SF_i \times 20 \times 1/70 \quad (2.11)$$

где, SF_i – фактор наклона для условий ингаляционного воздействия.

Величина фактора наклона в условиях ингаляционного воздействия (SF_i) для никеля составляет – 0,84.

Характеристика канцерогенного риска здоровью проводилась в соответствии градацией уровней риска Всемирной Организацией здравоохранения, 2000 г. (таблица 2.8).

Построение парной математической модели, отражающей влияние экспозиции химического вещества на вероятность появления ответа включало последовательное выполнение следующих шагов: Шаг 1. Формирование таблицы данных согласованных значений «экспозиция – ответ со стороны здоровья».

Шаг 2. Расчет вероятности возникновения ответа со стороны здоровья для каждого наблюдения в таблице данных.

Таблица 2.8 - Градация уровней канцерогенного риска Всемирной Организацией здравоохранения

Качественный уровень риска	Величина индивидуального пожизненного риска
Неприемлем ни для населения, ни для профессиональных групп, при его достижении необходимо давать рекомендации для лиц, принимающих решения о проведении экстренных оздоровительных мероприятий по снижению риска	$> 10^{-3}$
Приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом. Появление такого риска требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий	$10^{-3} - 10^{-4}$
Соответствует предельно допустимому риску, т.е. верхней границе приемлемого риска. Данные уровни подлежат постоянному контролю	$10^{-4} - 10^{-6}$
Уровни риска, которые воспринимаются всеми людьми, как пренебрежимо малые, не отличающиеся от обычных, повседневных рисков (уровень De minimis). Подобные риски не требуют никаких дополнительных мероприятий по их снижению и их уровни подлежат только периодическому контролю.	$< 10^{-6}$

Шаг 3. Оценка параметров математической модели, отражающей зависимости вероятности возникновения ответа со стороны здоровья от уровня экспозиции.

Формирование таблицы данных производится по шаблону, представленному в таблице 2.9.

Таблица 2.9 - Шаблон таблицы данных построения парных моделей

Номер наблюдения	Значение экспозиции (x)	Значение ответа (y)
1		
2		
3		

При формировании таблиц данных удобно пользоваться функциональными возможностями офисных электронных таблиц (например, MS Excel).

Оценка параметров парной модели, отражающей зависимость «экспозиция - вероятность ответа» проводится методом построения логистической регрессионной модели (2.12):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}} \quad (2.12)$$

где: p – вероятность отклонения ответа от нормы; x – уровень экспозиции; b_0 , b_1 – параметры математической модели.

Определение параметров математической модели (b_0 , b_1) производится методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.).

Оценка достоверности параметров и адекватности модели проводится на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера. При построении математических моделей осуществляется определение 95%-ных доверительных границ.

Величина коэффициента тяжести соответствующего нарушения со стороны здоровья устанавливалась на основе данных о заболеваемости населения Пермского края и экспертных оценок тяжести наиболее часто встречающихся заболеваний с применением метода медианных рангов (Проект методических рекомендаций «Комплексная оценка медико-демографической ситуации с учетом влияния факторов среды обитания») (Приложение А).

ГЛАВА 3 ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ЗАГРЯЗНЕНИИ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА МАРГАНЦЕМ И НИКЕЛЕМ НА УРОВНЕ СРЕДНЕСУТОЧНОЙ ПДК

Установление допустимости риска здоровью, вследствие содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе на уровне ПДК с.с. (как для марганца, так и для никеля 0,01 мг/м³), проводилось по результатам оценки неканцерогенного и канцерогенного риска.

Результаты расчетов показателей неканцерогенного (для марганца и никеля) и канцерогенного (для никеля) представлены в таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1 – Результаты оценки неканцерогенного риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля на уровнях ПДКс.с.

Вещество	ПДК с.с., мг/м ³	RfC, мг/м ³	Критические системы и органы	HQ
Марганец	0,001	0,00005	Органов дыхания, ЦНС	20
Никель	0,001	0,00005	Органы дыхания, ЦНС, иммунная система, система крови	20

Таблица 3.2 – Результаты оценки канцерогенного риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия никеля на уровне ПДКс.с.

Параметр	Концентрация в атмосферном воздухе, мг/м ³	URi, м ³ /мг	Уровень индивидуального канцерогенного риска	Допустимый уровень канцерогенного риска
Значение	0,001	0,24	2,4×10 ⁻⁴	1×10 ⁻⁴

Таким образом, по результатам оценки риска при использовании ПДКс.с. для марганца и никеля в условиях длительного воздействия установлены превышения допустимых уровней риска (HQ=1), что может привести к возникновению нарушений со стороны органов дыхания и ЦНС вследствие экспозиции

марганцем, и органов дыхания, ЦНС, иммунной системы и системы крови вследствие экспозиции никелем.

По результатам оценки канцерогенного риска в условиях хронической ингаляционной экспозиции никелем установлено, что уровень канцерогенного риска составит $2,4 \times 10^{-4}$ и оценивается как недопустимый.

Оценка загрязнения атмосферного воздуха марганцем и никелем в местах проживания детей территории исследования показала, что средние концентрации исследуемых веществ в районе наблюдения не превышают принятых в Российской Федерации гигиенических нормативов – ПДК с.с. (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Уровни загрязнения марганцем и никелем атмосферного воздуха территорий исследования в местах проживания детского населения, мг/м³

Концентрация в атмосферном воздухе, мг/м ³	Район наблюдения			Район сравнения		
	Диапазон индивидуальных значений	Среднее значение	Доли ПДКсс	Диапазон индивидуальных значений	Среднее значение	Доли ПДКсс
Марганец	$1,41 \times 10^{-5}$ - $2,20 \times 10^{-4}$	$9,64 \times 10^{-5}$	0,1	$2,14 \times 10^{-5}$ - $2,20 \times 10^{-4}$	$5,43 \times 10^{-5}$	0,05
Никель	$1,10 \times 10^{-6}$ - $7,25 \times 10^{-5}$	$2,62 \times 10^{-5}$	0,03	$1,10 \times 10^{-6}$ - $4,93 \times 10^{-5}$	$2,17 \times 10^{-5}$	0,02

Установлено, что в районе наблюдения уровни при соблюдении ПДК с.с. содержание марганца и никеля в крови исследуемого населения превышали референтные уровни ($0,001$ - $0,028$ мг/дм³ для никеля и $0,0103$ - $0,0115$ мг/дм³ для марганца) (Н. Тиц, 2003). Для никеля кратность превышения верхнего предела референтного уровня составила 4,06, для марганца – 1,1.

В ходе клинико-функционального обследования детей установлено, что в структуре выявленных заболеваний в группе наблюдения одними из преобладающих являются заболевания нервной системы – 39,6%, болезни органов дыхания – 31,9% и заболевания кожи – 3,5%.

Анализ заболеваемости по данным обращаемости за медицинской помощью детского населения показал, что в районе наблюдения установлены более высокие уровни заболеваемости относительно «условно-чистого» района по классам болезней органов дыхания, в том числе для астмы с преобладанием аллергического компонента, болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, а также болезней кожи и подкожной клетчатки, в том числе атопического дерматита (таблица 3.4).

Рост показателей заболеваемости для отдельных классов болезней и нозоформ с возрастом, в том числе болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, атопического дерматита, показывает, что состояние здоровья детского населения ухудшается в зависимости от длительности проживания на территории исследования и указывает на целесообразность исследования изменения уровня риска здоровью с возрастом.

Таблица 3.4 – Анализ заболеваемости детского населения территорий исследования по данным обращаемости за медицинской помощью в 2011г., случаев на 1000 населения

Класс заболевания	Район наблюдения		«Условно-чистый» район	
	3-7 лет	1-14 лет	3-7 лет	1-14 лет
Болезни органов дыхания (J00-J99)	1477,0	1398,3	1355,3	1307,2
Астма с преобладанием аллергического компонента (J45.0)	18,3	17,4	-	0,8
Болезни нервной системы (G00-G99)	89,8	74,4	102,3	90,2
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	12,7	17,2	12,0	13,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	76,9	71,9	51,8	54,1
Атопический дерматит неуточненный (L20.9)	9,8	10,0	0,5	0,9

Результаты биохимического и иммунологического исследования крови детей, проживающих на территориях исследования, представлены в табл. 3.5.

У детей группы наблюдения установлена неспецифическая сенсibilизация организма, о чем свидетельствует повышенный уровень среднего показателя относительного числа эозинофилов - $3,3 \pm 0,44\%$, который достоверно превысил аналогичный показатель в группе детей, проживающих на «условно-чистой» территории в 1,3 раза ($2,4 \pm 0,6\%$; $p=0,036$). Количество проб с данным показателем в группе наблюдения составило 39,8%, у детей, проживающих на «условно-чистой» территории – 16,8%, кратность превышения – 2,4 раза ($p=0,007$). Абсолютное число эозинофилов в крови детей группы наблюдения по среднему

значению ($240,2 \pm 36,6 \times 10^9 / \text{дм}^3$) и количеству проб с повышенным содержанием (24,5%) достоверно превысило в 1,4 и 2,9 раза, соответственно, аналогичные показатели в группе детей, проживающих на «условно-чистой» территории ($p=0,011$). Результаты биохимического, гематологического, иммуноферментного и иммунологического исследования крови детей, проживающих на территориях исследования, представлены в таблицах 3.5 и 3.6.

Установлены достоверные различия дофаминовой активности. Так в группе наблюдения среднее содержание дофамина в сыворотке крови составило $41,6 \pm 13,6$ пг/см³, что в 1,6 раза ниже аналогичного показателя в группе детей, проживающих на «условно-чистой» территории ($67,2 \pm 9,6$ пг/см, $p=0,003$). Выявлены достоверно высокие показатели фагоцитоза в сравнении с контрольной группой (процент фагоцитоза, фагоцитарное число). Наблюдаются достоверные отклонения уровня общей сенсибилизации как в сравнении с возрастной нормой (содержание Ig E общего – $114,6 \pm 34,7$ МЕ/мл при норме $<50,0$) ($p < 0,05$), так и с группой контроля.

Таким образом, результаты оценки риска здоровью детского населения, клинико-лабораторных и эпидемиологических исследований состояния здоровья детей свидетельствуют о наличии отклонений в состоянии здоровья по критическим для хронического ингаляционного воздействия этих металлов ответам даже при соблюдении действующих гигиенических нормативов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе, что указывает на необходимость совершенствования системы гигиенического регламентирования содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе в условиях хронического воздействия.

Таблица 3.5 - Результаты исследования биохимических, гематологических и иммуноферментных показателей крови детей, проживающих на территориях исследования

Вид анализа	Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения			Анализ кратностей превышения контроля (K±k)			Анализ частот по отношению к контролю, %		Межгрупповое различие (p)		
		Среднее значение (M±m)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее значение (M±m)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		(K±k) группы 1	(K±k) выше контроля	(K±k) ниже контроля	выше	ниже	по средним	по кратностям превышения нормы
			выше	ниже		выше	ниже							
Общий анализ крови	Гемоглобин, г/дм ³	130,02±1,285	18,4	0	130,137±1,717	27,4	1,1	0,999±0,035	1,031±0,086	0,965±0,009	41,8	40,8	0,916	0,597
	Эритроциты, 10 ¹² /дм ³	4,297±0,051	0	4,1	4,259±0,064	0	10,5	1,007±0,046	1,047±0,104	0,958±0,008	44,9	33,7	0,370	0,041
	Цветной показатель, пг	29,888±0,294	35,7	0	30,263±0,274	41,1	0	0,99±0,029	1,024±0,079	0,943±0,015	36,7	33,7	0,075	0,204
	Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	7,161±0,325	48	14,3	7,12±0,365	42,1	16,8	1,001±0,112	1,159±0,265	0,843±0,034	41,8	41,8	0,870	0,817
	СОЭ, мм/час	6,847±0,667	9,2	0	7,211±0,811	9,5	0	0,964±0,264	1,656±2,033	0,784±0,03	14,3	60,2	0,507	0,570
	Эозинофилы, %	3,255±0,44	39,8	0	2,442±0,599	16,8	0	1,205±0,53	1,796±1,355		39,8	24,5	0,036	0,007
	Абсолютное число эозинофилов, 10 ⁹ /дм ³	240,163±36,55	24,5	40,8	168,926±40,187	8,4	66,3	1,274±0,775	1,881±1,719	0,622±0,075	45,9	34,7	0,011	0,011
	Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,235±0,098	0	0	1,074±0,053	0	0	1,169±0,326	1,908±1,686	0,98±0	20,4	79,6	0,006	
	Сегментоядерные нейтрофилы, %	45,837±1,634	41,8	37,8	48,884±1,74	47,4	27,4	0,948±0,072	1,135±0,305	0,872±0,023	23,5	65,3	0,013	0,981
	Лимфоциты, %	43,867±1,613	36,7	40,8	41,947±1,549	27,4	35,8	1,03±0,103	1,13±0,169	0,841±0,059	59,2	29,6	0,101	0,958
	Моноциты, %	5,745±0,286	31,6	18,4	5,653±0,278	33,7	12,6	1,003±0,123	1,149±0,218	0,825±0,035	55,1	44,9	0,649	0,454
	Базофилы, %	0,02±0,028	0	0	0,011±0,021	0	0	1,632±29,224	31,992±12998,197		2,0	0	0,582	
	Плазматические клетки, %	0,01±0,02	1	0	0±0	0	0	1±0			1	0	0,319	0,316
	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, у.е.	0,072±0,01	80,6	1	0,057±0,014	61,1	1,1	1,149±0,564	1,644±1,34	0,664±0,077	42,9	37,8	0,000	0,100
	Тромбоциты, 10 ⁹ /дм ³	333,071±11,694	61,2	1	323,232±11,31	50,5	0	1,02±0,094	1,12±0,173	0,875±0,054	53,1	34,7	0,248	0,522
	Ретикулоциты, %	0,372±0,02	0	0	0,375±0,024	0	0	0,977±0,12	1,125±0,213	0,796±0,035	55,1	44,9	0,889	
	Анизоцитоз, усл. ед.	0,02±0,028	2	0	0,011±0,021	1,1	0	1,632±29,224	31,992±12998,197		2	0	0,582	0,582
	Гематокрит (HCT), %	35,918±0,38	0	0	35,705±0,498	0	1,1	1,005±0,041	1,049±0,121	0,971±0,009	34,7	41,8	0,516	0,319
	Средняя концентрация гемоглобина внутри эритроцита (MCHC), г/дм ³	358,592±1,858	10,2	1	362,463±1,573	18,9	0	0,991±0,016	1,014±0,081	0,98±0,006	20,4	59,2	0,002	0,016
	Средний объем эритроцита (MCV), фл	83,786±0,682	0	2	84,084±0,615	0	0	0,996±0,03	1,025±0,079	0,965±0,011	38,8	37,8	0,534	0,163
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	7,318±0,136	0	96,9	7,339±0,12	0	98,9	0,998±0,057	1,073±0,149	0,936±0,013	38,8	48	0,828	0,794	
Анизоцитоз эритроцитов (RDWc), %	12,373±0,129	1	4,1	12,524±0,15	2,1	6,3	0,991±0,034	1,036±0,113	0,96±0,007	30,6	51	0,135	0,098	

Окончание таблицы 3.5

Биохимический анализ крови	Альбумины, г/дм ³	45,922±0,39	0	0	45,022±0,36	0	0	1,017±0,048	1,04±0,087	0,967±0,019	55,6	16,7	0,082	
	Общий белок, г/дм ³	69,158±0,723	0	0	71,261±0,762	0	0	0,975±0,026	1,037±0,161	0,953±0,008	16,8	66,3	0,130	
	Холестерин общий, ммоль/дм ³	4,563±0,132	10,6	0	4,223±0,132	3,3	4,3	1,068±0,113	1,152±0,206	0,915±0,027	55,3	19,1	0,401	0,244
	Билирубин общий, мкмоль/дм ³	7,076±0,744	2,1	0	7,25±0,789	1,1	0	0,975±0,29	1,423±1,013	0,737±0,037	29,5	56,8	0,756	0,752
	Билирубин прямой, мкмоль/дм ³	1,638±0,124	0	0	1,763±0,157	0	0	0,937±0,141	1,276±0,554	0,767±0,054	25,3	56,8	0,233	
	АЛАТ, Е/дм ³	13,221±0,693	0	0	13,521±2,022	1,1	1,1	0,991±0,085	1,193±0,415	0,844±0,037	21,1	31,6	0,786	0,744
	АСАТ, Е/дм ³	34,337±1,479	25,3	0	35,798±2,377	24,5	0	0,97±0,096	1,191±0,656	0,867±0,028	15,8	45,3	0,308	0,235
	Железо, мкмоль/дм ³	17,062±1,069	4,2	0	16,357±1,124	2,1	1,1	1,027±0,165	1,244±0,371	0,802±0,044	44,2	41,1	0,382	0,174
	Кальций, ммоль/дм ³	2,427±0,018	2,1	0	2,378±0,02	0	0	1,015±0,045	1,026±0,057	0,969±0,01	78,7	17	0,001	0,191
	Креатинин, мкмоль/дм ³	49,632±1,239	0	0	50,309±1,218	0	0	0,99±0,068	1,097±0,205	0,924±0,014	33,7	55,8	0,457	
	НЖСС, мкмоль/дм ³	50,8±15,518	40	0	52,167±5,636	75	0	0,984±0,503	1,107±6,922	0,903±0,192	40	60	0,831	0,940
	ОЖСС, мкмоль/дм ³	60±15,207	20	0	61,333±4,894	16,7	8,3	0,987±0,489	1,102±6,817	0,91±0,067	40	60	0,827	0,548
	СРБ (количественный), мг/дм ³	4,679±1,131	2,9	0	5,696±2,268	10,7	0	0,99±0,393	1,649±11,407	0,79±0,164	8,6	31,4	0,425	0,348
	СРБ высокочувствительный, мг/дм ³	1,296±0,574	11,1	0	3,611±0,498	53,8	0	0,373±0,19	1,226±3,005	0,266±0,071	11,1	88,9	0,000	0,012
	Трансферрин, мг/см ³	318,05±34,324	26,1	4,3	295,846±15,055	3,8	0	1,039±0,26	1,121±0,358	0,648±1,365	69,6	13	0,239	0,531
	Фосфор, ммоль/дм ³	1,723±0,039	0	3,3	1,636±0,037	0	1,1	1,041±0,087	1,09±0,137	0,895±0,059	63,3	15,6	0,002	0,798
	Щелочная фосфатаза, Е/дм ³	312,758±14,588	0	1,1	311,128±15,647	0	0	1±0,108	1,166±0,278	0,838±0,057	37,9	38,9	0,882	0,317
	АпоВ/АпоА1, г/дм ³	0,407±0,031	0	96,9	0,421±0,043	3	84,8	0,981±0,123	1,106±0,484	0,88±0,077	28,1	40,6	0,610	0,586
	Аполипопротеин А1, г/дм ³	1,56±0,078	11,8	0	1,436±0,079	5,7	2,9	1,052±0,172	1,109±0,256	0,878±0,1	67,6	17,6	0,032	0,215
	Аполипопротеин В-100, г/дм ³	0,629±0,036	0	9,1	0,59±0,044	0	20	1,044±0,165	1,145±0,41	0,886±0,127	42,4	15,2	0,180	0,610
Антиоксидантная активность плазмы, %	36,645±1,733	41,8	51	32,476±1,543	16,8	25,8	1,107±0,171	1,262±0,296	0,869±0,029	57,1	32,7	0,001	0,002	
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	3,554±0,133	59	0	2,96±0,143	27,7	0	0,909±0,053	1,104±0,285	0,842±0,03	17,3	69,4	0,000	0,000	
Йод (моча), мкг/100см ³	6,86±1,442	0	90	12,456±3,587	0	44,4	0,753±0,136		0,725±0,138	0	90	0,005	0,001	
Иммуноферментный анализ крови	Бета-галактозидаза, мкМЕ/дм ³	31,3±4,285	0	50,2	45,427±6,015	20	35,8	0,755±0,556		0,51±3,192	0	50	0,011	0,029
	Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³	0,1±0,039	25	0	0,099±0,014	43,8	25	1,05±0,775			25	25	0,932	0,947
	Гидроперикиси липидов, мкмоль/дм ³	307,98±34,456	22,7	0	250,375±26,485	7,9	0	1,144±0,474	1,209±0,703		70	5	0,010	0,365
	Глутаминовая кислота, мкмоль/дм ³	79±33,736	0	50	91,731±25,746	18,8	50	0,94±0,19			0	25	0,452	0,643
	Глутатионпероксидаза в сыворотке крови, нг/см ³	35,23±7,952	10	50	33,525±5,271	14,3	29,3	1,044±0,584	1,44±2,487	0,841±0,059	30	55	0,715	0,015
	Дофамин, пг/см ³	41,637±13,581	5,3	0	67,195±9,634	5	0	0,657±0,269		0,497±0,16	5,3	73,7	0,003	0,924
	Оксид азота, мкмоль/дм ³	44,41±4,096	0	25	45,936±5,472	0	21,4	0,973±0,133	1,131±1,984	0,813±0,126	15	25	0,647	0,753
	Супероксиддисмутаза, нг/см ³	43,96±6,143	0	55	51,871±4,939	0	32,1	0,866±0,15	1,092±0,702	0,715±0,069	25	55	0,046	0,006
	Ферритин, нг/см ³	29,985±14,202	0	15	26,509±6,725	0	10,7	1,043±1,676	1,854±5,79	0,488±0,215	35	50	0,647	0,323

Таблица 3.6 - Результаты иммунологического исследования крови детей, проживающих на территориях исследования

Вид анализа	Показатель	Группа исследования		Контрольная группа		Анализ кратностей превышения контроля (группы 2) (K±k)			Анализ частот по отношению к контролю (группы 2), %		Межгрупповое различие (p)			
		Среднее значение (M±m)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		Среднее значение (M±m)	Частота регистрации проб с отклонением от физ. нормы, %		(K±k) группы 1	(K±k) выше контроля	(K±k) ниже контроля	по средним	по кратностям превышения нормы		
			выше	ниже		выше	ниже						выше	ниже
Иммунологический анализ крови	IgG, г/дм ³	9,65±0,179	25,4	46,5	10,118±0,37	34,4	43	0,96±0,037	1,097±0,123	0,878±0,014	28,2	54,9	0,030	0,031
	IgM, г/дм ³	1,266±0,027	14,1	59,2	1,348±0,046	29	46,2	0,949±0,044	1,137±0,178	0,874±0,013	23,6	66,2	0,003	0,005
	IgA, г/дм ³	1,276±0,034	46,3	24,6	1,414±0,061	54,3	14,1	0,914±0,041	1,131±0,183	0,826±0,024	19,6	64,1	0,000	0,030
	Абсолютный фагоцитоз, 10 ⁹ /дм ³	2,08±0,118	15,6	4,5	2,183±0,227	14,9	4,3	0,959±0,145	1,405±0,532	0,736±0,025	26,6	56,4	0,444	0,563
	Процент фагоцитоза,	51,374±1,445	22,8	8	50,755±2,528	26,6	6,4	1,003±0,068	1,174±0,144	0,824±0,024	44,6	42,2	0,678	0,705
	Фагоцитарное число, у.е.	1,094±0,046	35,6	25,3	1,009±0,074	25,5	29,8	1,062±0,125	1,329±0,267	0,779±0,029	45,3	39,4	0,057	0,100
	Фагоцитарный индекс, у.е.	2,076±0,04	55,7	2,8	1,948±0,065	36,2	3,2	1,054±0,067	1,151±0,119	0,906±0,016	55	31,1	0,002	0,005
	IgE общий, МЕ/см ³	114,649±20,093	50,5	0	75,375±17,567	38,3	0	1,336±1,815	2,979±5,318	0,41±0,035	34,2	57,7	0,005	0,000
	IgE спец. к марганцу, МЕ/см ³	1,135±0,372	28,1	0	1,348±0,579	30,4	0	0,752±1,559	2,282±10,077	0,169±0,067	16,5	55,4	0,552	0,251
	IgE спец. к никелю, МЕ/см ³	0,308±0,083	3,6	0	1,014±0,349	16,5	0	0,327±0,086	1,209±0,698	0,167±0,055	7,2	82,6	0,000	0,010
	IgE спец. к формальдегиду, МЕ/см ³	1,207±0,416	26,6	0	1,01±0,628	16,5	0	0,877±2,884	2,369±13,125	0,064±0,044	23	46,8	0,609	0,989
	IgG спец. к бенз(а)пирену, у.е.	0,134±0,038	15,9	0	0,222±0,074	25,9	0	0,548±0,372	1,938±2,38	0,107±0,049	15,9	67,4	0,042	0,097
	IgG спец. к ванадию, у.е.	0,143±0,037	39,1	0	0,127±0,062	38,5	0	0,865±0,978	2,296±3,858	0,13±0,064	26,1	54,3	0,652	0,679
	IgG спец. к бензолу, у.е.	0,143±0,031	35	0	0,187±0,093	43,6	0	0,635±0,375	1,755±1,977	0,086±0,045	19,1	55,7	0,382	0,364
	IgG спец. к фенолу, у.е.	0,147±0,049	36,6	0	0,049±0,054	8,7	0	2,006±4,206	3,6±11,275	-	38,7	0	0,011	0,049
	Васкулярный эндотелиальный фактор роста, пг/см ³	273,276±27,255	5,1	1,4	355,762±81,457	12,9	0	0,783±0,15	1,476±0,726	0,501±0,043	19,9	62,5	0,065	0,026
	Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/см ³	2,313±0,523	0,7	0	2,912±1,039	1,1	0	0,787±1,467	2,227±10,237	0,414±0,04	14,8	67,5	0,313	0,904
	Интерлейкин-10, пг/см ³	3,209±0,583	1,1	0	2,745±0,572	1,1	0	1,092±3,09	1,915±10,092	0,532±0,045	30,8	40,6	0,274	0,307
	Интерлейкин-17, пг/см ³	1,219±0,188	2,5	0	0,54±0,077	0	0	2,018±6,227	2,679±9,501	0,562±0,088	65,6	19	0,000	0,096
	Карцино-эмбрион. антиген, нг/см ³	0,612±0,081	1,4	0	0,996±0,119	3,2	0	0,634±0,35	1,664±3,094	0,44±0,037	11,7	79,1	0,000	0,912
Кортизол, нмоль/см ³	349,209±26,317	7,7	8	372,757±33,395	5,3	2,1	0,923±0,301	1,417±0,919	0,602±0,031	32,5	53,5	0,283	0,408	
Серотонин, нг/см ³	290,101±18,815	17,2	1,4	330,118±76,878	23,4	3,2	0,902±0,115	1,312±0,569	0,647±0,033	19,6	45,3	0,318	0,103	
T4 свободный, пмоль/дм ³	16,344±0,272	0	0	17,645±0,483	0	0	0,937±0,031	1,094±0,144	0,879±0,011	19,9	67,7	0,000	-	
ТТГ, мкМЕ/см ³	1,533±0,123	0,4	0	1,596±0,105	0	0	0,955±0,654	1,334±1,906	0,702±0,027	34,4	53,9	0,456	0,318	
Фактор некроза опухолей, пг/см ³	6,343±5,996	1,8	0	0,993±0,249	1,1	0	5,198±2295,303	9,477±4517,111	0,467±0,084	50,9	22	0,090	0,111	

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ОБОСНОВАНИЯ СРЕДНЕГОДОВЫХ ПДК МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ

На базе основных принципов гигиенического нормирования вредных веществ в объектах среды обитания и процедуры оценки риска, которая на сегодняшний день является обязательной к применению при разработке нормативных показателей качества объектов среды обитания [113,116,228], таких как обеспечение приоритета безопасности здоровья; применение концепции ненулевого (допустимого) риска; транспарентность оценки и описание неопределенностей; соблюдение этапности и учет особенностей нормируемых показателей и реципиентов риска, а также пересмотр нормативов по мере получения новых научных данных, был разработан принципиальный алгоритм установления гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска, включающий помимо установления по результатам математического моделирования связи «экспозиция-ответ» реперных уровней содержания химических веществ и моделирование эволюции риска здоровью в течение жизни (рисунок 4.1).

В рамках разработки среднегодовых гигиенических стандартов содержания химических веществ в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска на этапе, соответствующем идентификации опасности процедуры оценки риска, проводится выбор химического вещества для нормирования, установление критических систем и органов для условий хронического ингаляционного воздействия и соответствующих им классов болезней согласно МКБ-10, кроме того одной из важных задач является установление наиболее чувствительных контингентов.

В рамках этапа, соответствующего этапу оценка экспозиции процедуры оценки риска здоровью проводится разработка сценария воздействия с учетом

временных параметров, а также по результатам натурных исследований и моделирования рассеивания в атмосферном воздухе формируется база данных содержания исследуемого вещества в атмосферном воздухе территории исследования.

Затем в ходе анализа состояния здоровья контингента исследования, в том числе клинико-лабораторных показателей проводится сбор данных об обращаемости за медицинской помощью, результатов биохимических, иммунологических и пр. исследований, а также эпидемиологический анализ заболеваемости и результатов клинико-лабораторных исследований. По результатам реализации данного этапа создается база данных об обращаемости за медицинской помощью и результатах клинико-лабораторных исследований, кроме того устанавливаются эпидемиологические показатели, характеризующие связь экспозиции с классами заболеваний и нозоформами, отклонениями клинико-лабораторных показателей от нормы, обязательным является оценка достоверности и биологического механизма выявленных связей.

Далее в соответствии с задачами этапа оценки зависимости «экспозиция – ответ» процедуры оценки риска, так как приоритет при разработке гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха отдается результатам эпидемиологических исследований проводится установление реперных уровней воздействия для установленных нарушений со стороны здоровья путем математического моделирования зависимости «экспозиция – отношение шансов» на основе построения регрессионных моделей, в результате чего будут установлены критические ответы и соответствующие им реперные уровни содержания исследуемого химического вещества в атмосферном воздухе для условий хронического ингаляционного воздействия, а также параметры, для эволюционного моделирования риска.

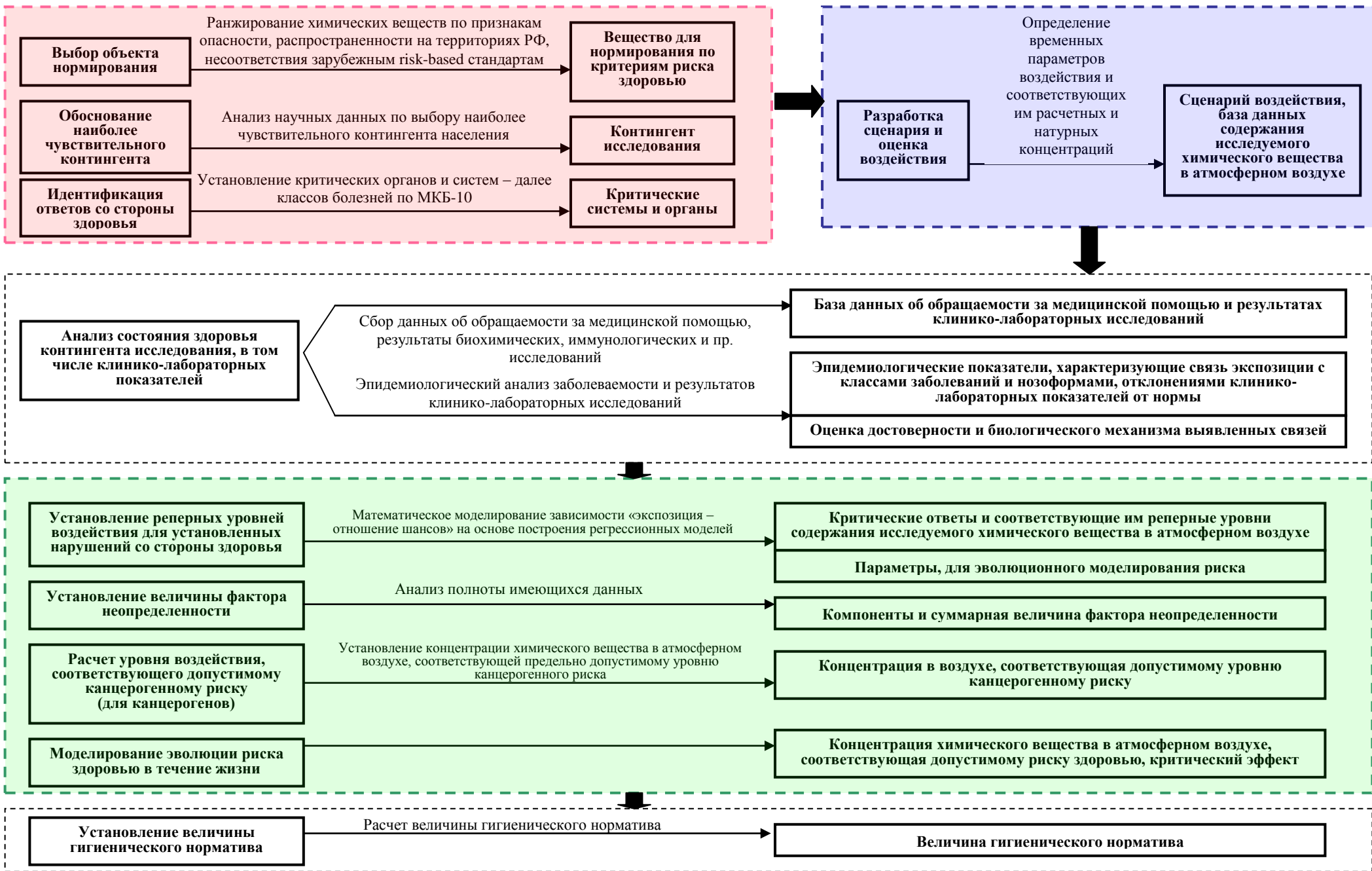


Рисунок 4.1 – Принципиальный алгоритм обоснования гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска

С учетом того, что обоснование величины гигиенического норматива качества объектов среды обитания проводится с учетом величины реперного уровня и суммарного фактора неопределенности, на данном этапе необходимым является анализ полноты имеющихся данных и в соответствии с этим установление компонентов и величины суммарного фактора неопределенности.

Для веществ, обладающих канцерогенным потенциалом обязательной составляющей при решении задач оценки зависимости «экспозиция – ответ» осуществляется расчет уровня воздействия, соответствующего допустимому канцерогенному риску ($CR 1 \times 10^{-4}$).

С целью верификации полученных в ходе установления зависимостей «экспозиция – ответ» данных и накопления функциональных нарушений проводится моделирование эволюции риска здоровью в течение жизни, с помощью которого определяется концентрация химического вещества в атмосферном воздухе, соответствующая допустимому риску здоровью.

Заключительным этапом является установление собственно величины норматива содержания исследуемого химического вещества в атмосферном воздухе для условий хронического ингаляционного воздействия.

Реализация алгоритма осуществлялась по разработанной программе включающей:

- выбор объекта нормирования (марганец и никель), обоснование наиболее чувствительного контингента (детское население в возрасте от 1 до 14 лет) и идентификация ответов (для марганца – ЦНС и органы дыхания; для никеля – ЦНС, органы дыхания, иммунная система и система крови) по результатам анализа научных данных прошедших экспертную оценку и официально утвержденных на государственном и межгосударственном уровнях (материалы ВОЗ и специализированных баз данных);

- проведение оценки качества атмосферного воздуха г. Нижний Тагил по результатам химико-аналитического исследования, моделирования распространения марганца, никеля и др. химических веществ в атмосферном воздухе и сопряжения и аппроксимации модельных и натуральных данных;

- проведение углубленных клинико-лабораторных, эпидемиологических исследований состояния здоровья детского населения по классам МКБ -10 V – психические расстройства и расстройства поведения; VI - болезни нервной системы; X - болезни органов дыхания, XII – болезни кожи и подкожной клетчатки для марганца и III - болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; VI - болезни нервной системы; X - болезни органов дыхания; XII - болезни кожи и подкожной клетчатки для никеля и ряду нозологий, в соответствии с критическими системами и органами, определенными ранее;

- анализ причинно-следственных связей между экспозицией марганцем и никелем и ответами со стороны здоровья, в том числе и отклонениями от нормы клинико-лабораторных показателей, характеризующих неспецифическую сенсibilизацию организма (относительное и абсолютное число эозинофилов, содержание Ig E), иммунорегуляцию (процент фагоцитоза, фагоцитарное число), баланс нейромедиаторов, регулирующих процессы торможения ЦНС (дофамин);

- оценка связей с установлением реперных уровней содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам математического моделирования зависимости «экспозиция – отношение шансов» для ответов со стороны здоровья, соответствующих критическим системам и органам, с определением по критерию лимитирующего показателя окончательной величины реперного уровня и соответствующего ему эффекта со стороны здоровья;

- проведение анализа полноты имеющихся данных и определение величины факторов неопределенности, учитывающих внутривидовую и межвидовую экстраполяцию, переход с субхронического на хроническое воздействие и др., а также для установление суммарной величины фактора неопределенности;

- для никеля, как вещества, обладающего канцерогенным потенциалом – установление концентрации в атмосферном воздухе, соответствующей предельно допустимому уровню канцерогенного риска (1×10^{-4});

- моделирование эволюции риска нарушения функций органов дыхания в условиях хронического ингаляционного воздействия никеля и нарушения

функций иммунной системы в условиях хронического ингаляционного воздействия марганца в течение 72 лет;

- установление окончательной величины среднегодового гигиенического норматива марганца и никеля для атмосферного воздуха и критических систем и органов.

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ СОДЕРЖАНИЯ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

В соответствии с алгоритмом обоснования среднегодовых гигиенических нормативов на начальном этапе, соответствующем этапу идентификации опасности процедуры оценки риска, в качестве объектов нормирования были выбраны марганец и никель - вещества, для которых установлены значимые отличия в величинах гигиенических нормативов их содержания в атмосферном воздухе, используемых в Российской Федерации и за рубежом; включенные в отечественный [33] и международные списки приоритетных загрязнителей [104]; относящиеся к группе высокоопасных [24], кроме того никель обладает и канцерогенным потенциалом [65].

Анализ существующих гигиенических нормативов содержания марганца в атмосферном воздухе, принятых в России и за рубежом, показал различия, как в методологии их установления, так и в значениях данных показателей.

В Российской Федерации в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03 [24] ПДК_{с.с} марганца и его соединений, установленная для резорбтивных эффектов, составляет 0,001 мг/м³.

В 2000 году ATSDR в качестве MRL (минимальный уровень риска) для марганца рекомендовало величину - 0,00004 мг/м³. Данная величина была установлена с использованием значения BMDL₁₀, равного 0,074 мг/м³ и полученного для условий профессионального воздействия марганца. Средняя концентрация марганца в воздухе рабочей зоны при этом составила 0,215 мг/м³ при длительности экспозиции от 0,2 до 17,7 лет (в среднем 5,3 года) [210], был учтен интермиттирующий тип воздействия, а также система факторов неопределенности, включавшей внутривидовую экстраполяцию (10), учет токсикологических отличий различных соединений марганца (10), а также учет высокой чувствительности детского населения (5). Таким образом, в качестве

рекомендуемого ATSDR (2000) уровня содержания марганца и его соединений в атмосферном воздухе предлагалась величина $0,00004 \text{ мг/м}^3$ [100].

Однако в 2008 году в качестве MRL Агентством представлена величина $0,0003 \text{ мг/м}^3$, обоснованная с использованием результатов оценки допустимого уровня воздействия марганца в профессиональных условиях Roels HA et al 1992) [210]. В качестве отправной точки для установления величины минимального уровня риска для марганца и его соединений в атмосферном воздухе использовалась $\text{BMDL}_{10} = 0,142 \text{ мг/м}^3$ с учетом интермиттирующего типа экспозиции (5 дней в неделю, 8 часов в день), а также суммарного фактора неопределенности 100 (внутривидовая вариабельность – 10, ограничения базы данных – 10) [100,103].

В соответствии с Concise International Chemical Assessment Document 12 (1999) [123], выпущенного под эгидой ВОЗ, рекомендуемый уровень содержания марганца в атмосферном воздухе составляет $0,00015 \text{ мг/м}^3$ и был установлен с использованием величины NOAEL равной $0,03 \text{ мг/м}^3$, полученной для неврологических эффектов в условиях профессионального воздействия марганца, следующим образом: [210].

$$\text{Рекомендуемый уровень} = (0,03/50) \times (5/7) \times (8/24) = 0,00015 \text{ мг/м}^3$$

где, $0,03 \text{ мг/м}^3$ - NOAEL, установленный для неврологических эффектов; $5/7$ и $8/24$ - факторы для преобразования меняющегося уровня воздействия (5 дней/неделю, 8 часов/день) в непрерывное воздействие; 50 – фактор неопределенности (10 – внутривидовая экстраполяция; 5 влияние на развивающийся организм).

Кроме того, группой авторов Eged M., Wood G.C. (1996) [138] в качестве нормативного уровня содержания марганца в атмосферном воздухе предложена величина $0,0001 \text{ мг/м}^3$, полученная на основе NOAEL ($0,03 \text{ мг/м}^3$) [210] и суммарного фактора неопределенности 300, включающего внутривидовую экстраполяцию (10), экстраполяцию с субхронического на хроническое воздействие (10), переход от минимальной к максимальной базе данных (3).

Агентством по защите окружающей среды США (US EPA) разработана величина рекомендуемого уровня содержания для марганца и его соединений, равная $0,00005 \text{ мг/м}^3$ [127], которая была получена с использованием среднего геометрического значения концентрации, полученной в исследованиях Roels et al. (1992) [210] и пересчитанной для определенной длительности воздействия. Таким образом, $\text{LOAEL}/\text{UF}=0,05 \text{ мг/м}^3/1000$ (10 – внутривидовая экстраполяция, 10 – экстраполяция с LOAEL на NOAEL, 10 – от минимальной к полной базе данных) = $0,05 \text{ мкг/м}^3$ [168].

ОЕННА (США) разработана величина REL (Reference Exposure Level) – $0,00009 \text{ мкг/м}^3$. В качестве исходных данных для установления референтного уровня воздействия использовалась полученная по результатам исследования Roels HA (1992) $\text{BMDL}_5=0,072 \text{ мкг/м}^3$ и скорректированная с учетом длительности воздействия (5 дней в неделю), а также суммарный фактор неопределенности – 300, учитывающий экстраполяцию с субхронического на хроническое воздействие (3), токсикокинетические (более высокий уровень абсорбции и накопления в легких у детей) (10) и токсикодинамические (более высокая чувствительность детей к воздействию нейротоксикантов) (10) различия внутри популяции [230].

Также Bailey LA, Goodman JE, Beck BD (2009) [105] по результатам анализа литературы, были предложены 2 альтернативы референтным уровням содержания марганца в атмосферном воздухе. В основу предлагаемых значений RfC были положены 12 исследований 8 когорт в отношении хронического производственного воздействия марганца (функция нервной системы и поведения, в основном двигательной составляющей), в результате которых было получено значение NOAEL (приблизительно $0,06 \text{ мг/м}^3$). Преобразуя NOAEL рабочей зоны в эквивалентную концентрацию для человека – $0,021 \text{ мг/м}^3$ (для непрерывного воздействия) и поделив на фактор неопределенности – 10 (внутривидовая экстраполяция) было получено значение RfC, равное $0,02 \text{ мг/м}^3$. Также для установления значения RfC, равного $0,007 \text{ мг/м}^3$, за отправную точку использовалось значение реперной дозы BMD.

Обобщение данных по обоснованию безопасных величин содержания марганца в атмосферном воздухе представлены в таблице 5.1.

В соответствии с ГН 2.1.6.1338-03 [24] ПДК_{с.с.} никеля в РФ составляет 0,001 мг/м³ для никеля, никеля оксида и никеля сульфата, и 0,0002 мг/м³ для растворимых солей никеля. При этом, зарубежные нормативы безопасных уровней никеля значительно отличаются как от отечественных показателей, так и между собой.

ATSDR рекомендуется величина MRL (минимальный уровень риска) - 0,00009 мг/м³. Для получения MRL хронического ингаляционного воздействия никеля использовалось значение NOAEL=0,03 мг/м³, установленное в токсикологическом эксперименте на крысах, подвергавшихся воздействию сульфата никеля, критическим эффектом при этом было хроническое активное воспаление и фиброз лёгких [198]. Затем проводился пересчет для условий непрерывного воздействия (6 часов/сутки, 5 дней/7 дней), с использованием показателя RDDR (regional deposited dose ratio) - 0,506 и суммарного фактора неопределённости 30 (3 – межвидовая экстраполяция и 10 для учета внутривидовой изменчивости). Несмотря на то, что значение MRL получено для сульфата никеля, оно применяется как в отношении растворимых, так и к менее растворимых соединений, в том числе металлического никеля [101].

На основе того же значения NOAEL (0,03 мг/м³) и факторов неопределённости, что использовались при установлении MRL (ATSDR 2005), Техасская Комиссия по качеству окружающей среды (Texas Commission on Environmental Quality – TCEQ) разработала показатель ReV (Reference Value) содержания никеля в атмосферном воздухе. Однако при установлении ReV использовалось отличное значение RDDR (1,313), полученное с использованием иных дозиметрических моделей. В результате, значение ReV для условий хронического воздействия выше соответствующего MRL и составляет 0,00023 мг/м³. Показатель ReV также применим для любого соединения никеля, но должен быть скорректирован на коэффициент молекулярного веса следующим образом [193] $REV_{\text{соединения никеля}} = ReV_{\text{никеля}} \times (MW_{\text{nickel compound}}/MW_{\text{nickel content}})$.

Таблица 5.1 – Обобщение данных по обоснованию безопасных величин содержания марганца в атмосферном воздухе

Значение	Исходные данные	Критический эффект	Источник
RFC=0,00015 мг/м ³	NOAEL: 0,03мг/м ³ Рекомендуемый уровень = $(0,0,3 \text{ мг/м}^3:50) \times (5/7) \times (8/24) = 0,00015 \text{ мг/м}^3$ где, 0,030 мг/м ³ NOAEL, установленный для неврологических эффектов; 5/7 и 8/24 факторы для преобразования меняющегося уровня воздействия (5 дней/неделю, 8 ч/день) в непрерывное воздействие Факторы неопределенности: - 10 – внутривидовая экстраполяция; - 5 – влияние на развивающийся организм; Кумулятивный фактор неопределенности = 50	Нервная система	WHO Geneva, 1999
MRL= 0,00004 мг/м ³	BMCL ₁₀ : 0,074мг/м ³ MRL=0,074 мг/м ³ ×(5/7) × (8/24) × 1/500=0,00004 мг/м ³ Mn где, 0,074 мг/м ³ BMCL ₁₀ по заболеваемости; 5/7 и 8/24 факторы для преобразования меняющегося уровня воздействия (5 дней/неделю, 8 ч/день) в непрерывное воздействие; Фактор неопределенности: - 10 – внутривидовая экстраполяция; - 10 – ограничения базы данных; - 5 – учет повышенной чувствительности детского населения Кумулятивный фактор неопределенности = 100	Нервная система	ATSDR (2000)
REL=0,00009 мг/м ³	BMDL ₅ =0,072 мкг/м ³ Факторы неопределённости: - 3 – экстраполяция с субхронического на хроническое воздействие; - 10 – токсикокинетические различия внутри популяции; - 10 –токсикодинамические различия внутри популяции;; Кумулятивный фактор неопределенности = 300	Нервная система	ОЕННА (2008)

Окончание таблицы 5.1

RFC= 0,00005 мг/м ³	LOAEL: 0,05 мг/м ³ Факторы неопределённости: -10 – внутривидовая экстраполяция; - 10 – экстраполяция с LOAEL на NOAEL; - 10 – от минимальной к полной базе данных; Кумулятивный фактор неопределенности = 1000	Нервная система	US EPA (2008)
MRL= 0,0003 мг/м ³	BMCL ₁₀ : 0,1426 мг/м ³ MRL=0,1426 мг/м ³ × (5/7) × (8/24) × 1/100=0,0003 мг/м ³ Мп где, 142 мкг/м ³ BMCL10 по заболеваемости; 5/7 и 8/24 факторы для преобразования меняющегося уровня воздействия (5 дней/неделю, 8 ч/день) в непрерывное воздействие; Фактор неопределенности: - 10 – внутривидовая экстраполяция; - 10 - ограничения базы данных; Кумулятивный фактор неопределенности = 100	Нервная система	ATSDR (2008, 2012)
ПДКс.с. = 0,001 мг/м ³		Резорбтивные эффекты	Российская Федерация (ГН 2.1.6.1338-03)

Министерство здравоохранения Канады также разработало допустимые концентрации никеля – ТС (Tolerable Concentrations), значения которых получено с использованием величины LOEL=0,1 мг/м³, установленной в эксперименте на кроликах, подвергавшихся воздействию металлического никеля в концентрации 0,1 мг/м³ в течение 6 часов в день, 5 дней в неделю в течение 8 месяцев, в качестве ответа со стороны здоровья рассматривались минимальные изменения морфологии и функций альвеолярных клеток. Данное значение было скорректировано для условий непрерывного воздействия, а также с учетом суммарного значения фактора неопределенности - 1000 (10 - внутривидовая вариация, 10 - межвидовые изменения и 10 - недостаточное количество данных о канцерогенности). В результате была получена допустимая концентрация содержания металлического никеля в атмосферном воздухе, равная 0,000018 мг/м³ [115].

Кроме того, Министерством здравоохранения Канады разработаны допустимые концентрации для соединений никеля. Так, для сульфата никеля ТС составила $3,5 \times 10^{-6}$ мг/м³. Данный уровень разработан на основе LOEL - 0,02 мг/м³, полученного в исследовании Dunnick et al. (1989) [136], где 10 самок и 10 самцов крыс, 6 часов/день, 5 дней/неделю в течение 13 недель подвергались воздействию сульфата никеля в концентрациях, эквивалентных 0; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2 или 0,4 мг/м³. В результате, при концентрации 0,2 мг/м³ у крыс отмечалась атрофия обонятельного эпителия. Далее, это значения было скорректировано для непрерывного воздействия и фактора неопределённости 1000 (10 – внутривидовая изменчивость, 10 – межвидовая изменчивость, 10 - субхронические исследования) [115].

Для оксида никеля было получено значение ТС 0,00002 мг/м³, для установления которого также использовалась величина LOEL=0,02 мг/м³, полученная в исследовании Spiegelberg et al. (1984) [220], в котором при непрерывном воздействии данной концентрации в течение 4 месяцев у крыс отмечалось значительное дозозависимое увеличение числа гранулоцитов и лимфоцитов в легких, увеличение размера макрофагов, а также числа макрофагов

с более чем одним ядром. Значение LOEL было скорректировано с учетом фактора неопределённости 1000 (10 – внутривидовая изменчивость, 10 – межвидовая изменчивость, 10 – экстраполяция на хроническое воздействие) [115].

Для субсульфида никеля допустимая концентрация содержания в атмосферном воздухе составила $1,8 \times 10^{-5}$ мг/м³ и была получена на основе результатов исследований Benson et al. (1995) [110] и Dunnick et al. (1989) [136], в результате которых был получен NOEL (для мышей) 0,1 мг/м³ и LOEL (для крыс) 0,1 мг/м³, скорректированные затем для условий непрерывного воздействия и с учетом фактора неопределенности 1000 (10 – учет внутривидовой экстраполяции, 10 – учет межвидовой экстраполяции, 10 – учет недостаточности данных о канцерогенности и хронических экспериментах) [115].

В соответствии с данными Департамента оценки экологической опасности для здоровья (Office of environmental health hazard assessment – ОЕННА) в 2000 году в качестве референтного уровня воздействия для никеля и его соединений, кроме никеля оксида была предложена величина 0,00005 мг/м³. Данная величина была установлена на основе LOAEL, полученной по результатам Национального токсикологического исследования 1994 г. [196] и равной 0,06 мг/м³ и суммарного фактора неопределенности – 30, включающего межвидовую (3) и внутривидовую (10) экстраполяцию [91].

В соответствии с данными ОЕННА референтный уровень воздействия (Reference Exposure Level – REL) для никеля и его соединений (кроме оксида) составляет 0,000014 мг/м³, а для оксида никеля 0,00002 мг/м³.

Для установления ингаляционного референтного уровня воздействия (Inhalation reference exposure level (REL)) были использованы результаты исследований никеля и его соединений (кроме оксида), в ходе которых самцы и самки крыс в течение 104 недель, 6 часов в день, 5 дней в неделю подвергались ингаляционному воздействию никеля и его соединений. В качестве критических эффектов рассматривались патологические изменения в легких, лимфатических узлах и носовом эпителии. По итогам исследований были получены следующие

значения: LOAEL = 0,06 мг/м³, NOAEL = 0,03 мг/м³. Среднее экспериментальное значение 0,054 мг/м³ для NOAEL группы (30 x 6/24 x 5/7), эквивалентная для человека концентрация составила 1,4 мг/м³, которая была скорректирована с учетом следующих факторов неопределённости: фактор неопределенности, учитывающий переход с LOAEL на NOAEL = 1; экстраполяция с субхронического на хроническое воздействие = 1; межвидовая экстраполяция = 3; внутривидовая экстраполяция = 30. Суммарный фактор неопределенности = 100.

Таким образом, значение REL для никеля и его соединений (кроме оксида) составляет 0,000014 мг/м³.

С целью установления ингаляционного референтного уровня воздействия оксида никеля использовались самцы и самки мышей, которые в течение 104 недель, 6 часов в день, 5 дней в неделю подвергались ингаляционному воздействию оксида никеля; в качестве критических эффектов рассматривались патологические изменения в легких и лимфатических узлах. По итогам исследований было получено значение LOAEL 1,0 мг/м³. Среднее экспериментальное значение 0,021 мг/м³ для LOAEL группы (117 x 6/24 x 5/7), эквивалентная для человека концентрация 0,002 мг/м³, которая в последствие корректировалась с использованием системы факторов неопределенности (фактор неопределенности, учитывающий переход с LOAEL на NOAEL – 1; экстраполяция с субхронического на хроническое воздействие – 1; межвидовая экстраполяция - 3; внутривидовая экстраполяция - 30, суммарный фактор неопределенности составил 100. Таким образом, значение ингаляционной референтного уровня воздействия для оксида никеля установлено как 0,00002 мг/м³. [193].

Обобщение данных по обоснованию безопасных величин содержания никеля в атмосферном воздухе представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Обобщение данных по обоснованию безопасных величин содержания никеля в атмосферном воздухе

Значение	Исходные данные	Эффекты	Источник
<p>ТС= 0,000018 мг/м³ (сульфид) ТС=0,00002 мг/м³ (оксид) ТС= 0,0000035 мг/м³ (сульфат)</p>	<p>LOEL= 0,1 мг/м³ Факторы неопределенности: - внутривидовая экстраполяция =10, - межвидовая экстраполяция=10; - учет недостаточности данных о канцерогенности и хронических экспериментах=10; - кумулятивный фактор неопределенности = 1000</p>	Органы дыхания	Health Canada (1996)
<p>REL=0,00005 мг/м³ (никель и его соединения, кроме оксида никеля)</p>	<p>LOAEL = 0,06 мг/м³ Факторы неопределенности: - межвидовая экстраполяция=3; - внутривидовая экстраполяция; - кумулятивный фактор неопределенности=30</p>	Органы дыхания, иммунная система	ОЕННА (2000)
<p>MRL= 0,00009 мг/м³</p>	<p>NOAEL 0,03 мг/м³; 1) экспозиция была скорректирована для периодического воздействия (6 часов/24 часов, 5 дней / 7 дней); 2) RDDR = 0,506, для экстраполяции хронической дозы у крыс к хронической дозе у человека; NOAEL_{ADJ} = 0,03 мг/м³ x 6 часов/24 часа x 5 дней/7 дней = 0,0054 мг/м³ NOAEL_{HEC} = NOAEL_{ADJ} x RDDR = 0,0054 мг/м³ x 0,506 = 0,0027 мг/м³ Факторы неопределенности: - межвидовая экстраполяция=3; - внутривидовая экстраполяция=10; - кумулятивный фактор неопределенности = 30</p>	Органы дыхания	ATSDR (2005)

Продолжение таблицы 5.2

<p>REL =0,000014мг/м³ (никель и его соединения, кроме оксида никеля)</p>	<p>LOAEL = 0,06 мг/м³ (никель гексагидрата сульфата); NOAEL = 0,03 мг/м³; BMDL₀₅ = 0,031 мг/м³. Экспозиция: непрерывно 6 часов / день, 5 дней / неделю, в течение 104 недель; Среднее экспериментальное воздействие: 0,0054 мг/м³; Эквивалентная для человека концентрация: 0,0014 мг/м³; Факторы неопределенности: - фактор неопределенности, учитывающий переход с LOAEL на NOAEL = 1; - экстраполяция с субхронического на хроническое воздействие = 1; - межвидовая экстраполяция $\sqrt{10}$; - внутривидовая экстраполяция = 30; - кумулятивный фактор неопределенности = 100</p>	<p>Органы дыхания</p>	<p>ОЕННА (2011)</p>
<p>REL=0,00002мг/м³ (для оксида никеля)</p>	<p>LOAEL = 1,00 мг/м³; NOAEL = не установлен; BMDL₀₅ = 0,117 мг/м³; Экспозиция: непрерывно 6 часов / день, 5 дней / неделю, в течение 104 недель; Среднее экспериментальное воздействие: 0,021 мг/м³; Эквивалентная для человека концентрация: 0,002 мг/м³; Факторы неопределенности: - фактор неопределенности, учитывающий переход с LOAEL на NOAEL = 1; - экстраполяция с субхронического на хроническое воздействие = 1; - межвидовая экстраполяция = $\sqrt{10}$; - внутривидовой экстраполяция = 30; - Кумулятивный фактор неопределенности = 100</p>	<p>Органы дыхания</p>	<p>ОЕННА (2011)</p>

Окончание таблицы 5.2

<p>REV = 0,00023 мг/м³</p>	<p>NOAEL= 0,03 мг/м³ RDDR – 1,313 NOAEL_{ADJ}= 0,03 мг/м³ x 6 часов/24 часа x 5 дней/7 дней = 0,0054 мг/м³ NOAEL_{HEC} = NOAEL_{ADJ} x RDDR = 0,0054 мг/м³ x 1,313 = 0,0071 мг/м³ Факторы неопределенности: - межвидовая экстраполяция=3; - внутривидовая экстраполяция=10; - кумулятивный фактор неопределенности = 30</p>	<p>Органы дыхания</p>	<p>TCEQ (2011)</p>
<p>ПДК с.с. =0,001 мг/м³ (для никеля, никеля оксида и никеля сульфата) ПДК с.с. = 0,0002 мг/м³ (для растворимых солей никеля)</p>		<p>Резорбтивные эффекты</p>	<p>Российская Федерация (ГН 2.1.6.1338-03)</p>

В рамках проведения эпидемиологического исследования проводилось сопоставление критических систем и органов для условий хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля и соответствующих им классов болезней согласно МКБ-10 (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Критические ответы со стороны здоровья в условиях хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля

Вещество	Критические системы и органы	Классы болезней по МКБ-10
Марганец	ЦНС	VI - болезни нервной системы
	Нервная система	
	Органы дыхания	X - болезни органов дыхания
	Аллергические реакции	XII – болезни кожи и подкожной клетчатки
Никель	Органы дыхания	X - болезни органов дыхания
	Система крови	III - болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм
	Иммунная система	XII - болезни кожи и подкожной клетчатки
	ЦНС	VI - болезни нервной системы

В качестве наиболее чувствительного контингента населения было выбрано детское население в возрасте от 1 до 14 лет (US EPA, 1997).

Затем на этапе, соответствующем оценке экспозиции процедуры оценки риска, в качестве сценария воздействия был принят стандартный сценарий для жилой зоны, рассматривалось поступление вредных веществ ингаляционным путём с вдыхаемым воздухом, предполагалось, что состав воздуха помещений идентичен составу атмосферного воздуха.

Концентрации марганца и никеля в атмосферном воздухе устанавливались индивидуально для каждого ребенка в месте проживания (рисунок 5.1). Экспозиция для мест проживания каждого ребенка была оценена по результатам моделирования рассеивания марганца и никеля в атмосферном воздухе с использованием аппроксимации по данным натурных исследований.

Концентрации марганца и никеля, установленные в местах проживания детского населения, были использованы для задач обоснования реперных уровней, диапазоны концентраций составили для марганца от 0,000014 до 0,00022 мг/м³, для никеля – от 0,0000067 до 0,000073 мг/м³ (Приложение Б).

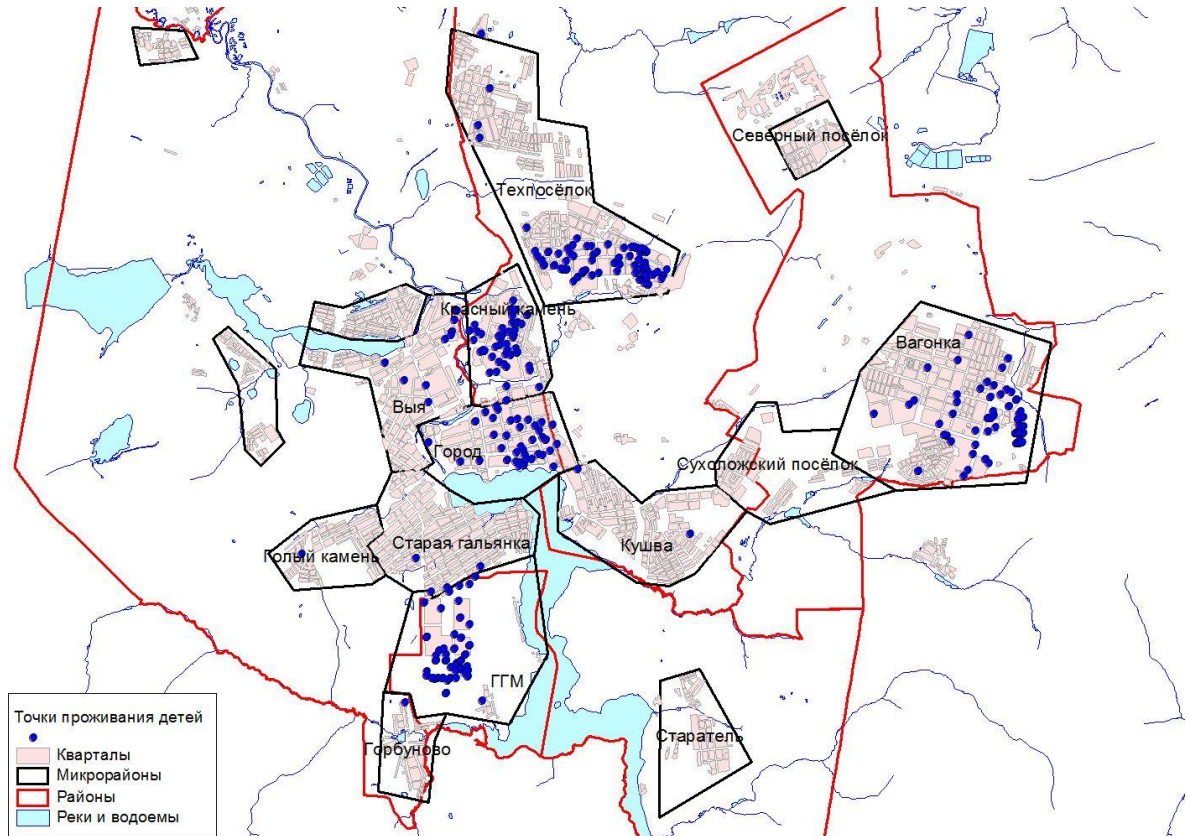


Рисунок 5.1 - Места проживания детского населения районов исследования

Далее в соответствии с алгоритмом в рамках реализации оценки зависимости «экспозиция-ответ» процедуры оценки риска здоровью с учетом концентраций марганца, установленных индивидуально для каждого ребенка в зависимости от места проживания, и критических систем и органов, определенных ранее, было разработано и оценено 29 моделей зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – отношение шансов». Наиболее адекватные для задач исследования модели и соответствующие значения реперных уровней представлены в таблице 5.4. Графическое изображение зависимостей «концентрация марганца в атмосферном воздухе – отношение шансов», а также параметры полученных моделей представлены в Приложении В.

Таблица 5.4 - Значения реперных уровней содержания марганца в атмосферном воздухе, полученных в ходе собственных исследований

Реперный уровень, мг/м ³	Эффект со стороны здоровья
0,00009	Расстройства сна (G 47)
0,00008	Атопический дерматит (L 20.9)
0,00015	Повышение абсолютного числа эозинофилов
0,00004	Повышение уровня IgE общего

По критерию лимитирующего показателя в качестве реперного уровня содержания марганца в атмосферном воздухе была рассмотрена величина – 0,00004 мг/м³ (рисунок 5.2).

Для никеля в ходе математического моделирования с учетом концентраций никеля, установленных индивидуально для каждого ребенка в месте проживания, и критических систем и органов, определенных ранее, было разработано и оценено 32 модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – отношение шансов». Наиболее адекватные для задач исследования модели и соответствующие значения реперных уровней представлены в таблице 5.5. Графическое изображение зависимостей «концентрация никеля в атмосферном воздухе – отношение шансов», а также параметры полученных моделей представлены в Приложении В.

Таблица 5.5 - Значения реперных уровней содержания никеля в атмосферном воздухе

Реперный уровень, мг/м ³	Эффект со стороны здоровья
0,000024	Астма, с преобладанием аллергического компонента
0,00002	Хронический тонзиллит
0,000023	Повышение процента фагоцитоза
0,000019	Повышение фагоцитарного числа
0,000019	Снижение уровня супероксиддисмутазы в крови
0,00005	Снижение уровня серотонина в крови

По критерию лимитирующего показателя в качестве реперного уровня содержания никеля в атмосферном воздухе при хроническом воздействии может быть рассмотрена величина 0,00002 мг/м³ (рисунок 5.3).

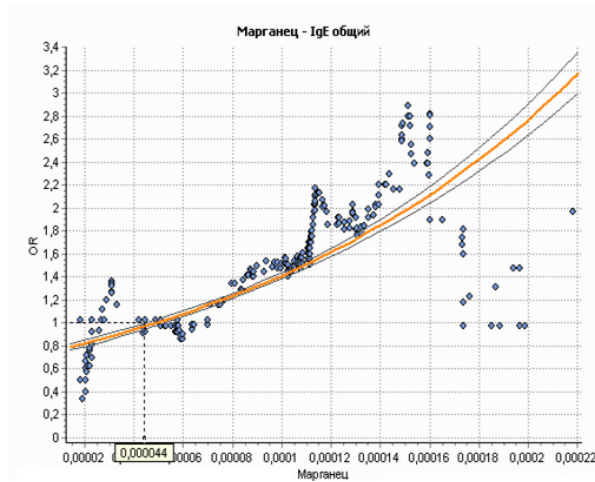


Рисунок 5.2 – Установление реперного уровня содержания марганца в атмосферном воздухе по критерию риска повышения уровня IgE общего

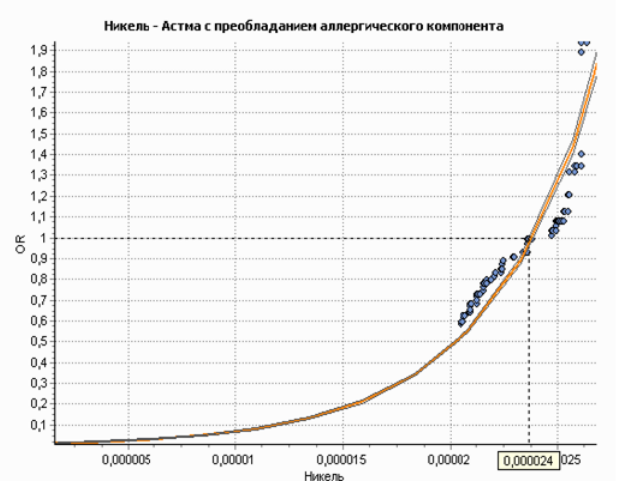


Рисунок 5.3 – Установление реперного уровня содержания никеля в атмосферном воздухе по критерию риска развития астмы с преобладанием аллергического компонента

Величина фактора неопределенности во всех случаях составила 1 поскольку в данном исследовании использовалась реперная концентрация, полученная по результатам эпидемиологического исследования, то величина фактора неопределенности для межвидовой экстраполяции – 1; рассматривалось воздействие на чувствительную группу населения (дети 3-7 лет), то фактор неопределенности, учитывающий внутривидовую экстраполяцию - 1; исследования проводились в условиях реальной экспозиции, то фактор неопределенности, связанный с переносом результатов исследования с высоких уровней экспозиции на низкие также составил 1.

Кроме того, для никеля с учетом величины фактора канцерогенного потенциала для условий ингаляционного воздействия ($SF_i=0,84$ (кг×сут)/мг) был установлен уровень воздействия, соответствующий допустимому канцерогенному риску (1×10^{-4}), который составил $0,00042$ мг/м³.

Однако, присутствие в атмосферном воздухе исследуемой территории ряда загрязняющих веществ, обладающих однонаправленным с марганцем и никелем действием, могло привести к переоценке риска и получению более жестких значений реперных уровней.

Полученные в ходе обоснования реперных уровней параметры моделей «концентрация марганца в воздухе - отношение шансов» и «концентрация никеля в воздухе - отношение шансов» с целью верификации результатов были использованы при моделировании эволюции риска здоровью, которое также позволяет учесть изменения уровня риска здоровью с возрастом.

Концентрации марганца и никеля в атмосферном воздухе, соответствующие величине приведенного индекса риска менее 0,05, оцениваемого как пренебрежимо малый (приемлемый, допустимый), рассматривались в качестве безопасного уровня содержания исследуемых веществ в атмосферном воздухе (рисунки 5.4 и 5.5) (Приложение Г).

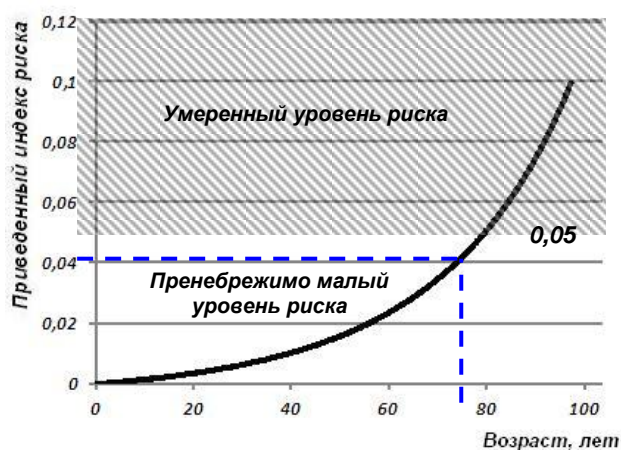


Рисунок 5.4 – Приведенный индекс риска нарушения функций органов дыхания в условиях хронического ингаляционного воздействия никеля

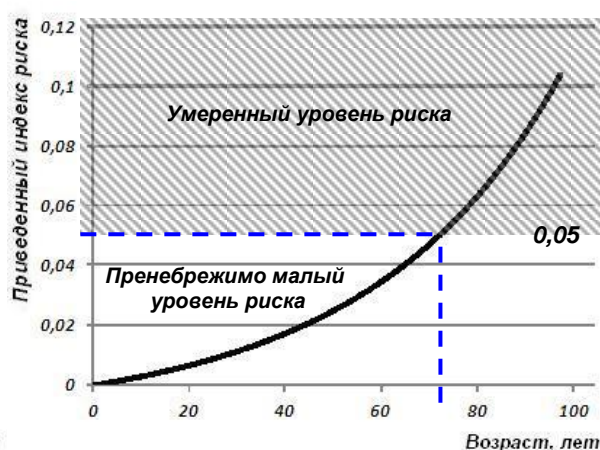


Рисунок 5.5 – Приведенный индекс риска нарушения функций иммунной системы в условиях хронического ингаляционного воздействия марганца

По результатам математического моделирования эволюции риска для атопического дерматита, как маркерного ответа для хронического ингаляционного воздействия марганца, концентрация, при которой риск здоровью населения характеризуется как пренебрежимо малый, составила $0,00005 \text{ мг/м}^3$.

По результатам математического моделирования эволюции риска для астмы с преобладанием аллергического компонента, как маркерного ответа для хронического ингаляционного воздействия никеля, концентрация, при которой

риск здоровью населения характеризуется как пренебрежимо малый, составила 0,00005 мг/м³.

В результате величина норматива содержания в атмосферном воздухе, как для марганца, так и для никеля, установленная по результатам количественной оценки риска для здоровья, составляет 0,00005 мг/м³. В качестве критических эффектов для марганца предложены аллергические реакции, для никеля – болезни органов дыхания

Результаты анализа стандартов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе для условий длительной экспозиции показали, что величины, используемые за рубежом в качестве безопасных, установленных реперных уровней содержания в атмосферном воздухе, а также полученные по результатам эволюционного моделирования значительно отличаются от среднесуточных ПДК, принятых для оценки хронического ингаляционного воздействия в Российской Федерации (таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Безопасные уровни содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе для условий длительного воздействия, мг/м³

Вещество	Стандарты, используемые за рубежом	По результатам установления реперных уровней	По критерию канцерогенного риска	По результатам эволюционного моделирования риска (ПДКс.г.)	Среднесуточная ПДК
Марганец	0,00005-0,00023	0,00004-0,00015	-	0,00005	0,001
Никель	0,000014-0,00003	0,00002-0,00005	0,00042	0,00005	0,001

Установленные по результатам количественной оценки риска среднегодовые нормативы содержания в атмосферном воздухе марганца и никеля соответствуют принятым на международном уровне стандартам (US EPA, 1998, ОЕННА, 2000).

ГЛАВА 6. АПРОБАЦИЯ ПРЕДЛОЖЕННЫХ СРЕДНЕГОДОВЫХ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ И МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Апробация предложенных среднегодовых гигиенических нормативов марганца и никеля и методических подходов к количественной оценке риска здоровью проводилась на примере территории с развитой металлургической и металлообрабатывающей промышленностью.

В полуколичественную оценку неканцерогенного риска здоровью населения исследуемой территории от воздействия химических веществ атмосферного воздуха в условиях хронического ингаляционного воздействия были включены 29 веществ: азота диоксид, аммиак, азота оксид, серы диоксид, углерода оксид, бензол, толуол, этилбензол, бенз/а/пирен, фенол, формальдегид, взвешенные вещества, марганец и его соединения, медь, никель, гидроцианид, сероводород, соляная кислота, серная кислота, озон, сажа, фториды газообразные, фториды плохо растворимые, хлор, трихлорэтилен, хлоропрен, акролеин, ацетальдегид, ацетон.

Результаты расчетов коэффициентов и индексов опасности для исследуемых веществ в условиях хронического ингаляционного воздействия представлены в таблицах 6.1 и 6.2.

По результатам анализа коэффициентов опасности для условий хронического ингаляционного воздействия в районе наблюдения установлены превышения допустимого значения HQ (HQ=1) по следующим компонентам: азота оксид (HQ – 1,10), бензол (HQ – 1,24), формальдегид (HQ – 12,10), взвешенные вещества (HQ – 1,50), марганец (HQ – 2,34), медь (HQ – 5,50), гидроцианид (HQ – 2,06),

сероводород (Н_к – 1,06); в районе сравнения превышение приемлемого значения Н_к установлено для формальдегида – Н_к=3,93, взвешенных веществ - Н_к=1,07, марганца - Н_к=1,09, меди - Н_к=1,51, гидроцианида - Н_к=2,33, сероводорода - Н_к=1,08.

Таблица 6.1- Значения коэффициентов опасности (Н_к) в условиях хронического ингаляционного воздействия загрязняющих веществ атмосферного воздуха в районах г. Нижний Тагил

Вещество	Район наблюдения	Район сравнения
Азота диоксид	1,10	0,38
Аммиак	0,30	0,11
Азота оксид	1,00	0,53
Серы диоксид	0,18	0,09
Углерода оксид	0,76	0,16
Бензол	1,24	0,43
Толуол	0,03	<0,01
Этилбензол	0,05	0,03
Бенз/а/пирен	0,48	<0,01
Фенол	0,26	0,10
Формальдегид	12,10	3,93
Взвешенные вещества	1,50	1,07
Марганец	2,34	1,09
Медь	5,50	1,51
Никель	0,62	0,40
Гидроцианид	2,06	2,33
Сероводород	1,06	1,08
Соляная кислота	<0,01	<0,01
Серная кислота	0,02	<0,01
Озон	<0,01	<0,01
Сажа	0,01	0,01
Фториды газообразные	<0,01	<0,01
Фториды плохо растворимые	<0,01	<0,01
Хлор	0,00	<0,01
Трихлорэтилен	<0,01	<0,01
Акролеин	0,04	<0,01
Ацетальдегид	<0,01	<0,01
Ацетон	<0,01	<0,01

Таблица 6.2 - Индексы опасности (НИ) развития нарушений со стороны здоровья в условиях хронического ингаляционного воздействия загрязняющих веществ атмосферного воздуха в районах г. Нижний Тагил

Органы и системы	Район наблюдения	Район сравнения
Иммунная система	14,44	4,76
Процессы развития	2,55	0,62
Органы дыхания	26,05	10,29
Система крови	4,71	1,90
Сердечно-сосудистая система	4,32	3,02
ЦНС	7,31	4,51
Глаза	12,14	3,93
Гормональная система	2,11	2,36

По результатам оценки комбинированного воздействия установлены превышения допустимых значений индексов опасности (НИ=1) во всех исследуемых районах. В районе наблюдения значения индексов опасности составили для нарушений со стороны иммунной системы – 14,44, процессов развития – 2,55, органов дыхания – 26,05, системы крови – 4,71, сердечно-сосудистой системы – 4,32, ЦНС – 7,31, глаз – 12,14, гормональной системы – 2,11. Для района сравнения величины индексов опасности составили: для нарушений иммунной системы – 4,76, процессов развития - 0,62, органов дыхания – 10,29, системы крови – 1,90, сердечно-сосудистой системы – 3,02, ЦНС – 4,51, глаз – 3,93, гормональной системы – 2,36.

Вклад отдельных веществ в величину индекса опасности для районов исследования представлен в таблице 6.3.

Вклад марганца в уровень риска здоровью для критических систем и органов в условиях хронического ингаляционного воздействия в районе сравнения составил 9% в отношении органов дыхания и 32,04% в отношении ЦНС.

Вклад никеля в уровень риска здоровью для соответствующих его хроническому ингаляционному воздействию критических систем и органов в районе сравнения составил 2,32% в отношении органов дыхания, 8,32% в отношении ЦНС, 13,0% в отношении системы крови и от 4,13 % в отношении иммунной системы.

Таблица 6.3 - Вклад отдельных загрязняющих веществ в величину индекса опасности

Органы и системы	Район наблюдения		Район сравнения	
	НІ	14,44	НІ	4,76
Иммунная система	Формальдегид	83,80%	Формальдегид	82,6%
	Бензол	8,59%	Бензол	9,0%
	Никель	4,13%	Никель	8,4%
	Бенз/а/пирен	3,32%	Бенз/а/пирен	0,0%
	НІ	2,55	НІ	0,62
Процессы развития	Бензол	48,63%	Бензол	69,4%
	Углерода оксид	29,66%	Углерода оксид	25,8%
	Бенз/а/пирен	18,95%	Этилбензол	4,8%
	Этилбензол	1,83%	Бенз/а/пирен	0,0%
	Толуол	1,05%	Толуол	0,0%
	НІ	26,05	НІ	10,29
Органы дыхания	Формальдегид	46,44%	Формальдегид	38,16%
	Медь	21,13%	Медь	14,66%
	Марганец	9,00%	Марганец	10,58%
	Взвешенные вещества	5,77%	Сероводород	10,49%
	Азота диоксид	4,21%	Взвешенные вещества	10,39%
	Сероводород	4,06%	Азота оксид	5,15%
	Азота оксид	3,83%	Никель	3,88%
	Никель	2,32%	Азота диоксид	3,69%
	Аммиак	1,14%	Аммиак	1,07%
	Фенол	1,00%	Фенол	0,97%
	Серы диоксид	0,68%	Серы диоксид	0,87%
	Акролеин	0,15%	Сажа	0,10%
	Толуол	0,10%	Формальдегид	0,0%
	Серная кислота	0,06%	Медь	0,0%
	Сажа	0,04%	Марганец	0,0%
	Хлор	0,01%	Сероводород	0,0%
	Система крови	НІ	4,71	НІ
Бензол		26,33%	Азота оксид	27,7%
Азота диоксид		23,28%	Бензол	22,6%
Азота оксид		21,16%	Никель	21,1%
Углерода оксид		16,07%	Азота диоксид	20,3%
Никель		13,0%	Углерода оксид	8,4%
Ацетон		0,0%	Ацетон	0,0%
Сердечно-сосудистая система	НІ	4,32	НІ	3,02
	Гидроцианид	47,73%	Гидроцианид	77,3%
	Бензол	28,68%	Бензол	14,2%
	Углерода оксид	17,50%	Углерода оксид	5,3%
	Фенол	6,09%	Фенол	3,3%

Окончание таблицы 6.3

ЦНС	НН	7,31	НН	4,51
	Марганец	31,9%	Гидроцианид	51,7%
	Гидроцианид	28,21%	Марганец	24,1%
	Бензол	16,96%	Бензол	9,5%
	Углерода оксид	10,35%	Никель	8,9%
	Никель	8,32%	Углерода оксид	3,6%
	Фенол	3,60%	Фенол	2,2%
Глаза	НН	12,14	НН	3,93
	Формальдегид	99,67%	Формальдегид	99,9%
	Акролеин	0,33%	Трихлорэтилен	0,1%
Гормональная система	НН	2,11	НН	2,36
	Гидроцианид	97,79%	Гидроцианид	98,9%
	Этилбензол	2,21%	Этилбензол	1,1%

В районе сравнения вклад марганца в уровень риска здоровью составил 10,6% в отношении органов дыхания и 24,1% в отношении ЦНС; вклад никеля в уровень риска здоровью составил 3,88% в отношении органов дыхания, 8,9% в отношении ЦНС, 21,1% в отношении системы крови и от 8,4 % в отношении иммунной системы.

По результатам оценки канцерогенного риска в отношении хронического ингаляционного поступления никеля установлено, что как в районе сравнения, так и в районе воздействия, индивидуальный канцерогенный риск здоровью вследствие воздействия никеля оценивается как предельно допустимый (CR более 1×10^{-6} , но менее 1×10^{-4}) (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Результаты оценки канцерогенного риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия никеля

Параметр	Район наблюдения	Район сравнения
Концентрация, мг/м ³	$2,62 \times 10^{-5}$	$2,17 \times 10^{-5}$
URi, м ³ /мг	0,24	0,24 ⁶
Уровень индивидуального канцерогенного риска	$6,29 \times 10^{-6}$	$2,17 \times 10^{-6}$

Средние уровни содержания никеля в атмосферном воздухе, как в районе наблюдения, так и в районе сравнения не превышают допустимых значений загрязнения атмосферного воздуха, что указывает на нецелесообразность

проведения количественной оценки неканцерогенного риска здоровью населения в отношении никеля.

Однако на обеих территориях исследования установлены превышения обоснованного по результатам количественной оценки риска здоровью норматива марганца, средние концентрации марганца в атмосферном воздухе в районах составили до $9,64 \times 10^{-5}$ мг/м³, на примере которого и были апробированы методические подходы к количественной оценке неканцерогенного риска здоровью населения.

При проведении количественной оценки неканцерогенного риска принимались во внимание тяжесть ответа со стороны здоровья и вероятность возникновения этого ответа, которая определяется по результатам математического моделирования зависимости «вероятность возникновения нарушения здоровья – экспозиция». В качестве маркерного для ингаляционной хронической экспозиции марганцем ответа был выбран атопический дерматит (L20.9) - состояние, характеризующее неспецифическую сенсibilизацию организма.

Результаты проведения количественной оценки риска здоровью, обусловленного атопическим дерматитом (коэффициент тяжести – 0,379) в условиях хронической ингаляционной экспозиции марганца, представлены в таблице 6.5.

Таблица 6.5 - Результаты количественной оценки риска здоровью, обусловленного атопическим дерматитом вследствие аэрогенного воздействия марганца для детского населения г. Нижний Тагил

Район исследования	Средняя концентрация марганца в атмосферном воздухе, мг/м ³	Вероятность возникновения атопического дерматита у детского населения	Количественная оценка риска здоровью, обусловленного атопическим дерматитом у детского населения
Район сравнения	$5,43 \times 10^{-5}$	0,173	0,066
Район наблюдения	$9,64 \times 10^{-5}$	0,211	0,08

Графическое изображение зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе - вероятность возникновения атопического дерматита у

детского населения» и результата ее использования на примере установления вероятности развития атопического дерматита для детского населения района наблюдения представлены на рисунках 6.1 и 6.2, соответственно.

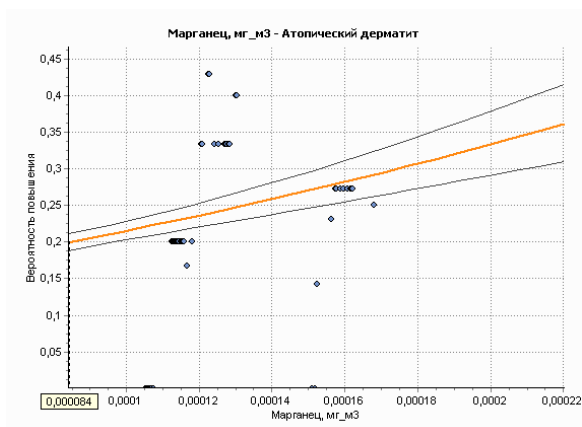


Рисунок 6.1 – Зависимость вероятности развития атопического дерматита среди детского населения от концентрации марганца в атмосферном воздухе

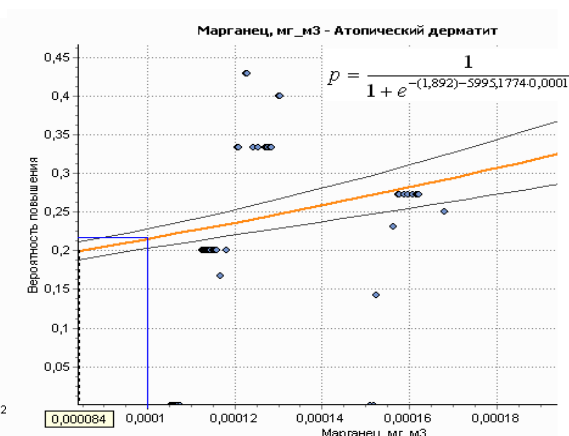


Рисунок 6.2 – Зависимость вероятности развития атопического дерматита среди детского населения района наблюдения от концентрации марганца в атмосферном воздухе

Использование коэффициента тяжести для расчета уровня риска позволило в рамках характеристики риска здоровью использовать систему критериев приемлемости риска, в соответствии с которой риск здоровью, связанный с возникновением атопического дерматита, на всех территориях исследования рассматривается как неприемлемый и требующий проведения оздоровительных мероприятий по его снижению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящих материалах представлены результаты обоснования гигиенических нормативов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска для здоровья населения.

По результатам оценки риска при использовании ПДКс.с. для марганца и никеля в условиях длительного воздействия установлены превышения допустимых уровней риска ($HQ=1$), что может привести к возникновению нарушений со стороны органов дыхания и ЦНС вследствие экспозиции марганцем, и органов дыхания, ЦНС, иммунной системы и системы крови вследствие экспозиции никелем; по результатам оценки канцерогенного риска в условиях хронической ингаляционной экспозиции никелем установлено, что уровень канцерогенного риска составит $2,4 \times 10^{-4}$ и оценивается как недопустимый.

Установлено, что в районе наблюдения при соблюдении ПДКс.с. марганца и никеля уровни содержания этих веществ в крови исследуемого населения превышали референтные уровни (для никеля кратность превышения верхнего предела референтного уровня составила 4,06, для марганца – 1,1).

Анализ заболеваемости по данным обращаемости за медицинской помощью детского населения показал, что в районе наблюдения установлены более высокие уровни заболеваемости относительно «условно-чистого» района по классам болезней органов дыхания, в том числе для астмы с преобладанием аллергического компонента, болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм, а также болезней кожи и подкожной клетчатки, в том числе атопического дерматита

У детей группы наблюдения установлена неспецифическая сенсibilизация организма, о чем свидетельствует повышенный уровень среднего показателя

относительного числа эозинофилов - $3,3 \pm 0,44\%$, который достоверно превысил аналогичный показатель в группе детей, проживающих на «условно-чистой» территории в 1,3 раза ($2,4 \pm 0,6\%$; $p=0,036$). Абсолютное число эозинофилов в крови детей группы наблюдения по среднему значению ($240,2 \pm 36,6 \times 10^9/\text{дм}^3$) и количеству проб с повышенным содержанием ($24,5\%$) достоверно превысило в 1,4 и 2,9 раза, соответственно, аналогичные показатели в группе детей, проживающих на «условно-чистой» территории ($p=0,011$).

Установлены достоверные различия дофаминовой активности. Так в группе наблюдения среднее содержание дофамина в сыворотке крови составило $41,6 \pm 13,6$ пг/см³, что в 1,6 раза ниже аналогичного показателя в группе детей, проживающих на «условно-чистой» территории ($67,2 \pm 9,6$ пг/см, $p=0,003$). Выявлены достоверно высокие показатели фагоцитоза в сравнении с контрольной группой (процент фагоцитоза, фагоцитарное число). Наблюдаются достоверные отклонения уровня общей сенсибилизации как в сравнении с возрастной нормой (содержание Ig E общего – $114,6 \pm 34,7$ МЕ/мл при норме $<50,0$) ($p < 0,05$), так и с группой контроля.

Анализ отечественного и международного опыта установления показателей качества атмосферного воздуха показал, что дополнение методологии гигиенического нормирования оценкой риска и эпидемиологическими исследованиями можно рассматривать как тенденцию к гармонизации принципов и критериев установления стандартов воздействия с длительным периодом осреднения и, соответственно, гармонизации величин самих нормативов.

Результаты исследования показали, что среднегодовые гигиенические нормативы, установленные по критериям риска целесообразно использовать при оценке риска здоровью наряду с референтными уровнями при оценке риска хронического воздействия.

Одним из перспективных направлений исследований в области разработки гигиенических нормативов химических веществ в атмосферном воздухе при накоплении информации о зависимостях «экспозиция – ответ» является

разработка аналога факторов наклона для количественной оценки неканцерогенного риска.

Результаты исследований позволили сформулировать рекомендации по обоснованию мероприятий по минимизации риска здоровью, связанного с ингаляционным воздействием марганца и никеля.

ВЫВОДЫ

1. На базе основных принципов и этапов гигиенического нормирования вредных веществ в атмосферном воздухе и процедуры оценки риска разработан алгоритм установления по результатам количественной оценки риска здоровью среднегодовых гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе, включающий установление реперных уровней содержания химических веществ по результатам математического моделирования связи «экспозиция-ответ», моделирование эволюции риска здоровью в течение жизни,

2. Проживание в условиях загрязнения атмосферного воздуха марганцем и никелем ниже ПДКс.с. (до 0,1 ПДКс.с. для марганца и до 0,03 ПДКс.с. для никеля) приводит к повышению уровня обращаемости за медицинской помощью по поводу болезней, соответствующих критическим для хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля органам и системам (заболевания органов дыхания, нервной системы, иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки), что подтверждается результатами клинических осмотров и лабораторных исследований.

3. По результатам эпидемиологических исследований установлена достоверная причинно-следственная связь между загрязнением марганцем и никелем атмосферного воздуха территории исследования и нарушениями здоровья, идентифицированными как критические для воздействия соединений марганца и никеля: для заболеваний органов дыхания (астмы с преобладанием аллергического компонента – OR 21,65; 95%CI=6,94-67,49); кожи и подкожной клетчатки (атопического дерматита – OR 9,32; 95%CI=3,84-22,61); болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм (OR 1,61; CI=1,19-2,16).

4. Диапазон реперных уровней содержания марганца в атмосферном воздухе, установленных по результатам математического моделирования составил 0,00004 - 0,00015 мг/м³, критический ответ со стороны здоровья – повышение уровня IgE общего; по результатам эволюционного моделирования с учетом пожизненного воздействия концентрация марганца в атмосферном воздухе, соответствующая пренебрежимо малому риску здоровью, составила 0,00005 мг/м³ и была предложена в качестве среднегодовой ПДК, критический эффект - аллергические реакции, проявляющиеся в виде атопического дерматита, что подтверждается повышением уровня IgE в крови.

5. Диапазон реперных уровней содержания никеля в атмосферном воздухе составил от 0,00002 - 0,00005 мг/м³, критический ответ со стороны здоровья – астма с преобладанием аллергического компонента; по результатам эволюционного моделирования с учетом пожизненного воздействия концентрация никеля в атмосферном воздухе, соответствующая пренебрежимо малому риску здоровью, составила 0,00005 мг/м³ и была предложена в качестве среднегодовой ПДК, критический эффект - болезни органов дыхания с аллергическим компонентом.

6. Установленные по результатам количественной оценки риска среднегодовые нормативы содержания в атмосферном воздухе марганца и никеля адекватны величинам референтных концентраций, используемых при оценке риска здоровью населения в условиях хронического ингаляционного воздействия в Российской Федерации (Р 2.1.10.1920-04) и мировой практике (IRIS) и могут быть рекомендованы как критерии для оценки неканцерогенного риска здоровью при хроническом воздействии.

7. Применение предложенных среднегодовых ПДК как критериев риска здоровью показало соответствие реального уровня загрязнения атмосферного воздуха приемлемому значению показателей риска для никеля (HQ до 0,6) и превышение допустимого уровня воздействия для марганца (HQ до 2,3), как в районе сравнения, так и в районе наблюдения. По результатам оценки

канцерогенного риска в отношении никеля установлено, что как в районе сравнения, так и в районе наблюдения, индивидуальный канцерогенный риск здоровью оценивается как предельно допустимый (CR до $2,57 \times 10^{-6}$).

8. Количественная оценка риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия марганца с учетом тяжести ответа позволила установить, что риск возникновения атопического дерматита среди детского населения г. Нижний Тагил составляет до 0,08 и рассматривается как неприемлемый и требующий проведения оздоровительных мероприятий по его снижению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты исследования позволили обосновать следующие рекомендации:

1. Специалистам органов и научно-исследовательских учреждений Роспотребнадзора:

- в рамках гигиенической оценки качества воздуха, а также оценки риска здоровью населения в условиях хронического ингаляционного воздействия использовать установленные по результатам количественной оценки риска среднегодовые нормативы для марганца и никеля в атмосферном воздухе;

- при установлении среднегодовых ПДК в атмосферном воздухе использовать алгоритм обоснования среднегодовых гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе, разработанного с учетом основных принципов и этапов гигиенического нормирования вредных веществ в атмосферном воздухе и процедуры оценки риска;

- использовать установленные по результатам количественной оценки риска среднегодовые нормативы содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе при разработке программ и оценке результатов социально-гигиенического мониторинга;

- с целью разработки наиболее адекватных мероприятий по управлению риском здоровью и возможности оценки их эффективности проводить количественную оценку риска здоровью населения.

2. Специалистам органов здравоохранения:

- при разработке и реализации программ медико-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и устранение вредного

воздействия металлов на здоровье, учитывать особенности загрязненности среды обитания и уровни риска в отношении возможных неблагоприятных ответов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ПДКс.с. – предельно допустимая концентрация средняя суточная;
- СОД – супероксиддисмутаза;
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry) – Агентство по регистрации токсических веществ и заболеваний;
- ВМС (Benchmark Concentration) – реперная концентрация;
- ВМCL₁₀ – 95%-й нижний доверительный интервал ВМС₁₀ (концентрация, вызывающая 10%-е изменение частоты вредного ответа со стороны здоровья);
- CI (Confidence Interval) – доверительный интервал;
- HI (Hazard index) – индекс опасности;
- HQ (Hazard Quotient) – коэффициент опасности;
- IgE – иммуноглобулин E
- IGHRC (The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals) – Межведомственная группа по оценке риска здоровью от химических веществ;
- IRIS (Integrated Risk Information System) – Интегрированная информационная система о рисках;
- LOAEL (Lowest-observed-adverse effect level) – наименьший уровень наблюдаемого неблагоприятного эффекта;
- MRL (Minimal Risk Level) – минимальный уровень риска;
- ОЕННА (Office of Environmental Health Hazard Assessment) - Департамент оценки экологической опасности для здоровья;
- OR (Odds ratio) – отношение шансов;
- REL (Reference Exposure Level) – референтный уровень воздействия;
- REV (Reference Value) – референтная величина;
- RfC (Reference Concentration) – референтная концентрация;

TC (Tolerable Concentration) – приемлемая концентрация;

TCEQ (Texas omission on Environmental Quality) - Техасская Комиссия по качеству окружающей среды;

UF (Uncertainty factor) – фактор неопределенности;

US EPA (United States Environment Protection Agency) – Агентство по охране окружающей среды США;

WHO (World Health Organization) – Всемирная организация здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аблесевич, М.М. Выявление иммунопатологии, немедикаментозная иммунокоррекция у детей с респираторными аллергиями из экологически неблагоприятных районов / М.М. Аблесевич, А.А. Тарасова // Новые технологии в педиатрии: мат. конгресса педиатров России. – М., 1995. – С.6.
2. Авалиани, С.Л. Использование зависимости «концентрация – статус организма» для оценки воздействия комплекса атмосферных загрязнений / С.Л. Авалиани, М.М. Андрианова, А.В. Вотяков и др. // Гигиена и санитария. – 1992. – № 2. – С.4-6.
3. Авалиани С. Л. О гармонизации подходов к управлению качеством атмосферного воздуха/С. Л. Авалиани, А. Л. Мишина // Здоровье населения и среда обитания, 2011, №3.-С.44-48.
4. Авалиани С. Л., Андрианова М. М., Печенников Е. В., Пономарева О. В. Окружающая среда. Оценка риска для здоровья (мировой опыт). — М., 1996.- 159 с.
5. Авалиани С. Л., Филатов Б. Н., Шапошников Д. А.// Окружающая среда. Оценка риска для здоровья. Опыт применения методологии оценки риска в России. Вып. 6, М., 1998, 47 С.
6. Агарков, Г.Б. Нервный аппарат надпочечных желез / Г.Б. Агарков. – М., 1964. – С.100-189.
7. Акинина, С.П. Возрастное становление активности симпато-адреналовой системы и отдельных показателей холинергической системы у детей и подростков: автореф. дис. .канд. биол. наук / Акинина С.П. – М., 1977. – 23с.
8. Алексеева, О.Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям: монография / О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева. – М., 1978. – 23 с.

9. Балаболкин И.И., Ефимова А.А., Авдеенко Н.В. и др. Влияние экологических факторов на распространенность и течение аллергических болезней // Иммунология. – 1991. - №4. – С.34-36.

10. Баранов, А.А. Диагностические программы при различных заболеваниях и физиологические нормы детского организма: справочник для врачей и педиатров / А.А. Баранов, Р.Р. Шиляев и др. – Иваново, 1997. – 127 с.

11. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей как фактор безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин, В.Р. Кучма // Рос. пед. журн. – 2005. – № 2. – С.4-8.

12. Беляев Е. Н., Чибураев В. И., Фокин М. В. Оценка риска влияния факторов среды обитания как составная часть деятельности госсанэпидслужбы// Гигиена и санитария. №6-2002-С.7.

13. Борисов А.Б. Большой экономический словарь. — М.: Книжный мир, 2003. — 895 с.

14. Быков А. А. О методах оценки риска для здоровья. //Проблемы анализа риска.№2. – 2009. – С. 4-5.

15. Быков А.А., Акимов В.А., Фалеев М.И. Нормативно- экономические модели управления риском // Проблемы анализа риска. / 2004. — 1, № 2. — С.125—137.

16. Вельтищев, Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России / Ю.Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т 45. – № 1 . – С.5-9.

17. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, отклонения, патология и превентивная терапия / Ю.Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии (Приложение). – 1994. – 80 с.

18. Вельяминов Г.М. Международное экономическое право и процесс (Академический курс): учебник. – М.: Волтерс Клувер, 2004.

19. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е, пер. и доп. В трех томах. Том III. Неорганические и

элементорганические соединения. Под ред. засл. деят. Науки проф. Н.В. Лазарева и докт. биол. наук проф. И.Д. Гадаскиной. Л., «Химия», 1977, 608 стр.

20. Вредные химические вещества. Неорганические соединения V-VIII групп: справ. изд. / А.Л. Бадман, Н.В. Волкова, Т.Д. Грехова и соавт.; под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.

21. Гармонизация экологических стандартов II (ГЭС II). Промежуточный отчет. Блок деятельности 10 Нормативы качества окружающей среды. 10.3 – Нормирование качества атмосферного воздуха и выбросов загрязняющих веществ, Москва, 2008, 55 с.

22. Гегерь Э.В. Анализ экологически обусловленных показателей здоровья населения, проживающего на техногенно загрязненных территориях Брянской области // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». – 2010. - №2. – С.35-40.

23. Гигиена с основами экологии человека: учебник - Архангельский В.И. и др.; под ред. П.И. Мельниченко. 2010. - 752 с.

24. ГН 2.1.6.1338-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест».

25. ГН 2.1.6.2309-07 «Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест» с установлением сроков их действия».

26. Гурвич В.Б. О методологии оценки риска в рамках социально-гигиенического мониторинга / Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин, Б.И. Никонов, В.Б. Гурвич, С.А. Воронин, Т.Д. Дегтярева // Социально-гигиенический мониторинг – практика применения и научное обеспечение: Сб. науч. тр. ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. – М., 2000. – Ч. 2. – С. 240-244.

27. Дубовой И.И. Здоровье человека и окружающая среда: Учеб. пособие. – Брянск, 2007.

28. Ефимова, А.А. Экология и здоровье детей / А.А. Ефимова // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С.49-50.

29. Зайцева Н.В., Май И.В. Риск для жизни и здоровья населения больших городов в результате загрязнения среды обитания. Проблемы и пути решения. Опыт Пермского края // Материалы II Международного промышленно-экономического форума «Стратегия объединения». Решение актуальных задач нефтегазового и нефтехимического комплексов на современном этапе. – Москва, 2009. – С. 59-64.

30. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Цинкер М.Ю. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей// Анализ риска здоровью. – 2012. - №1 – С. 15-22

31. Зайцева Н.В., Шур П.З., Землянова М.А., Атискова Н.Г., Хасанова А.А., Романенко К.В., Фокин В.А., Мазунина Д.Л. Методические подходы к разработке гигиенических нормативов, обоснованных по критериям риска для здоровья, и их реализация на примере содержания марганца в атмосферном воздухе // Анализ риска здоровью. – 2014. - №1. – С. 14-19.

32. Инструкция по оценке риска для здоровья при воздействии химических веществ 2.1.6.11-9-29-2004 «Оценка риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух»: постановление Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 5 июля 2004г. № 63.

33. Информационное письмо Минздрава РФ «О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения» № 11/109-111 от 7.08.97г.

34. Исаев Д. Основные теории гармонизации законодательства в процессе формировании общих пространств Россия-ЕС Российско-Европейский Центр Экономической Политики (РЕЦЭП). 2005 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.recep.ru/ru/group-eurf-docs.php> (дата обращения: 23.08.2013).

35. Камышников, В.С. Справочник по клинико–биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс–информ, 2004. – 920 с.
36. Кин С. Международный опыт определения приоритетных проблем в области воздействия загрязнения окружающей среды на здоровье населения. Управление окружающей средой. Информационный бюллетень, №5, Москва, 1997, с.64-70.
37. Ковтун О.П., Плотникова И.А., Привалова Л.И. и др. Анализ состояния здоровья детей дошкольного возраста с заболеваниями кожи и респираторного тракта аллергической природы, проживающих в промышленных городах Среднего Урала // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2003. – № 2. – С. 19-24.
38. Кольдибекова, Ю.В. Гигиеническая оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у детей в условиях многосредового воздействия химических факторов: автореф. дис...канд. биол. наук / Кольдибекова Юлия Вячеславовна. – М., 2011. – 25 с.
39. Корчевский А.А., Семенюк А.Н., Лукашев А.А., Нажметдинов А.Ш., Яковлева Н.А. Общие принципы гармонизации нормативов качества окружающей среды с международными стандартами/ Гигиена, эпидемиология и иммунобиология – Алматы. – 2009. - №3. – с.153-158.
40. Косарев В. В., Бабанов С. А. Организация исследований и оценки риска здоровью в современной эпидемиологии// Гигиена и санитария. №4-2001-С.64.
41. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Быков И.И. Методология гармонизации гигиенических нормативов веществ в воде и ее реализация при совершенствовании водно-санитарного законодательства/ Вестник Российской АМН. – 2006. - №4.- с.32-36.
42. Курляндский, Б.А. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

43. Кучма В. Р. Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье детей и подростков // Гигиена и санитария. №6 – 2002.

44. Лазарев, В.В. Влияние загрязнения окружающей среды на частоту и характер хронических неспецифических заболеваний легких у детей / В.В. Лазарев, А.А. Ревазова, С.М. Ревазова // Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии: тез. докл. межд. конф. – Пермь, 1993. – С.178-179.

45. Матвеева Н. А., Чиркунова О. В., Божатков Д. К. Апробация методов анализа показателей здоровья населения на микротерриториях города в системе социально-гигиенического мониторинга // Гигиена и санитария. №2-2003-С.63.

46. Методика критерии оценки экологической обстановки территорий для выявления зон чрезвычайной экологической ситуации и зон экологического бедствия, Утв. Министром охраны окружающей среды и природных ресурсов Российской Федерации 30 ноября 1992 г., 60 с.

47. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. Саноцкого И.В. — Москва: «Медицина», 1970.

48. МосМР 2.1.9.004-03 Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей природной среды и условиями проживания населения. Критерии оценки риска для здоровья населения приоритетных химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Методические рекомендации. Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора г. Москвы).

49. МР 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей» – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012 – 36 с.

50. Никонов Б.И., Кузьмин С.В., Селезнева Е.А., Ковтун О.П., Плотникова И.А., Пахальчак Г.Ю. Реабилитация здоровья населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях Свердловской области // Гигиена и санитария. – 2007. – № 3. – С. 21-24.

51. Новиков С.М. Алгоритмы расчета доз при оценке риска, обусловленного многосредовым воздействием химических веществ. – М.: Консультационный центр по оценке риска, 1999.
52. Обзор данных о воздействии загрязнения воздуха на здоровье – проект REVIHAAP, Всемирная организация здравоохранения, 2013г., 44 с.
53. Общая гигиена: учебное пособие / А.М. Большаков, В.Г. Маймулов [и др.]. - 24е изд., доп. и перераб. - 2009. - 832 с.
54. Онищенко Г.Г. Руководство Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова; под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко; Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федер. гос. учреждение науки "Федер. науч. центр медико-профилакт. технологий управления рисками здоровью населения" Федер. службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Пермь, 2011.
55. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
56. Пинигин М.А. Задачи гигиены атмосферного воздуха и пути их решения на ближайшую перспективу // Гигиена и санитария. – 2000. - № 1. – С. 3 – 8.
57. Пинигин М.А., Шевелев И.И., Тархов П.В., Царенко А.М. Новая парадигма роли гигиенической науки в социально-экономическом развитии России / Гигиена и санитария, 2003.-N 6.-С.91-93.
58. Плотникова И.А. К оценке состояния здоровья детей, проживающих на территориях экологического риска / И.А.Плотникова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – № 2(16). – 2007. – С. 48-51.

59. Плотникова И.А. К проблеме экологически обусловленной патологии у детей Свердловской области (обзор) / И.А.Плотникова, О.П.Ковтун // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 4 (27). – С. 121-126.
60. Плотникова И.А. Токсические эффекты металлов, связанные с нарушением иммунного профиля у детей из районов с повышенной техногенной нагрузкой Свердловской области / И.А.Плотникова, О.П.Ковтун, Л.А.Анохина // Уральский медицинский журнал. – № 7(61). – 2009. – С. 60-66.
61. Плотникова И.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Особенности патогенного воздействия техногенных загрязнений окружающей среды на состояние здоровья детей с заболеваниями кожи респираторного тракта аллергической природы, проживающих в промышленных городах Среднего Урала // Труды VIII Всероссийского Конгресса серии «Экология и здоровье человека» по теме «Актуальные проблемы экологии человека». – Самара, 2002. – С.181-183.
62. Плотникова И.А., Темнова О.В., Ковтун О.П. и др. Особенности аллергической патологии у детей, проживающих в районах техногенного загрязнения Среднего Урала // Вестник УрГМА, Екатеринбург, 2004. – Выпуск 14. – С.39-44.
63. Привалова Л. И., Кузьмин С. В., Воронин С. А., Гурвич В. Б. И др. Оценка риска для здоровья населения в связи с загрязнением воздушной среды промышленными выбросами в г. Красноуральске // Окружающая среда. Оценка риска для здоровья. Опыт применения методологии оценки риска в России. Вып. 2, М., 1997, С. 3-20.
64. Прусаков В. М., Вержбицкая Э. А., Собенникова Т. В., Элерт В. Е. Оценка риска здоровью населения и обоснование нормативов ПДВ// Современные проблемы гигиены города, методология и пути решения: материалы пленума научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и минздравсоцразвития Российской Федерации. – М., 2006. – С. 258-259.

65. Р 2.1.10.1920 – 04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
66. Рахманин Ю. А., Новиков С. М., Иванов С. И. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения // Гиг. и сан. №2-2005-С.7.
67. Рахманин Ю.А., Рыжова И.Н., Михайлова Р.И., Кирьянова Л.Ф., Севастьянова Е.М. Модели "копия-пара" для вычленения влияния водного фактора на состояние здоровья населения в эпидемиологическом исследовании // Гигиена и санитария 2001.-N 5.-С.36-39.
68. Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / под ред. В.М. Захарова. – М.: Акрополь, Общественная палата РФ, 2007. – 192 с.
69. Ревич; Б.А. Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова Основы оценки воздействия загрязненной окружающей среды на здоровье человека. Пособие по региональной экологической политике. – М.: Акрополь, ЦЭПР, 2004. – 268 с.
70. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 142 с.
71. Руководство по процедуре Комиссии «Кодекс Алиментариус», 20-е издание. – FAO/WHO, 2012. – 246 р.
72. СанПиН 2.1.6.1032-01 «Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест».
73. Сафонова М.А. Гигиеническая оценка воздействия техногенных химических факторов среды обитания на развитие хронического гастродуоденита у детей (на примере Пермского края): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.07 / Сафонова Марина Александровна. – Пермь, 2009. – 25 с.

74. Сидоренко Г.И., Новиков Э.М. Экология человека и экология окружающей среды на пороге XXI века // Гигиена и санитария - 1999. - №5. – С.3-6.
75. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век», 2004. – 272 с.
76. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине, – М., 2000. – Т. 1. – С.2-8, 17-25.
77. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век», 2004. – 216 с.
78. Соколов С.М., Филонов В.П., Науменко Т.Е., Чеботарев П.А. Современные проблемы совершенствования системы гигиенического нормирования факторов среды обитания человека // Медицинские новости. – 2000. – №8. – С. 21-24.
79. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / Под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.
80. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология// Основы доказательной медицины. – М.: Медиа сфера, 1998. – С.345.
81. Цинкер М.Ю., Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р. Применение комплексного индекса нарушения здоровья населения для оценки популяционного здоровья в Пермском крае // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2013. – том 15. - №3(6). – С.1988-1992.
82. Четыркин, Е.М. Статистические методы прогнозирования / Е.М. Четыркин – М.: Статистика. – 1977. – 356 с.
83. Шур П.З., Землянова М.А., Атискова Н.Г., Маркова Е.В. Сравнительная оценка безопасных уровней марганца в атмосферном воздухе для задач гармонизации гигиенических нормативов// «Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда». Сборник подготовлен к публикации

ФГУН «Уфимским научно-исследовательским институтом медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора. – Уфа 2010. – 236-240 с.

84. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение / Л.И. Привалова, Б.А. Канцельсон, С.В. Кузьмин и др. – Екатеринбург: Мед. науч. центр охраны здоровья рабочих пром. Предприятий, 2003. – 277 с.

85. Экологическая эпидемиология: Учебник для высш. учеб. Заведений / Б.А. Ревич, С.Л. Авалиани, Г.И. Тихонова; Под ред. Б.А. Ревича.- М.: Издательский центр «Академия», 2004.-384 с.

86. Экономика и право: словарь-справочник. — М.: ВУЗ и школа. Л. П. Кураков, В. Л. Кураков, А. Л. Кураков. 2004.

87. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А.М. Вихерта, А.В. Чаплина. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.

88. A guide to health risk assessment / California Environmental Protection Agency, ОЕННА, 2001. – 12 p.

89. Abdel-Hamid MM, El-Desoky SA, Magdi SM. 1990. Estimation of manganese in blood between exposed workers to different concentrations at industrial units. Egypt J Pharm Sci 31:143-150.

90. Air Quality Guidelines for Europe Second Edition World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 2000, 273 p.

91. Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines. Part III. The Determination of Chronic Reference Exposure Levels for Airborne Toxicants, ОЕННА, 2000.

92. Akbar-Khanzadeh F. 1993. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. Int Arch Occup Environ Health 64:393-397.

93. Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, et al. 1989. Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. Preliminary report Biol Trace Elem Res 21:249-253.

94. Andersen A, Berge SR, Engeland A, et al. 1996. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 53(10):708-713.
95. Angerer J, Lehnert G. 1990. Occupational chronic exposure to metals. II: Nickel exposure of stainless steel welders-biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 62:7-10.
96. Anttila A, Pukkala E, Aitio A, et al. 1998. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 71(4):245-250.
97. Arizona Ambient Air Quality Guidelines (AAAQGs). Prepared by The Office of Environmental Health, 1999.
98. Aschner M, Aschner JL. 1991. Manganese neurotoxicity: Cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 15:333-340.
99. ATSDR 1996 Toxicological profile for manganese.
100. ATSDR 2000. Toxicological profile for manganese.
101. ATSDR 2005. Toxicological Profile for Nickel.
102. ATSDR 2008. Toxicological profile for Manganese.
103. ATSDR 2012. Toxicological profile for Manganese.
104. ATSDR 2013. The Priority List of Hazardous Substances. <http://www.atsdr.cdc.gov/spl/>.
105. Bailey, L.A., Goodman, J.E. & Beck, B.D. (2009) Proposal for a Revised Reference Concentration (RfC) for Manganese Based on Recent Epidemiological Studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 55(3), 330-339.
106. Barbeau A. 1984. Manganese and extrapyramidal disorders (a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias). *Neurotoxicology* 5:13-35.
107. Barnes, D.G. et al. (1995): Benchmark dose workshop: criteria for use of a benchmark dose to estimate a reference dose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 21:296-306.

108. Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, et al. 1983. Immuno-biochemical findings in groups of individuals occupationally and nonoccupationally exposed to emissions containing nickel and cobalt. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 27:387-394.
109. Bencko V, Wagner V, Wagnerova M, et al. 1986. Human exposure to nickel and cobalt: Biological monitoring and immunobiological response. *Environ Res* 40:399-410.
110. Benson JM, Cheng Y-S, Eidson AF, et al. 1995. Pulmonary toxicity of nickel subsulfide in F344/N rats exposed for 1-22 days. *Toxicology* 103:9-22.
111. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al. 1973. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20: 415-455.
112. Boshnakova E, Divanyan H, Zlatarov I, et al. 1989. Immunological screening of welders. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 33:379-382.
113. CAC/GL 30-1999 Principles and Guidelines for the Conduct of Microbiological Risk Assessment; CAC/GL 62-2007 Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments.
114. Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. 1994. Manganism and idiopathic Parkinsonism: Similarities and differences. *Neurology* 44:1583-1586.
115. Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List Supporting Documentation: Health-Based Tolerable Daily Intakes/ Concentrations and Tumorigenic Doses/ Concentrations for Priority Substances, Health Canada, 1996.
116. Canadian Environmental Quality Guidance, Canadian Council of Ministers of the Environment, 2007.
117. Chia SE, Foo SC, Gan SL, et al. 1993a. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 19:264-270.
118. Chovil A, Sutherland RB, Halliday M. 1981. Respiratory cancer in a cohort of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 38:327-333.

119. Chu NS, Hochberg FH, Calne DB, et al. 1995. Neurotoxicity of manganese. In: Chang L, Dwyer R, eds. Handbook of neurotoxicology. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 91-103.
120. Crump KS, Rousseau P. 1999. Results from eleven years of neurological health surveillance at a manganese oxide and salt producing plant. *Neurotoxicology* 20:273-286.
121. Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, European Communities, 2003.
122. Concepts of epidemiology. Integrating the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. Second edition. Raj S. Bhoral, Oxford University Press, 2012.
123. Concise International Chemical Assessment Document 12/ Manganese And Its Compounds. WHO, 1999.
124. D. J. Benford. Principles of risk assessment in food and drinking water related to human health // ILSI Europe Concise Monograph Series / International Life Science Institute. – Brussels: ILSI Press, 2001. – 34 p.
125. David O. Carpenter Effects of metals on the nervous system of humans and animals. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, Vol. 14, No. 3, 209—218, 2001.
126. Davies, J. E. 1986. Occupational asthma caused by nickel salts. *J Soc Occup Med* 36 (1):29-31.
127. Davis CD, Greger JL. 1992. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indices of manganese and iron status in women. *Am J Clin Nutr* 55:747-752.
128. Davis CD, Zech L, Greger JL. 1993. Manganese metabolism in rats: An improved methodology for assessing gut endogenous losses. *Proc Soc Exp Biol Med* 202:103-108.

129. Davis JM, Jarabek AM, Mage DT, et al. 1998. The EPA health risk assessment of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT). *Risk Anal* 18:57-70.
130. Desole MS, Miele M, Esposito G, et al. 1994. Dopaminergic system activity and cellular defense mechanisms in the striatum and striatal synaptosomes of the rat subchronically exposed to manganese. *Arch Toxicol* 68:566-570.
131. Dietrich Schwela «International Harmonisation in Environmental Standards for Air» (Speech given at the International Symposium on Environmental Governance and Analytical Techniques: Air Pollution and Air Quality Monitoring), 1998.
132. Doll R, Mathews JD, Morgan LG. 1977. Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. A reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med* 34:102-105.
133. Dorner K, Dziadzka S, Hohn A, et al. 1989. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. *Br J Nutr* 61:559-572.
134. Donaldson J. 1987. The physiopathologic significance of manganese in brain: Its relation to schizophrenia and neurodegenerative disorders. *Neurotoxicology* 8:451-462.
135. Drown DB, Oberg SG, Sharma RP. 1986. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 17:201-212.
136. Dunnick JK, Elwell MR, Benson JM, et al. 1989. Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fund Appl Toxicol* 12:584-594.
137. Dolovich, J., S. L. Evans, and E. Nieboer. 1984. Occupational asthma from nickel sensitivity: I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *Br J Ind Med* 41 (1):51-5.
138. Egyed M, Wood GC. 1996. Risk assessment for combustion products of the gasoline additive MMT in Canada. *Sci Total Environ* 189/190:11-20.

139. Elias Z, Mur JM, Pierre F, et al. 1989. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of welders and characterization of their exposure by biological samples analysis. *J Occup Med* 31:477-483.
140. Emara AM, El-Ghawabi SH, Madkour OI, et al. 1971. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 28:78-82.
141. Enterline PE, Marsh GM. 1982. Mortality among workers in a nickel refinery and alloy plant in West Virginia. *J Natl Cancer Inst* 68:925-933.
142. *Environmental Epidemiology. Study Methods and Application*. Edited by Dean Baker and Mark J. Nieuwenhuijsen, Oxford University Press, 2009.
143. *Environmental Health Criteria 239 Principles For Modelling Dose response For The Risk Assessment Of Chemicals*, WHO, 2009.
144. *Environmental Health Criteria 240 Principles And Methods For The Risk Assessment Of Chemicals In Food* A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization, 2009.
145. *Environmental Health Risk Assessment. Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards / Department of Health and Ageing and Health Council*. - Commonwealth of Australia, 2004. – 258 p.
146. *Environmental Health Risk Assessment. Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards*. Commonwealth of Australia, 2012.
147. EPA. 1984. Health assessment document for manganese. Final draft. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA600/883013F.
148. EPA. 1985. Decision not to regulate manganese under the Clean Air Act. U.S. Environmental Protection Agency. *Fed Regist* 50:32627-32628.
149. *Epidemiology and Disease Prevention. A Global Approach. Second Edition*. Edited by John Yarnell and Dermot O'Reilly, Oxford University Press, 2013.
150. *Epidemiology and the people's health. Theory and Context / Nancy Krieger*, Oxford University Press, 2011.

151. Epidemiology. Study design and Data Analysis. Third Edition. Mark Woodward. CRC Press, 2014.
152. Executive Order 13045: Protection of Children from Environmental Health Risks and Safety Risks, 1997.
153. Exposure Factors Handbook: 2001 Edition. EPA/600/R-09/052F / National Center for Environmental Assessment / US EPA. – Washington, 2011. – 1436 p.
154. Fan, A. M. and Chang, L.W. (Ed.) (1996) Toxicology and Risk Assessment. Principles, Methods, and Applications. Marcel Dekker, Inc., New York.
155. Grimsrud TK, Berge SR, Martinsen JI, et al. 2003. Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000. J Environ Monit 5(2):190-197.
156. Guidelines for Exposure Assessment EPA/600/Z-92/001 / Risk Assessment Forum, US EPA. – Washington, DC, 1992. – 139 p.
157. Guidance for risk characterisation / US Environmental Protection Agency Science Policy Council / US EPA. – Washington, 1995. – 189 p.
158. Hansson S.O. Replacing the no-effect level (NOEL) with bounded effect levels (OBEL and LEBEL) Statist. Med. 2002; 21:3071–3078.
159. Hobbesland A, Kjuus H, Thelle DS. 1997b. Mortality from cardiovascular diseases and sudden death in ferroalloy plants. Scand J Work Environ Health 23:334-341.
160. HSDB (1998) Hazardous substances data bank. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Library of Medicine.
161. Huang C, Chu N, Lu C, et al. 1989. Chronic manganese intoxication. Arch Neurol 46:1104-1106.
162. Hussain S, Lipe GW, Slikker W, et al. 1997. The effects of chronic exposure of manganese on antioxidant enzymes in different regions of rat brain. Neurosci Res Commun 21:135-144.

163. IARC. 1990. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 49: Chromium, nickel and welding. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 257-445.
164. International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. 1990. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand J Work Environ Health* 16(1):1-82.
165. Iregren A. 1990. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 12:673-675.
166. Iregren A. 1999. Manganese neurotoxicity in industrial exposures: Proof of effects, critical exposure level, and sensitive tests. *Neurotoxicology* 20:315-324.
167. IRIS. 2005. Nickel. Washington, DC: Integrated Risk Information System. <http://www.epa.gov/iris/>. January 13, 2005.
168. IRIS. 2008. Manganese. Integrated Risk Information System. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 2008.
169. Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E. 1992. Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 63:547-551.
170. Kagamimori S, Makino T, Hiramaru Y, et al. 1973. [Studies of effects on the respiratory organs of air pollution through dust consisting mainly of manganese] *Nippon Koshu Eisei Zasshi* [Japanese Journal of Public Health] 20:413-421. (Japanese).
171. Katsuragi T, Takahashi T, Shibuya K, et al. 1996. [A Parkinsonism patient exhibiting high-signal intensity in the globus pallidus on T1-weighted MRI of the head: The correlation with manganese poisoning.] *Clin Neurol* 36:780-782. (Japanese).
172. Lewis R.W., Billington R., Debryune E., Gamer A., Lang B., Carpanini F. Recognition of Adverse and Nonadverse Effects in Toxicity Studies *Toxicologic Pathology*, vol 30, no 1, pp 66–74, 2002.
173. Lipfert, F.W. Air Pollution and community health: a critical review and Dator Souserbook / F.W. Lipfert/ – New York: Van Nostrand Rinhold. – 556 p.

174. Lippmann M., Cohen B., Schlesinger R. Environmental Health Science. Oxford University Press. Oxford, 2003. - 540 p.
175. Lippmann M; Schlesinger RB 2000. Toxicological bases for the setting of health-related air pollution standards. Annual review of public health. vol: 21, p. 309-333.
176. Lloyd Davies TA. 1946. Manganese pneumonitis. Br J Ind Med 3:111-135.
177. Lowell, D.P. and Thomas, G. (1996): Quantitative risk assessment and the limitations of the linearised multistage model. Human Exp. Toxicol. 15:87-104.
178. Lucchini R, Selis L, Folli D, et al. 1995. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. Scand J Work Environ Health 21:143-149.
179. Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC. 1982. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. Int J Cancer 30:681-685.
180. Malecki EA, Radzanowski GM, Radzanowski TJ, et al. 1996. Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not by dietary fat. J Nutr 126:489-498.
181. McConnell LH, Fink JN, Schlueter DP and Schmidt MG. (1973). Asthma caused by nickel sensitivity. Ann Int Med 78:888-890.
182. M. Valcke, M. Bouchard Determination of no-observed effect level (NOEL)-biomarker equivalents to interpret biomonitoring data for organophosphorus pesticides in children *Environmental Health* 2009.
183. Mann E, Ranft U, Eberwein G, Gladtko D, et al. 2010. Does airborne nickel exposure induce nickel sensitization? Contact Dermatitis. 2010 Jun; 62(6):355-62.
184. Mergler D, Huel G, Bowler R, et al. 1994. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. Environ Res 64:151-180.
185. Mena I, Horiuchi K, Burke K, et al. 1969. Chronic manganese poisoning: Individual susceptibility and absorption of iron. Neurology 19:1000-1006.
186. Mena I, Marin O, Fuenzalida S, et al. 1967. Chronic manganese poisoning: Clinical picture and manganese turnover. Neurology 17:128-136.

187. Muir DCF, Julian J, Jadon N, et al. 1993. Prevalence of small opacities in chest radiographs of nickel sinter plant workers. *Br J Ind Med* 50:428-431.
188. NAS. 1973. Manganese in the ecosystem. In: *Medical and biological effects of environmental pollutants: Manganese*. Washington, DC: National Academy of Sciences, 3-50.
189. Needleman, H.L. Low level lead exposure and the IQ of children: a metal analysis of modern studies / H.L. Needleman, C. Gatsonis // *Journal of American Medical Association*. – 1990. – Vol. 263. – P.673-678.
190. Nelson K, Golnick J, Korn T, et al. 1993. Manganese encephalopathy: Utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 50: 510-513.
191. Newland MC, Weiss B. 1992. Persistent effects of manganese on effortful responding and their relationship to manganese accumulation in the primate globus pallidus. *Toxicol Appl Pharmacol* 113:87- 97.
192. Nickel and Inorganic Nickel Compounds Texas Commission on Environmental Quality, June, 2011.
193. Nickel and nickel compounds. Nickel oxide. Reference exposure levels (RELs). Office of environmental health hazard assessment (OEHHA), April 2011.
194. Nicklin, S., and G.D. Nielsen. 1992. Nickel and the immune system: Current Concepts. In *Nickel and Human Health: Current Perspectives*. *Advances in Environmental Sciences and Technology*, edited by E. Nieboer and J. O. Nriagu. New York: John Wiley and Sons, Inc.
195. Nogawa K, Kobayashi E, Sakamoto M, et al. 1973. Epidemiological studies on disturbance of respiratory system caused by manganese air pollution: (Report 1) Effects on respiratory system of junior high school students. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 20(6):315-325.
196. NTP. 1994. National Toxicology Program. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP TR 454, NIH Publication No. 94-3370. U.S. Department of Health and Human Services.

197. NTP. 1996. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS No. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. NTP-TRS No. 451.
198. Ohno H, Hanaoka F, Yamada M. 1982. Inducibility of sister chromatid exchanges by heavy metal ions. *Mutat Res* 104:141-145.
199. Parenti M, Rusconi L, Cappabianca V, et al. 1988. Role of dopamine in manganese neurotoxicity. *Brain Res* 473:236-240.
200. Pedersen E, Hogetveit AC, Andersen A. 1973. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 12:32-41.;
201. Peto R, Cuckle H, Doll R, et al. 1984. Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: Sunderman FW Jr, Aitio A, Berlin A, eds. *Nickel in the human environment*. IARC scientific publication no. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 37-46.
202. Priestly BG, Drew R, McNeil JJ, Abramson MJ, Forbes AB. *Ambient Air Quality Standard Setting. An approach to health-based hazard assessment*. 2006
203. *Principles For The Assessment Of Risks To Human Health From Exposure To Chemicals: Environmental Health Criteria 210 / WHO*. – 1999.
204. Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 // *Official Journal of the European Communities*. – 2002. – 24 p.
205. *Risk-based Standards for Kansas. RSK Manual – 5th Version*. Kansas Department of Health and Environment. Bureau of Environment Remediation, October, 2010.
206. *Risk Assessment. Guidance for Superfund. Volume 1. Human Health Evaluation Manual (Part A): Interim final*. EPA/540/1-89/002. / US EPA, Office of Emergency and Remedial Response. – Washington, 1989. – 17 p.

207. Roberts RS, Julian JA, Muir DCF, et al. 1989a. A study of mortality in workers engaged in the mining, smelting, and refining of nickel. II: Mortality from cancer of the respiratory tract and kidney. *Toxicol Ind Health* 5(6):975-993
208. Rodier J. 1955. Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 12:21-35.
209. Roels, H. A. et al. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *British journal of industrial medicine*, 49: 25–34 (1992).
210. Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, et al. 1992. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 49:25-34.
211. Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, et al. 1987. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effects on lung, central nervous system, and some biological indices. (Erratum in: *Am J Ind Hyg* 12:119-120). *Am J Ind Med* 11:307-327.
212. Saric M, Lucic-Palaic S. 1977. Possible synergism of exposure to airborne manganese and smoking habit occurrence of respiratory symptoms. In: Walton WH, ed. *Inhaled particles. IV*. New York, NY: Pergamon Press, 773-779.
213. Schierow Linda-Jo. The Role of Risk Analysis and Risk Management in Environmental Protection//<http://www.cnie.org/nle/risk-1.html>. 2000. P. 1-9.
214. Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. 1966. Essential trace metals in man: Manganese. A study in homeostasis. *J Chron Dis* 19:545-571.
215. Schuler P, Oyanguren H, Maturana V, et al. 1957. Manganese poisoning: Environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind Med Surg* 26:167-173.
216. Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, et al. 1990. Hard metal asthma - cross immunological and respiratory activity between cobalt and nickel. *Thorax* 45:267-271.
217. Shuqin K, Haishang D, Peiyi X, et al. 1992. A report of two cases of chronic serious manganese poisoning treated with sodium para-aminosalicylic acid. *Br J Ind Med* 49:66-69.

218. Smyth LT, Ruhf RC, Whitman NE, et al. 1973. Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J Occup Med* 15:101-109.
219. Sorahan T. 2004. Mortality of workers at a plant manufacturing nickel alloys, 1958-2000. *Occup Med* 54(1):28-34.
220. Spiegelberg T, Koerdel W, Hochrainer D. 1984. Effect of NiO inhalation on alveolar macrophages and the humoral immune system of rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 8:516-525.
221. Suarez N, Walum E, Eriksson H. 1995. Cellular neurotoxicity of trivalent manganese bound to transferrin or pyrophosphate studied in human neuroblastoma (SH-SY5Y) cell cultures. *Toxicol in Vitro* 9:717-721.
222. Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment for Chemical Mixtures, Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 2000.
223. Takenaka S, Hochrainer D, Oldiges H. 1985. Alveolar proteinosis induced in rats by long-term inhalation of nickel oxide. In: Brown SS, Sunderman FW Jr, eds. *Progress in nickel toxicology. Proceedings of the 3rd International Congress on Nickel Metabolism and Toxicology*, Oxford, UK: Blackwell, 89-92.
224. Tanaka S, Lieben J. 1969. Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch Environ Health* 19:674-684.
225. *Teaching Epidemiology. Third Edition.* Edited by Jorn Olsen, Rodolfo Saracci, Dimitrios Trichopoulos, Oxford University Press, 2011.
226. Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances.
227. *The Future of Risk Assessment in the European Union: The Second report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures / Scientific Steering Committee*, EU. – Brussels, 2003. – 112 p.
228. *The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees advising*

the European Commission in the area of human and environmental health // First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures / Scientific Steering Committee, EU. – Brussels, 26-27 October 2000. – Part 1. – 173 p.

229. Trace Elements in Human Clinical Specimens: Evaluation of Literature Data to Identify Reference Values // Clin. Chem. – 1988. – 34/3. – P.474-481.

230. TSD for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels, OEHHA, 2008.

231. Verity MA. 1999. Manganese toxicity: A mechanistic hypothesis. Neurotoxicology 20:489-498.

232. Vermeire, T. et al. (1998): Assessment factors for human health risk assessment: A discussion paper. Crit. Rev. Toxicol. 29:3439-3490.

233. Venugopal B, Luckey TD. 1978. Toxicity of group VII metals. In: Metal toxicity in mammals. 2. Chemical toxicity of metals and metalloids. New York, NY: Plenum Press, 262-268.

234. Whitlock CM, Amuso SJ, Bittenbender JB. 1966. Chronic neurological disease in two manganese steel workers. Am Ind Hyg Assoc J 27:454-459.

235. WHO. 1987. Manganese. In: Air quality guidelines for Europe. European Series No. 23. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 262-271.

236. WHO. Guidelines for Air Quality. Geneva, 1999.

237. WHO. 1987. Manganese. In: Air quality guidelines for Europe. European Series No. 23. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 262-271.

238. WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards / Harmonization Project Document / IPCS, WHO. – 2010. – No.8. – 105 p.

239. WHO/IPCS. Environmental Health Criteria 210: Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Geneva, 1999.

240. WHO Working Group. Evaluation and Use of Epidemiological Evidence for Environmental Health Risk Assessment: WHO Guideline Document Environmental Health Perspectives, Vol. 108. Geneva, 2000.
241. Windholz M, ed. 1983. The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 10th ed. Rahway, NJ: Merck and Company, Inc., 816-818.
242. Yamada M, Ohno S, Okayasu I, et al. 1986. Chronic manganese poisoning: A neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 70:273-278.
243. Yiin SJ, Lin TH, Shih TS. 1996. Lipid peroxidation in workers exposed to manganese. *Scand J Work Environ Health* 22:381-386.
244. <http://www.ecoindustry.ru/dictionary.html>.
245. <http://www.epa.gov/air/criteria.html>.
246. <http://www.f-med.ru/toksikologia/Nikel.php>.
247. <http://www.mineral.ru/Facts/russia/index.html>.
248. <http://www.ugmk.info/art/mirovoj-rynok-marganca-cenovoj-shok/1.html>.
249. <http://www.vitaeauct.narod.ru/005/tcs/0300.htm>.
250. <http://www.xumuk.ru/ssm/41.html>.
251. <http://zctc.ru/sections/econickl>.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1.1 - Физико-химические характеристики основных соединений марганца	15
Таблица 1.2 - Физико-химические характеристики основных соединений никеля	19
Рисунок 1.1 - Эволюция риска и дополнительного риска вредных эффектов при воздействии факторов среды обитания	28
Таблица 1.3 - Шкала для оценки интегрального риска	29
Таблица 1.4 - Сравнение принципиальных положений методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью	32
Таблица 1.5 - Сравнение методических подходов, применяемых в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью	40
Таблица 1.6 - Сравнение критериев, используемых в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью	43
Таблица 1.7 - Сравнение применения результатов оценок, полученных в рамках методологий гигиенического нормирования и анализа риска здоровью	44
Таблица 1.8 - Связь системы контроля качества окружающей среды и системы управления на основе оценки риска в Российской Федерации	46
Таблица 1.9 - Значение коэффициентов "а" для различных веществ	49
Таблица 2.1 - Объекты, материалы, методы и объем исследований	53
Таблица 2.2 - Число обследованных детей г.Нижний Тагил, человек	55
Таблица 2.3 - Распределение обследованных детей по возрасту (чел.)	55
Таблица 2.4 - Распределение обследованных детей по полу, человек	56
Таблица 2.5 – Компоненты фактора неопределенности, используемые для установления безопасных уровней воздействия химических веществ	61
Таблица 2.6 - Значение коэффициента C для расчета риска за период t	62

Таблица 2.7 - Параметры для оценки неканцерогенного риска здоровью в условиях хронического ингаляционного поступления химических веществ	64
Таблица 2.8 - Градация уровней канцерогенного риска Всемирной Организацией здравоохранения	66
Таблица 2.9 - Шаблон таблицы данных построения парных моделей	66
Таблица 3.1 – Результаты оценки неканцерогенного риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля на уровнях ПДКс.с.	68
Таблица 3.2 – Результаты оценки канцерогенного риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия никеля на уровне ПДКс.с.	68
Таблица 3.3 – Уровни загрязнения марганцем и никелем атмосферного воздуха территорий исследования в местах проживания детского населения, мг/м ³	69
Таблица 3.4 – Анализ заболеваемости детского населения территорий исследования по данным обращаемости за медицинской помощью в 2011г., случаев на 1000 населения	70
Таблица 3.5 - Результаты исследования биохимических, гематологических и иммуноферментных показателей крови детей, проживающих на территориях исследования	72
Рисунок 4.1 – Принципиальный алгоритм обоснования гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска	77
Таблица 5.1 – Обобщение данных по обоснованию безопасных величин содержания марганца в атмосферном воздухе	85
Таблица 5.2 - Обобщение данных по обоснованию безопасных величин содержания никеля в атмосферном воздухе	90
Таблица 5.3 – Критические ответы со стороны здоровья в условиях хронического ингаляционного воздействия марганца и никеля	93
Рисунок 5.1 - Места проживания детского населения районов исследования	94
Таблица 5.4 - Значения реперных уровней содержания марганца в атмосферном воздухе, полученных в ходе собственных исследований	95
Таблица 5.5 - Значения реперных уровней содержания никеля в атмосферном воздухе	95

Рисунок 5.2 – Установление реперного уровня содержания марганца в атмосферном воздухе по критерию риска повышения уровня IgE общего	96
Рисунок 5.3 – Установление реперного уровня содержания никеля в атмосферном воздухе по критерию риска развития астмы с преобладанием аллергического компонента	96
Рисунок 5.4 – Приведенный индекс риска нарушения функций органов дыхания в условиях хронического ингаляционного воздействия никеля	97
Рисунок 5.5 – Приведенный индекс риска нарушения функций иммунной системы в условиях хронического ингаляционного воздействия марганца	97
Таблица 5.6 – Безопасные уровни содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе для условий длительного воздействия, мг/м ³	98
Таблица 6.1- Значения коэффициентов опасности (HQ) в условиях хронического ингаляционного воздействия загрязняющих веществ атмосферного воздуха в районах г. Нижний Тагил	100
Таблица 6.2 - Индексы опасности (HI) развития нарушений со стороны здоровья в условиях хронического ингаляционного воздействия загрязняющих веществ атмосферного воздуха в районах г. Нижний Тагил	101
Таблица 6.3 - Вклад отдельных загрязняющих веществ в величину индекса опасности	102
Таблица 6.4 – Результаты оценки канцерогенного риска здоровью вследствие хронического ингаляционного воздействия никеля	103
Таблица 6.5 - Результаты количественной оценки риска здоровью, обусловленного атопическим дерматитом вследствие аэрогенного воздействия марганца для детского населения г. Нижний Тагил	104
Рисунок 6.1 – Зависимость вероятности развития атопического дерматита среди детского населения от концентрации марганца в атмосферном воздухе	105
Рисунок 6.2 – Зависимость вероятности развития атопического дерматита среди детского населения района наблюдения от концентрации марганца в атмосферном воздухе	105

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А 1- Репрезентативные заболевания и коэффициенты их тяжести

Код МКБ-10	Название	Тяжесть
<i>Новообразования</i>		
C10.9	Злокачественное новообразование ротоглотки неуточненное	0,90
C20	Злокачественное новообразование прямой кишки	0,90
C34.9	Злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации	0,95
C40.2	Злокачественное новообразование длинных костей нижней конечности	0,95
C44.9	Злокачественное новообразование кожи неуточненной области	0,70
C49.9	Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей неуточненной локализации	0,80
C50.9	Злокачественное новообразование молочной железы неуточненной части	0,65
C54.9	Злокачественное новообразование тела матки неуточненной локализации	0,75
C61	Злокачественное новообразование предстательной железы	0,65
C64	Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки	0,90
C71.9	Злокачественное новообразование головного мозга неуточненной локализации	0,95
C73	Злокачественное новообразование щитовидной железы	0,70
C80	Злокачественное новообразование без уточнения локализации	0,90
C91.1	Хронический лимфоцитарный лейкоз	0,80
C97	Злокачественные новообразования самостоятельных (первичных) множественных локализаций	0,95
D06.9	Шейки матки неуточненной части	0,75
D24	Доброкачественное новообразование молочной железы	0,30
D48.5	Кожи	0,35
<i>Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм</i>		
D50.9	Железодифицитная анемия неуточненная	0,20
D58.0	Наследственный сфероцитоз	0,30
D64.9	Анемия неуточненная	0,50
D69.1	Качественные дефекты тромбоцитов	0,30
D72.8	Другие уточненные нарушения белых кровяных телец	0,30
D84.9	Иммунодефицит неуточненный	0,45
<i>Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ</i>		
E04.1	Нетоксический одноузловой зоб	0,20
E11.9	Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений	0,30

Продолжение таблицы А1

E16.9	Нарушение внутренней секреции поджелудочной железы неуточненное	0,25
E34.3	Низкорослость [карликовость], не классифицированная в других рубриках	0,25
E44.0	Умеренная белково-энергетическая недостаточность	0,25
E55.0	Рахит активный	0,40
E66.0	Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов	0,30
E89.0	Гипотирозидизм, возникший после медицинских процедур	0,20
Психические расстройства и расстройства поведения		
F10.0	Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя - острая интоксикация	0,60
F45.3	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	0,40
F51.3	Снохождение [сомнамбулизм]	0,20
F60.4	Истерическое расстройство личности	0,40
F70.0	Умственная отсталость легкой степени - с указанием на отсутствие и слабую выраженность нарушения поведения	0,15
F80.0	Специфическое расстройство речевой артикуляции	0,30
F98.0	Энурез неорганической природы	0,35
F99	Психическое расстройство без дополнительных уточнений	0,40
Болезни нервной системы		
G09	Последствия воспалительных болезней центральной нервной системы	0,60
G12.2	Болезнь двигательного нейрона	0,75
G31.2	Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем	0,80
G58.0	Межреберная невралгия	0,20
G70.0	Myasthenia gravis	0,70
G90.9	Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное	0,40
Болезни глаза и его придаточного аппарата		
H00.0	Гордеолум и другие глубокие воспаления век	0,30
H10.0	Слизисто-гнойный конъюнктивит	0,25
H20.0	Острый и подострый иридоциклит	0,40
H25.0	Начальная старческая катаракта	0,40
H35.0	Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения	0,45
H40.1	Первичная открытоугольная глаукома	0,60
H44.2	Дегенеративная миопия	0,50
H47.2	Атрофия зрительного нерва	0,70
H52.1	Миопия	0,15
H53.0	Амблиопия вследствие анопсии	0,15
H55	Нистагм и другие произвольные движения глаз	0,20
Болезни уха и сосцевидного отростка		
H65.0	Острый средний серозный отит	0,25
H83.3	Шумовые эффекты внутреннего уха	0,20
H90.3	Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя	0,60
Болезни системы кровообращения		
I01.0	Острый ревматический перикардит	0,70

Продолжение таблицы А1

I05.0	Митральный стеноз	0,60
I11.9	Гипертензивная [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности	0,50
I20.8	Другие формы стенокардии	0,70
I27.0	Первичная легочная гипертензия	0,60
I48	Фибрилляция и трепетание предсердий	0,75
I67.2	Церебральный атеросклероз	0,65
I70.2	Атеросклероз артерий конечностей	0,70
I83.9	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления	0,45
Болезни органов дыхания		
J06.9	Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная	0,10
J18.0	Бронхопневмония неуточненная	0,50
J20.9	Острый бронхит неуточненный	0,30
J31.2	Хронический фарингит	0,10
J45.8	Смешанная астма	0,50
J84.1	Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе	0,75
J85.1	Абсцесс легкого с пневмонией	0,90
J90	Плевральный выпот, не классифицированный в других рубриках	0,80
J98.0	Болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках	0,50
Болезни органов пищеварения		
K02.1	Кариес дентина	0,10
K29.9	Гастродуоденит неуточненный	0,15
K35.9	Острый аппендицит неуточненный	0,40
K52.9	Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный	0,35
K59.9	Функциональное нарушение кишечника неуточненное	0,35
K73.9	Хронический гепатит неуточненный	0,55
K86.1	Другие хронические панкреатиты	0,45
Болезни кожи и подкожной клетчатки		
L08.0	Пиодермия	0,30
L11.0	Приобретенный кератоз фолликулярный	0,20
L23.9	Аллергический контактный дерматит, причина не уточнена	0,35
L40.0	Псориаз обыкновенный	0,40
L50.0	Аллергическая крапивница	0,45
L57.0	Актинический (фотохимический) кератоз	0,35
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани		
M15.0	Первичный генерализованный (остео)артроз	0,50
M42.1	Остеохондроз позвоночника у взрослых	0,40
M86.6	Другой хронический остеомиелит	0,55
M95.9	Приобретенные деформации костно-мышечной системы неуточненные	0,35
Болезни мочеполовой системы		
N03.9	Хронический нефритический синдром -неуточненное изменение	0,65
N11.9	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный	0,70
N18.0	Терминальная стадия поражения почек	1,00
N20.0	Камни почки	0,20

Продолжение таблицы А1

N28.1	Киста почки приобретенная	0,35
N39.0	Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации	0,35
N40	Гиперплазия предстательной железы	0,25
N60.1	Диффузная кистозная мастопатия	0,30
N76.0	Острый вагинит	0,25
N86	Эрозия и эктропион шейки матки	0,30
<i>Беременность, роды и послеродовой период</i>		
O12.0	Вызванные беременностью отеки	0,55
O20.0	Угрожающий аборт	0,60
O60	Преждевременные роды	0,50
O80.0	Самопроизвольные роды в затылочном предлежании	0,15
O90.8	Другие осложнения послеродового периода, не классифицированные в других рубриках	0,70
O99.0	Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	0,45
<i>Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде</i>		
P01.9	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными состояниями, осложняющими беременность	0,70
P05.0	Маловесный для гестационного возраста плод	0,70
P11.1	Другие уточненные поражения мозга при родовой травме	0,80
P27.1	Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде	0,75
P39.1	Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного	0,40
P59.9	Неонатальная желтуха неуточненная	0,20
P70.1	Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом	0,50
P77	Некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного	1,00
P83.5	Врожденное гидроцеле	0,30
P91.8	Другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного	0,60
<i>Врожденные аномалии [пороки крови], деформации и хромосомные нарушения</i>		
Q03.9	Врожденная гидроцефалия неуточненная	0,65
Q10.5	Врожденные стеноз и стриктура слезного протока	0,40
Q28.8	Другие уточненные врожденные аномалии системы кровообращения	0,60
Q32.0	Врожденная трахеомалиция	0,80
Q36.9	Расщелина губы односторонняя	0,30
Q38.1	Анкилоглоссия	0,25
Q52.5	Сращение губ	0,40
Q62.8	Другие врожденные аномалии мочеточника	0,50
Q65.8	Другие врожденные деформации бедра	0,50
Q82.5	Врожденный неопухольный невус	0,10
Q90.9	Синдром Дауна неуточненный	0,50
<i>Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках</i>		
R01.1	Сердечный шум неуточненный	0,25
R10.4	Другие и неуточненные боли в области живота	0,35
R23.8	Другие и неуточненные кожные изменения	0,20

Окончание таблицы А1

R29.8	Другие и неуточненные симптомы и признаки, относящиеся к нервной и костно-мышечной системам	0,30
R32	Недержание мочи неуточненное	0,25
R45.8	Другие симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию	0,20
R47.8	Другие и неуточненные нарушения речи	0,25
R63.5	Аномальная прибавка массы тела	0,30
R73.0	Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе	0,10
R82.9	Другие и неуточненные отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи	0,30
R86.1	-анормальное содержание гормонов	0,35
R93.8	Отклонения от нормы, выявленные при получении диагностического изображения в ходе исследования других уточненных структур тела	0,20
R99	Другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти	1,00
<i>Внешние причины заболеваемости и смертности</i>		
T50.9	Другими и неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами	0,50
T51.0	Этанол	0,65
T78.4	Аллергия неуточненная	0,35

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б1 – Концентрации марганца и никеля в местах проживания детского населения территории наблюдения

IDN	Где живут	Возрастн. группа	Никель	Марганец
114139	Вагонка	Дети	2,82E-05	1,72E-04
114140	Вагонка	Дети	3,33E-05	1,99E-04
114141	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114143	Вагонка	Дети	2,23E-05	1,41E-04
114144	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114145	Вагонка	Дети	3,66E-05	2,17E-04
114147	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114148	Вагонка	Дети	2,56E-05	1,58E-04
114149	Вагонка	Дети	3,69E-05	2,18E-04
114150	Вагонка	Дети	2,37E-05	1,48E-04
114151	Вагонка	Дети	2,82E-05	1,72E-04
114152	Вагонка	Дети	2,56E-05	1,58E-04
114153	Вагонка	Дети	2,96E-05	1,79E-04
114154	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114155	Вагонка	Дети	1,99E-05	1,28E-04
114156	Вагонка	Дети	2,19E-05	1,39E-04
114157	Вагонка	Дети	3,14E-05	1,89E-04
114158	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114159	Вагонка	Дети	2,39E-05	1,49E-04
114160	Вагонка	Дети	1,99E-05	1,28E-04
114161	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04
114162	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114163	Вагонка	Дети	2,86E-05	1,74E-04
114164	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114166	Вагонка	Дети	2,03E-05	1,30E-04
114167	Вагонка	Дети	3,10E-05	1,87E-04
114168	Вагонка	Дети	2,15E-05	1,36E-04
114169	Вагонка	Дети	2,57E-05	1,59E-04
114170	Вагонка	Дети	1,85E-05	1,21E-04
114172	Вагонка	Дети	2,43E-05	1,51E-04
114173	Вагонка	Дети	2,43E-05	1,51E-04
114174	Вагонка	Дети	2,38E-05	1,49E-04
114175	Вагонка	Дети	2,37E-05	1,48E-04
114176	Вагонка	Дети	3,69E-05	2,18E-04
114177	ГГМ	Дети	1,84E-05	5,33E-05

Продолжение таблицы Б1

114178	Вагонка	Дети	2,45E-05	1,52E-04
114179	Вагонка	Дети	2,23E-05	1,41E-04
114180	Вагонка	Дети	2,85E-05	1,74E-04
114181	Вагонка	Дети	3,74E-05	2,20E-04
114182	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114183	Вагонка	Дети	1,83E-05	1,20E-04
114184	Вагонка	Дети	1,83E-05	1,20E-04
114185	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114186	Вагонка	Дети	3,69E-05	2,18E-04
114187	Вагонка	Дети	2,23E-05	1,41E-04
114188	Вагонка	Дети	1,93E-05	1,25E-04
114207	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114208	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114209	Вагонка	Дети	2,42E-05	1,51E-04
114211	Вагонка	Дети	2,57E-05	1,59E-04
114212	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114213	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114214	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114215	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114216	Вагонка	Дети	2,61E-05	1,61E-04
114217	Вагонка	Дети	2,57E-05	1,59E-04
114218	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114219	Вагонка	Дети	2,40E-05	1,50E-04
114220	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114221	Вагонка	Дети	2,37E-05	1,48E-04
114222	Вагонка	Дети	2,37E-05	1,48E-04
114223	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04
114224	Вагонка	Дети	1,85E-05	1,21E-04
114225	Вагонка	Дети	2,11E-05	1,51E-04
114226	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114227	Вагонка	Дети	2,59E-05	1,60E-04
114228	Вагонка	Дети	2,57E-05	1,59E-04
114229	Вагонка	Дети	1,88E-05	1,36E-04
114230	Вагонка	Дети	3,07E-05	1,85E-04
114231	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04
114232	Вагонка	Дети	2,56E-05	1,58E-04
114233	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114234	Вагонка	Дети	2,56E-05	1,58E-04
114235	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114236	Вагонка	Дети	2,55E-05	1,58E-04
114237	Вагонка	Дети	2,63E-05	1,62E-04
114238	Вагонка	Дети	3,24E-05	1,94E-04
114239	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04

Продолжение таблицы Б1

114240	Вагонка	Дети	2,57E-05	1,59E-04
114241	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114242	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114243	Вагонка	Дети	2,85E-05	1,74E-04
114244	Вагонка	Дети	2,82E-05	1,72E-04
114245	Вагонка	Дети	2,82E-05	1,72E-04
114246	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114247	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114248	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04
114249	Вагонка	Дети	2,64E-05	1,62E-04
114250	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04
114251	Вагонка	Дети	2,53E-05	1,56E-04
114252	Вагонка	Дети	2,63E-05	1,62E-04
114253	Вагонка	Дети	2,57E-05	1,59E-04
114299	ГГМ	Дети	1,86E-05	6,02E-05
114300	ГГМ	Дети	2,04E-05	5,83E-05
114317	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,51E-05
115289	ГГМ	Дети	1,72E-05	5,91E-05
115290	ГГМ	Дети	1,96E-05	5,48E-05
115291	ГГМ	Дети	1,80E-05	5,30E-05
115292	ГГМ	Дети	1,84E-05	5,43E-05
115293	ГГМ	Дети	1,72E-05	5,16E-05
115294	ГГМ	Дети	1,90E-05	5,43E-05
115295	ГГМ	Дети	1,74E-05	5,19E-05
115296	ГГМ	Дети	1,84E-05	5,33E-05
115297	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,31E-05
115299	ГГМ	Дети	2,00E-05	5,55E-05
115300	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,49E-05
115301	Техпоселок	Дети	4,93E-05	2,14E-05
115302	ГГМ	Дети	1,83E-05	5,29E-05
115303	ГГМ	Дети	1,96E-05	5,66E-05
115305	ГГМ	Дети	1,74E-05	5,19E-05
115306	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,55E-05
115307	ГГМ	Дети	1,90E-05	5,43E-05
115308	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,26E-05
115309	ГГМ	Дети	1,92E-05	5,66E-05
115310	ГГМ	Дети	1,88E-05	5,43E-05
115311	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,55E-05
115312	ГГМ	Дети	2,00E-05	5,66E-05
115313	ГГМ	Дети	1,98E-05	5,43E-05
115314	ГГМ	Дети	2,00E-05	5,54E-05
115315	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115316	ГГМ	Дети	1,80E-05	5,30E-05

Продолжение таблицы Б1

115317	ГГМ	Дети	1,82E-05	5,31E-05
115318	ГГМ	Дети	1,92E-05	5,37E-05
115319	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,26E-05
115320	ГГМ	Дети	1,84E-05	5,33E-05
115321	ГГМ	Дети	1,88E-05	5,43E-05
115322	ГГМ	Дети	1,74E-05	5,19E-05
115323	ГГМ	Дети	1,53E-05	4,89E-05
115324	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,48E-05
115325	ГГМ	Дети	1,98E-05	5,45E-05
115326	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,31E-05
115327	ГГМ	Дети	2,03E-05	5,73E-05
115329	ГГМ	Дети	1,75E-05	5,22E-05
115330	ГГМ	Дети	2,03E-05	5,74E-05
115331	ГГМ	Дети	2,00E-05	5,54E-05
115332	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115333	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115335	ГГМ	Дети	1,75E-05	5,20E-05
115363	ГГМ	Дети	2,03E-05	5,76E-05
115364	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,51E-05
115365	ГГМ	Дети	1,98E-05	5,45E-05
115366	ГГМ	Дети	1,82E-05	5,31E-05
115367	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115368	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115369	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,52E-05
115370	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,31E-05
115371	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,26E-05
115372	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115373	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115374	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,26E-05
115375	ГГМ	Дети	1,83E-05	5,29E-05
115376	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,30E-05
115377	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,26E-05
115378	ГГМ	Дети	1,80E-05	5,30E-05
115379	ГГМ	Дети	1,74E-05	5,19E-05
115380	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,52E-05
115381	ГГМ	Дети	1,72E-05	5,16E-05
115382	ГГМ	Дети	1,87E-05	5,32E-05
115384	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,30E-05
115385	ГГМ	Дети	2,02E-05	5,66E-05
115386	ГГМ	Дети	2,02E-05	5,66E-05
115387	ГГМ	Дети	2,02E-05	5,66E-05
115388	ГГМ	Дети	2,02E-05	5,66E-05
115389	ГГМ	Дети	2,00E-05	5,55E-05

Продолжение таблицы Б1

115390	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,30E-05
115391	ГГМ	Дети	1,96E-05	5,42E-05
115392	ГГМ	Дети	1,79E-05	5,31E-05
115394	ГГМ	Дети	1,81E-05	5,25E-05
115395	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,49E-05
115396	ГГМ	Дети	1,94E-05	5,44E-05
115397	ГГМ	Дети	1,93E-05	5,65E-05
115398	ГГМ	Дети	2,00E-05	5,54E-05
115399	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,52E-05
115400	ГГМ	Дети	1,99E-05	5,52E-05
115401	ГГМ	Дети	2,04E-05	5,83E-05
115402	ГГМ	Дети	2,05E-05	5,85E-05
115403	ГГМ	Дети	1,96E-05	5,42E-05
115404	ГГМ	Дети	1,98E-05	5,45E-05
115405	ГГМ	Дети	2,04E-05	5,79E-05
115406	ГГМ	Дети	1,84E-05	5,33E-05
115408	ГГМ	Дети	1,92E-05	5,37E-05
115409	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,26E-05
115410	ГГМ	Дети	1,92E-05	5,37E-05
115411	ГГМ	Дети	1,88E-05	5,36E-05
115412	ГГМ	Дети	1,88E-05	5,36E-05
115413	ГГМ	Дети	1,85E-05	5,26E-05
115440	Техпоселок	Дети	4,49E-05	6,01E-05
115441	Техпоселок	Дети	3,81E-05	1,13E-04
115442	Техпоселок	Дети	4,37E-05	7,46E-05
115443	Техпоселок	Дети	4,10E-05	1,01E-04
115444	Техпоселок	Дети	3,93E-05	1,02E-04
115445	Техпоселок	Дети	3,96E-05	8,19E-05
115446	Техпоселок	Дети	4,15E-05	8,28E-05
115447	Техпоселок	Дети	4,41E-05	8,53E-05
115449	Техпоселок	Дети	3,80E-05	1,44E-04
115450	Техпоселок	Дети	3,86E-05	1,21E-04
115452	Техпоселок	Дети	4,41E-05	8,53E-05
115453	Техпоселок	Дети	3,63E-05	5,90E-05
115454	Техпоселок	Дети	4,49E-05	7,05E-05
115455	Техпоселок	Дети	4,49E-05	7,05E-05
115456	Техпоселок	Дети	4,49E-05	6,01E-05
115457	Техпоселок	Дети	4,49E-05	5,53E-05
115458	Техпоселок	Дети	4,04E-05	4,56E-05
115459	Техпоселок	Дети	3,58E-05	1,17E-04
115461	Техпоселок	Дети	4,15E-05	8,28E-05
115462	Техпоселок	Дети	3,50E-05	1,49E-04
115463	Техпоселок	Дети	3,80E-05	1,44E-04

Продолжение таблицы Б1

115465	Техпоселок	Дети	4,44E-05	4,37E-05
115466	Техпоселок	Дети	4,06E-05	2,35E-05
115467	Техпоселок	Дети	3,87E-05	1,52E-04
115468	Техпоселок	Дети	3,97E-05	1,72E-04
115469	Техпоселок	Дети	3,50E-05	1,39E-04
115470	Техпоселок	Дети	6,11E-05	1,43E-05
115471	Техпоселок	Дети	4,41E-05	8,53E-05
115472	Техпоселок	Дети	3,90E-05	1,75E-04
115473	Техпоселок	Дети	4,49E-05	6,01E-05
115474	Техпоселок	Дети	3,81E-05	1,13E-04
115475	Техпоселок	Дети	4,10E-05	1,01E-04
115476	Техпоселок	Дети	3,85E-05	4,51E-05
115477	Техпоселок	Дети	3,85E-05	4,51E-05
115478	Техпоселок	Дети	4,49E-05	7,05E-05
115479	Техпоселок	Дети	3,93E-05	1,02E-04
115480	Техпоселок	Дети	4,47E-05	7,80E-05
115481	Техпоселок	Дети	4,04E-05	4,56E-05
115482	Техпоселок	Дети	4,47E-05	7,80E-05
115483	Техпоселок	Дети	3,86E-05	5,49E-05
115484	Техпоселок	Дети	4,47E-05	7,80E-05
115485	Техпоселок	Дети	3,55E-05	2,38E-05
115486	Техпоселок	Дети	5,50E-05	1,95E-05
115487	Техпоселок	Дети	3,50E-05	1,49E-04
115488	Техпоселок	Дети	3,90E-05	1,75E-04
115489	Техпоселок	Дети	3,58E-05	1,17E-04
115490	Техпоселок	Дети	4,37E-05	7,46E-05
115491	Техпоселок	Дети	3,50E-05	1,39E-04
115506	Техпоселок	Дети	3,55E-05	2,38E-05
115507	Техпоселок	Дети	4,18E-05	6,13E-05
115508	Техпоселок	Дети	3,23E-05	2,99E-05
115509	Техпоселок	Дети	3,65E-05	1,32E-04
115510	Техпоселок	Дети	3,42E-05	2,38E-05
115511	Техпоселок	Дети	7,25E-05	1,66E-05
115512	Техпоселок	Дети	3,76E-05	3,14E-05
115513	Техпоселок	Дети	3,55E-05	2,38E-05
115514	Техпоселок	Дети	3,50E-05	1,49E-04
115515	Техпоселок	Дети	3,23E-05	2,99E-05
115516	Техпоселок	Дети	3,65E-05	1,32E-04
115517	Техпоселок	Дети	4,10E-05	3,30E-05
115518	Техпоселок	Дети	3,76E-05	2,78E-05
115519	Техпоселок	Дети	6,83E-05	1,58E-05
115520	Техпоселок	Дети	4,81E-05	3,19E-05
115521	Техпоселок	Дети	5,14E-05	2,64E-05

Окончание таблицы Б1

115522	Техпоселок	Дети	3,54E-05	2,36E-05
115523	Техпоселок	Дети	4,24E-05	2,08E-05
115524	Техпоселок	Дети	3,86E-05	1,75E-04
115525	Техпоселок	Дети	3,22E-05	2,73E-05
115526	Техпоселок	Дети	4,97E-05	1,96E-05
115527	Техпоселок	Дети	4,79E-05	2,82E-05
115528	Техпоселок	Дети	4,66E-05	2,04E-05
115529	Техпоселок	Дети	4,97E-05	1,79E-05
115530	Техпоселок	Дети	4,97E-05	1,79E-05
115531	Техпоселок	Дети	6,15E-05	1,44E-05
115532	Техпоселок	Дети	4,18E-05	4,13E-05
115533	Техпоселок	Дети	4,41E-05	2,30E-05
115534	Техпоселок	Дети	3,37E-05	3,27E-05
115535	Техпоселок	Дети	3,77E-05	1,23E-04
115536	Техпоселок	Дети	5,15E-05	1,98E-05
115539	Техпоселок	Дети	4,80E-05	1,91E-05
115540	Техпоселок	Дети	3,76E-05	3,14E-05
115541	Техпоселок	Дети	3,99E-05	1,10E-04
115542	Техпоселок	Дети	4,51E-05	3,49E-05
115543	Техпоселок	Дети	3,76E-05	3,14E-05
115544	Техпоселок	Дети	4,51E-05	3,49E-05
115545	Техпоселок	Дети	4,18E-05	4,13E-05
115546	Техпоселок	Дети	2,98E-05	4,35E-05
115548	Техпоселок	Дети	4,41E-05	2,30E-05
115549	Техпоселок	Дети	6,02E-05	1,41E-05
115550	Техпоселок	Дети	4,50E-05	2,10E-05
115551	Техпоселок	Дети	4,89E-05	2,19E-05
115552	Техпоселок	Дети	4,48E-05	2,32E-05
115553	Техпоселок	Дети	3,85E-05	3,17E-05
115554	Техпоселок	Дети	3,74E-05	9,63E-05
115555	Техпоселок	Дети	4,47E-05	5,17E-05
115556	Техпоселок	Дети	4,10E-05	3,30E-05

Таблица Б2 - Концентрации марганца и никеля в местах проживания детского населения территории сравнения

IDN	Где живут	Возрастн. группа	Никель	Марганец
109278	Центр	Дети	1,94E-05	9,01E-05
114286	Центр	Дети	1,93E-05	7,71E-05
114287	Центр	Дети	2,08E-05	1,28E-04
114288	Центр	Дети	2,01E-05	1,01E-04
114289	Центр	Дети	2,06E-05	1,13E-04
114290	Центр	Дети	2,04E-05	1,05E-04
114291	Центр	Дети	2,06E-05	1,23E-04
114292	Центр	Дети	2,16E-05	1,00E-04
114293	Центр	Дети	2,09E-05	1,28E-04
114294	Центр	Дети	2,13E-05	1,12E-04
114295	Центр	Дети	1,98E-05	1,28E-04
114296	Центр	Дети	2,09E-05	1,27E-04
114297	Центр	Дети	2,02E-05	1,06E-04
114298	Центр	Дети	2,10E-05	1,42E-04
114301	Центр	Дети	2,17E-05	1,03E-04
114302	Центр	Дети	2,17E-05	1,01E-04
114303	Центр	Дети	2,03E-05	9,88E-05
114304	Центр	Дети	2,06E-05	1,30E-04
114305	Центр	Дети	2,10E-05	1,35E-04
114306	Центр	Дети	1,98E-05	8,81E-05
114307	Центр	Дети	2,00E-05	9,63E-05
114308	Центр	Дети	1,92E-05	6,50E-05
114309	Центр	Дети	2,15E-05	1,48E-04
114310	Центр	Дети	2,05E-05	8,93E-05
114311	Центр	Дети	2,11E-05	9,49E-05
114312	Центр	Дети	2,08E-05	1,30E-04
114313	Центр	Дети	2,08E-05	1,30E-04
114314	Центр	Дети	2,04E-05	1,13E-04
114315	Центр	Дети	2,10E-05	9,52E-05
114316	Центр	Дети	2,04E-05	1,06E-04
114319	Центр	Дети	1,83E-05	6,98E-05
114320	Центр	Дети	2,03E-05	1,08E-04
114321	Центр	Дети	2,08E-05	9,29E-05
114322	Центр	Дети	2,05E-05	1,19E-04
114323	Центр	Дети	2,04E-05	6,15E-05
114324	Центр	Дети	2,25E-05	1,08E-04
114325	Центр	Дети	2,07E-05	1,37E-04
114326	Центр	Дети	1,98E-05	8,43E-05
114327	Центр	Дети	1,98E-05	8,43E-05
114328	Центр	Дети	2,08E-05	1,24E-04
114329	Центр	Дети	1,86E-05	6,41E-05

Продолжение таблицы Б2

114330	Центр	Дети	1,98E-05	8,81E-05
114331	Центр	Дети	1,83E-05	1,33E-04
114332	Центр	Дети	2,01E-05	1,01E-04
114333	Центр	Дети	2,04E-05	1,06E-04
114334	Центр	Дети	2,03E-05	1,08E-04
114335	Центр	Дети	2,04E-05	8,84E-05
114336	Центр	Дети	2,07E-05	1,19E-04
114357	Центр	Дети	2,34E-05	1,13E-04
114358	Центр	Дети	2,30E-05	1,13E-04
114359	Центр	Дети	2,17E-05	1,07E-04
114360	Центр	Дети	2,32E-05	1,09E-04
114361	Центр	Дети	2,64E-05	1,10E-04
114362	Центр	Дети	2,08E-05	1,00E-04
114363	Центр	Дети	2,30E-05	1,11E-04
114364	Центр	Дети	1,91E-05	8,69E-05
114365	Центр	Дети	2,22E-05	1,09E-04
114366	Центр	Дети	2,18E-05	1,10E-04
114367	Центр	Дети	2,09E-05	1,04E-04
114368	Центр	Дети	2,23E-05	1,09E-04
114369	Центр	Дети	2,06E-05	1,01E-04
114370	Центр	Дети	2,45E-05	1,16E-04
114371	Центр	Дети	2,10E-05	1,03E-04
114372	Центр	Дети	2,70E-05	1,09E-04
114373	Центр	Дети	2,61E-05	1,13E-04
114374	Центр	Дети	2,48E-05	1,15E-04
114375	Центр	Дети	2,53E-05	1,14E-04
114376	Центр	Дети	2,10E-05	1,01E-04
114377	Центр	Дети	2,46E-05	1,16E-04
114378	Центр	Дети	2,06E-05	9,86E-05
114379	Центр	Дети	2,23E-05	1,07E-04
114380	Центр	Дети	2,19E-05	1,09E-04
114381	Центр	Дети	2,19E-05	1,11E-04
114383	Центр	Дети	1,97E-05	9,37E-05
114384	Центр	Дети	1,97E-05	9,37E-05
114385	Центр	Дети	2,46E-05	1,15E-04
114386	Центр	Дети	2,15E-05	1,06E-04
114387	Центр	Дети	2,35E-05	1,12E-04
114388	Центр	Дети	2,30E-05	1,13E-04
114389	Центр	Дети	2,16E-05	1,05E-04
114390	Центр	Дети	2,38E-05	1,12E-04
114391	Центр	Дети	2,47E-05	1,16E-04
114392	Центр	Дети	2,41E-05	1,15E-04
114393	Центр	Дети	2,28E-05	1,11E-04

Окончание таблицы Б2

114394	Центр	Дети	2,53E-05	1,14E-04
114395	Центр	Дети	2,35E-05	1,30E-04
114396	Центр	Дети	2,29E-05	1,11E-04
114397	Центр	Дети	2,57E-05	1,14E-04
114398	Центр	Дети	2,37E-05	1,14E-04
114399	Центр	Дети	2,27E-05	1,09E-04
114400	Центр	Дети	2,64E-05	1,10E-04
114401	Центр	Дети	2,56E-05	1,14E-04
114402	Центр	Дети	2,46E-05	1,15E-04
114403	Центр	Дети	2,18E-05	1,05E-04
114404	Центр	Дети	2,29E-05	1,11E-04
114405	Центр	Дети	2,35E-05	1,12E-04
115304	Центр	Дети	1,76E-05	6,92E-05
115328	Центр	Дети	6,69E-06	1,25E-04
115383	Центр	Дети	1,74E-05	6,68E-05
115407	Центр	Дети	2,46E-05	1,15E-04
115537	Центр	Дети	2,38E-05	1,28E-04
115538	Центр	Дети	2,50E-05	1,15E-04
115547	Центр	Дети	2,63E-05	1,12E-04

ПРИЛОЖЕНИЕ В

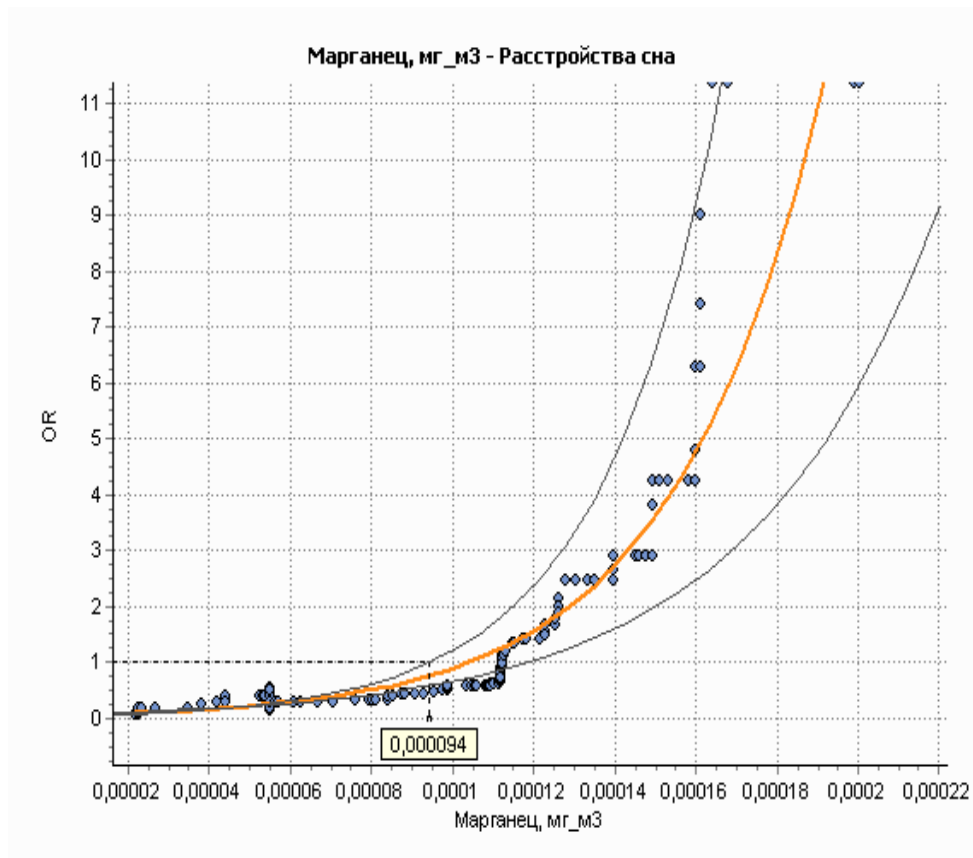


Рисунок В1– Модель зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – возникновение расстройств сна»

Таблица В1 - Параметры модели зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – возникновение расстройств сна»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Марганец, мг_м3	Расстройства сна	-2,883	27772,54	515	0	1
<i>Ниже</i>	Марганец, мг_м3	Расстройства сна					

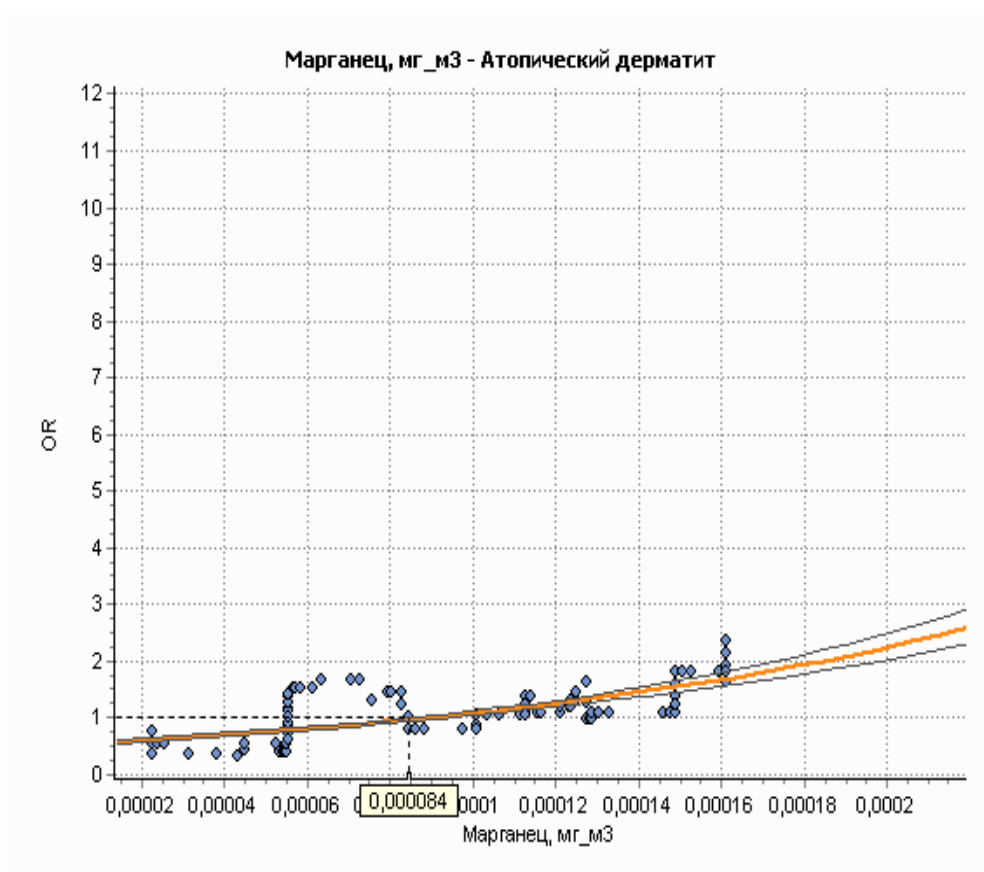


Рисунок В2– Модель зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – развитие атопического дерматита»

Таблица В2 - Параметры модели зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – развитие атопического дерматита»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Марганец, мг_м3	Атопический дерматит	-0,647	7278,457	463,473	0	1
<i>Ниже</i>	Марганец, мг_м3	Атопический дерматит					

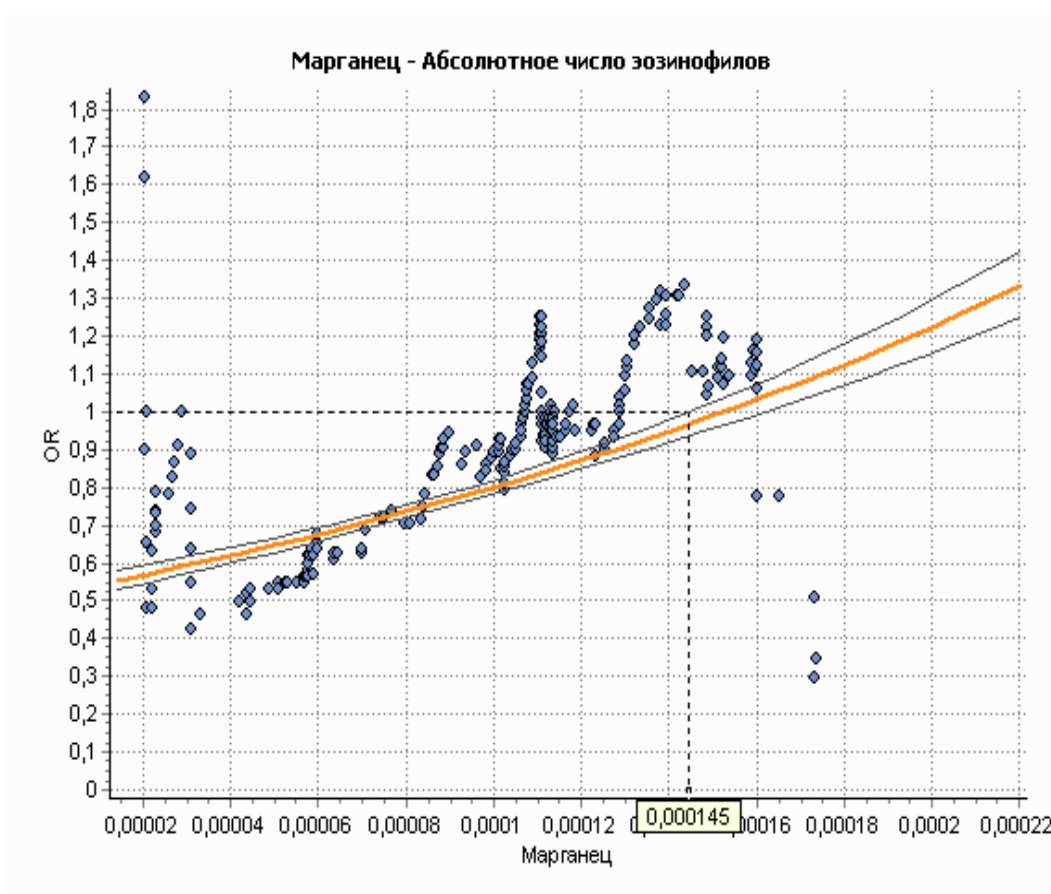


Рисунок В3– Модель зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – повышение абсолютного числа эозинофилов»

Таблица В3 - Параметры модели зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – повышение абсолютного числа эозинофилов»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Марганец	Абсолютное число эозинофилов	-0,649	4256,503	461,932	0	1
<i>Ниже</i>	Марганец	Абсолютное число эозинофилов	1,153	-6823,99	530,441	0	0,998

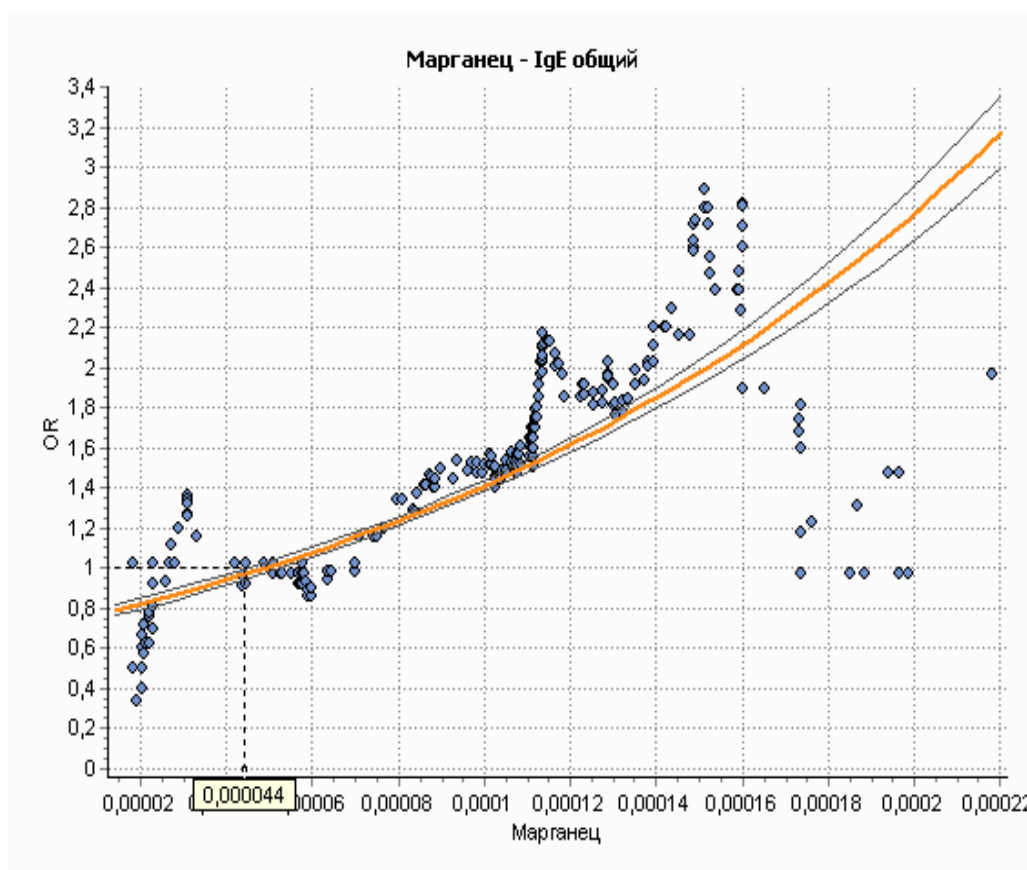


Рисунок В4– Модель зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – повышение уровня IgE общего»

Таблица В4 - Параметры модели зависимости «концентрация марганца в атмосферном воздухе – повышение уровня IgE общего»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Марганец	IgE общий	-0,325	6726,591	531,007	0	0,992
<i>Ниже</i>	Марганец	IgE общий					

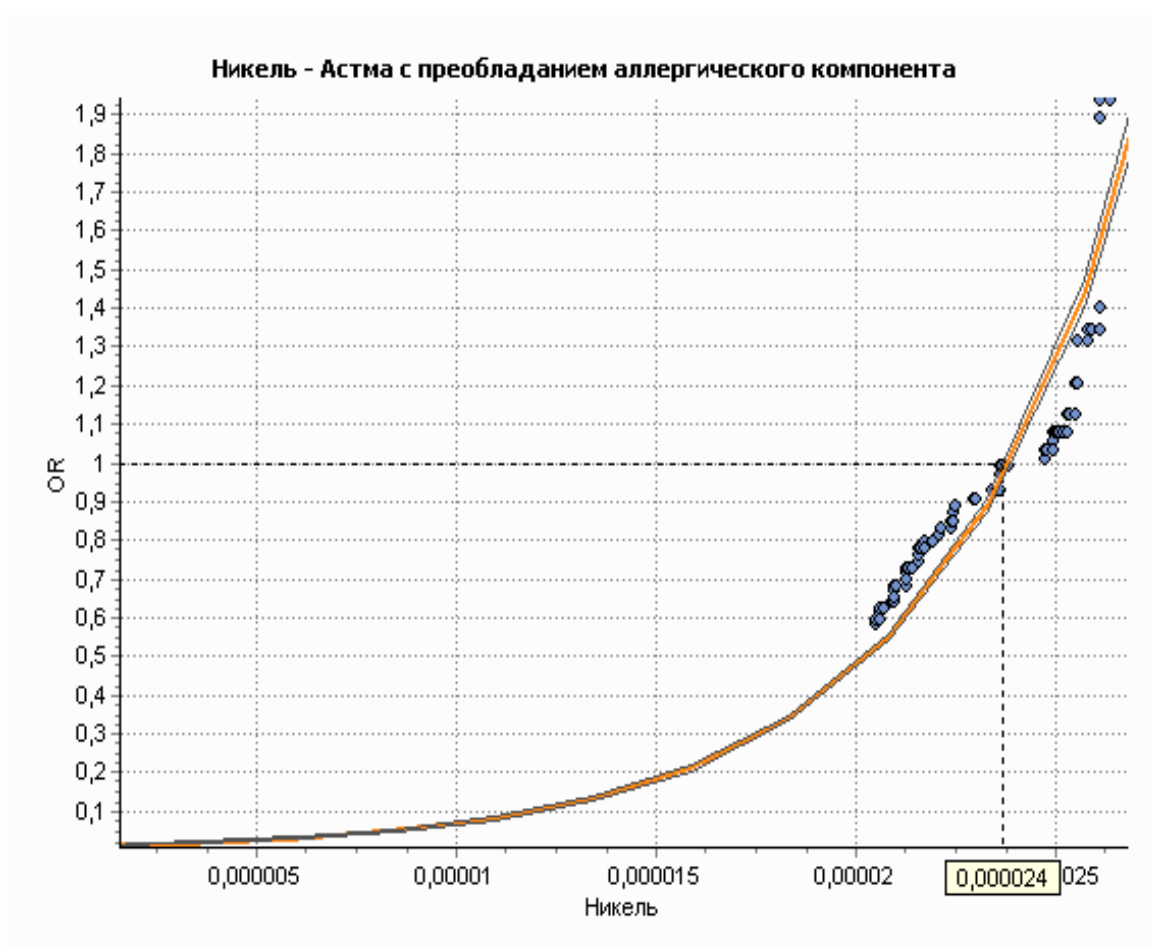


Рисунок В5 – Модель зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – развитие астмы с преобладанием аллергического компонента»

Таблица В5 - Параметры модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – развитие астмы с преобладанием аллергического компонента»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Никель, мг/м ³	Астма с преобладанием аллергического компонента	-4,649	194734,4	153,822	0	1
<i>Ниже</i>	Никель, мг/м ³	Астма с преобладанием аллергического компонента					

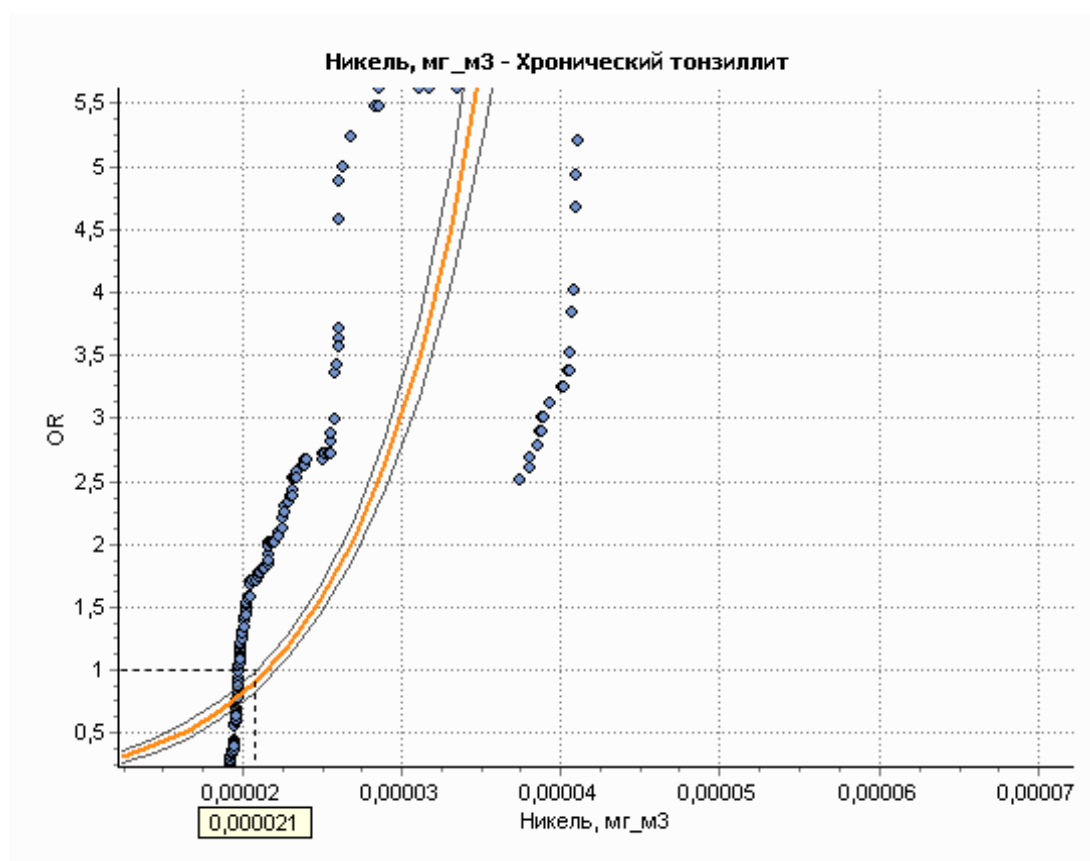


Рисунок В6– Модель зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – развитие хронического тонзиллита»

Таблица В6 - Параметры модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – развитие хронического тонзиллита»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Никель, мг/м ³	Хронический тонзиллит	-2,794	129750,5	458,27	0	1
<i>Ниже</i>	Никель, мг/м ³	Хронический тонзиллит					

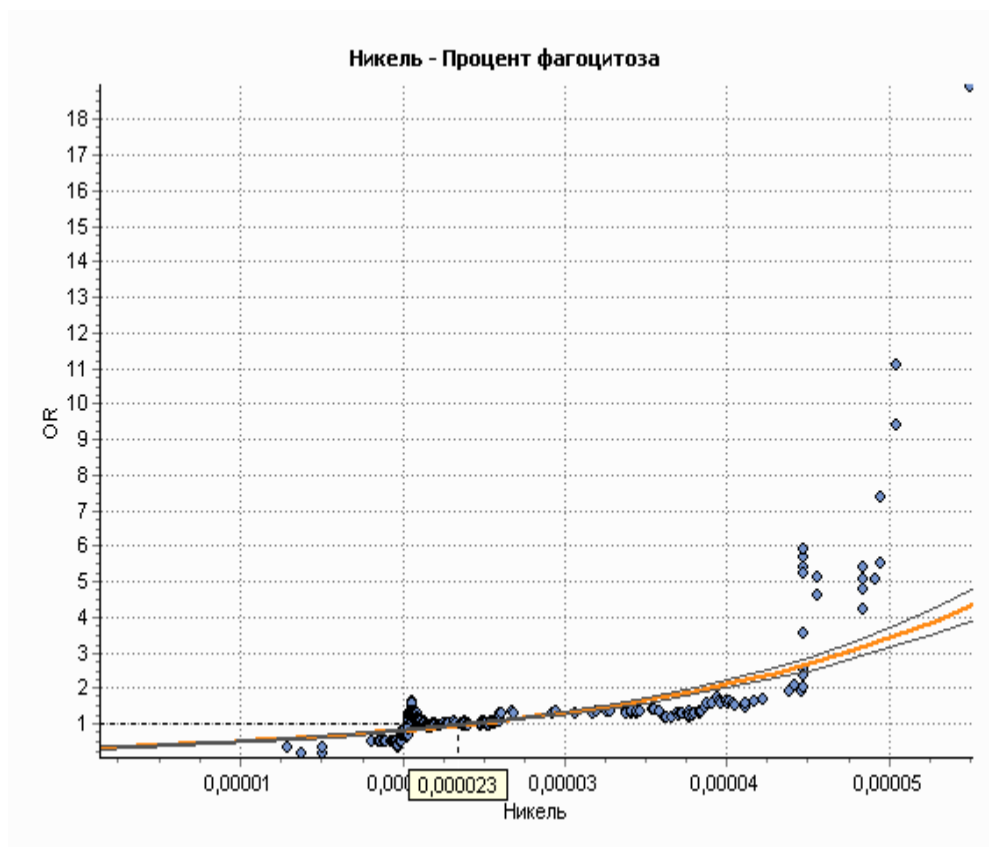


Рисунок В7– Модель зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – повышение процента фагоцитоза»

Таблица В7 - Параметры модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – повышение процента фагоцитоза»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Никель, мг/м ³	Процент фагоцитоза	-1,141	47374,81	528,915	0	0,99
<i>Ниже</i>	Никель, мг/м ³	Процент фагоцитоза	-0,472	-6512,05	375,888	0	1

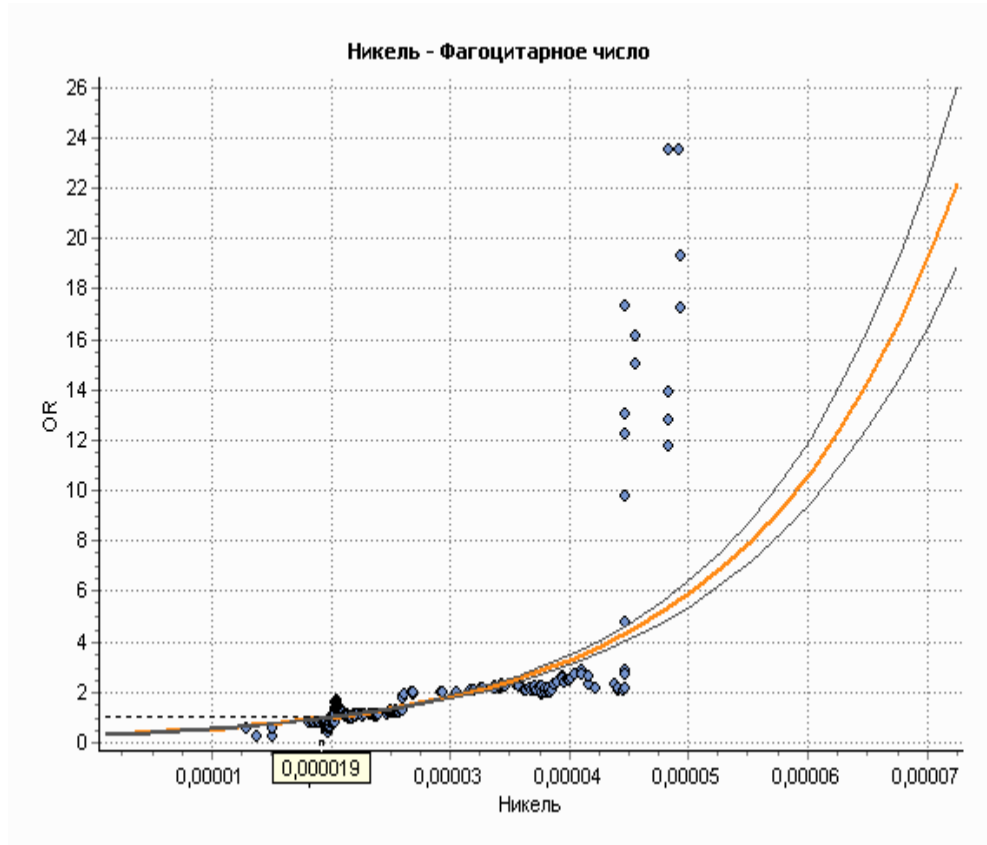


Рисунок В8– Модель зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – повышение фагоцитарного числа»

Таблица В8 - Параметры модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – повышение фагоцитарного числа»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Никель, мг/м ³	Фагоцитарное число	-1,17	58852,46	525,832	0	1
<i>Ниже</i>	Никель, мг/м ³	Фагоцитарное число	0,108	-18345,6	507,84	0	0,992

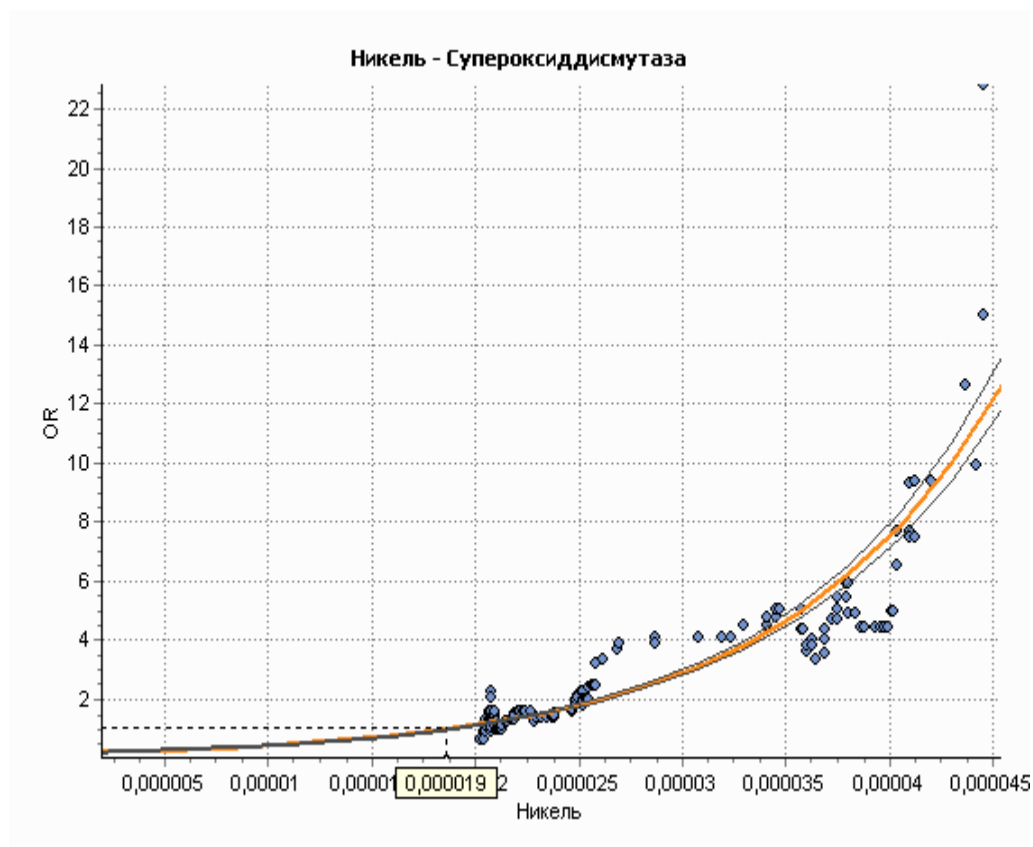


Рисунок В9– Модель зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – понижение содержания в крови супероксиддисмутазы»

Таблица В9 - Параметры модели зависимости «концентрация никеля в атмосферном воздухе – понижение содержания в крови супероксиддисмутазы»

	<i>Показатель</i>	<i>Показатель</i>	<i>a0</i>	<i>a1</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>R2</i>
<i>Выше</i>	Никель, мг/м ³	Супероксиддисмутаза	-1,547	44767,21	475,792	0	1
<i>Ниже</i>	Никель, мг/м ³	Супероксиддисмутаза	-1,822	95969,99	448,684	0	1

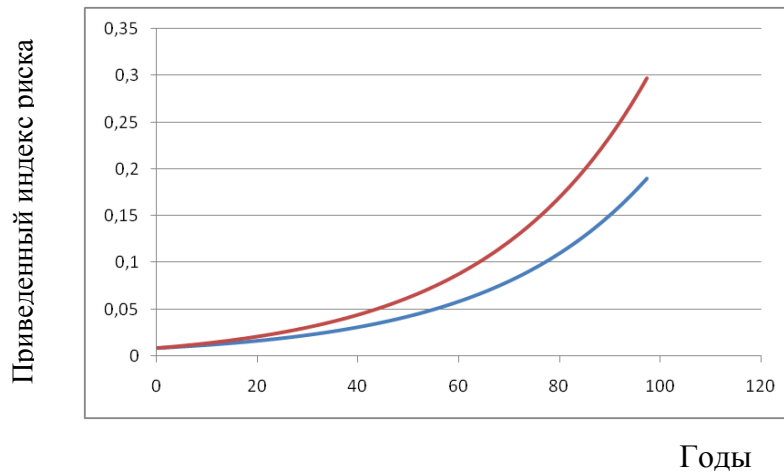
ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г1 – Результаты моделирования эволюции риска

t	Марганец – нарушения функций иммунной системы				Никель – нарушения функций органов дыхания			
	Фон	Воздействие	Дополнительный риск	Приведенный риск	Фон	Воздействие	Дополнительный риск	Приведенный риск
0	0,014177	0,014177	0	0	0,0089	0,0089	0	0
1	0,014499	0,01476	2,62E-04	2,66E-04	0,009184	0,009353	0,000168555	0,00017
2	0,014827	0,015357	5,30E-04	5,38E-04	0,009478	0,00982	0,000342497	0,000346
3	0,015164	0,015967	8,04E-04	8,16E-04	0,009781	0,010303	0,000521998	0,000527
4	0,015508	0,016591	1,08E-03	1,10E-03	0,010093	0,010801	0,000707235	0,000714
5	0,015859	0,01723	1,37E-03	1,39E-03	0,010416	0,011314	0,000898393	0,000908
6	0,016219	0,017882	1,66E-03	1,69E-03	0,010749	0,011845	0,00109566	0,001108
7	0,016587	0,01855	1,96E-03	2,00E-03	0,011092	0,012392	0,001299231	0,001314
8	0,016963	0,019232	2,27E-03	2,31E-03	0,011447	0,012956	0,001509308	0,001527
9	0,017348	0,01993	2,58E-03	2,63E-03	0,011813	0,013539	0,001726098	0,001747
10	0,017742	0,020644	2,90E-03	2,96E-03	0,01219	0,01414	0,001949818	0,001974
11	0,018144	0,021375	3,23E-03	3,29E-03	0,01258	0,014761	0,002180686	0,002208
12	0,018556	0,022121	3,57E-03	3,63E-03	0,012982	0,015401	0,002418934	0,002451
13	0,018976	0,022885	3,91E-03	3,98E-03	0,013397	0,016062	0,002664795	0,002701
14	0,019407	0,023666	4,26E-03	4,34E-03	0,013825	0,016743	0,002918514	0,002959
15	0,019847	0,024465	4,62E-03	4,71E-03	0,014267	0,017447	0,003180341	0,003226
16	0,020297	0,025281	4,98E-03	5,09E-03	0,014723	0,018173	0,003450536	0,003502
17	0,020758	0,026117	5,36E-03	5,47E-03	0,015193	0,018923	0,003729366	0,003787
18	0,021228	0,026971	5,74E-03	5,87E-03	0,015679	0,019696	0,004017107	0,004081
19	0,02171	0,027845	6,13E-03	6,27E-03	0,01618	0,020494	0,004314044	0,004385
20	0,022202	0,028738	6,54E-03	6,68E-03	0,016697	0,021317	0,004620471	0,004699
21	0,022706	0,029652	6,95E-03	7,11E-03	0,017231	0,022167	0,00493669	0,005023
22	0,023221	0,030586	7,37E-03	7,54E-03	0,017781	0,023044	0,005263016	0,005358
23	0,023748	0,031542	7,79E-03	7,98E-03	0,018349	0,023949	0,005599771	0,005704
24	0,024286	0,032519	8,23E-03	8,44E-03	0,018936	0,024883	0,005947288	0,006062
25	0,024837	0,033519	8,68E-03	8,90E-03	0,019541	0,025847	0,006305911	0,006432
26	0,025401	0,034541	9,14E-03	9,38E-03	0,020166	0,026842	0,006675995	0,006813
27	0,025977	0,035586	9,61E-03	9,87E-03	0,02081	0,027868	0,007057907	0,007208
28	0,026566	0,036655	1,01E-02	1,04E-02	0,021475	0,028927	0,007452024	0,007616
29	0,027169	0,037748	1,06E-02	1,09E-02	0,022161	0,03002	0,007858737	0,008037
30	0,027785	0,038866	1,11E-02	1,14E-02	0,02287	0,031148	0,008278448	0,008472
31	0,028415	0,04001	1,16E-02	1,19E-02	0,023601	0,032312	0,008711572	0,008922

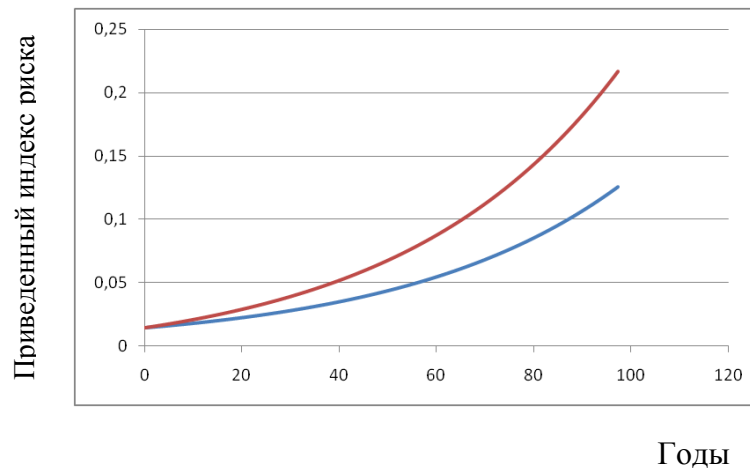
Окончание таблицы Г1

32	0,02906	0,041179	1,21E-02	1,25E-02	0,024355	0,033513	0,009158539	0,009387
33	0,029719	0,042375	1,27E-02	1,30E-02	0,025133	0,034753	0,00961979	0,009868
34	0,030393	0,043598	1,32E-02	1,36E-02	0,025936	0,036032	0,010095781	0,010365
35	0,031082	0,044849	1,38E-02	1,42E-02	0,026765	0,037352	0,010586985	0,010878
36	0,031787	0,046128	1,43E-02	1,48E-02	0,027621	0,038715	0,011093888	0,011409
37	0,032508	0,047436	1,49E-02	1,54E-02	0,028503	0,04012	0,01161699	0,011958
38	0,033246	0,048774	1,55E-02	1,61E-02	0,029414	0,041571	0,01215681	0,012525
39	0,034	0,050142	1,61E-02	1,67E-02	0,029492	0,041694	0,012202566	0,012573
40	0,034771	0,051542	1,68E-02	1,74E-02	0,029569	0,041817	0,012248443	0,012622
41	0,03556	0,052973	1,74E-02	1,81E-02	0,029647	0,041941	0,012294439	0,01267
42	0,036366	0,054436	1,81E-02	1,88E-02	0,030354	0,043068	0,012713882	0,013112
43	0,037191	0,055933	1,87E-02	1,95E-02	0,031324	0,044613	0,013288757	0,013718
44	0,038035	0,057463	1,94E-02	2,02E-02	0,032326	0,046208	0,013882005	0,014346
45	0,038897	0,059029	2,01E-02	2,09E-02	0,033359	0,047853	0,014494212	0,014994
46	0,03978	0,060629	2,08E-02	2,17E-02	0,034425	0,049551	0,015125985	0,015665
47	0,040682	0,062266	2,16E-02	2,25E-02	0,035525	0,051303	0,015777948	0,016359
48	0,041605	0,063941	2,23E-02	2,33E-02	0,03666	0,053111	0,016450747	0,017077
49	0,042548	0,065653	2,31E-02	2,41E-02	0,037832	0,054977	0,017145048	0,017819
50	0,043514	0,067404	2,39E-02	2,50E-02	0,039041	0,056903	0,017861538	0,018587
51	0,044501	0,069195	2,47E-02	2,58E-02	0,040289	0,05889	0,018600926	0,019382
52	0,04551	0,071026	2,55E-02	2,67E-02	0,041576	0,06094	0,019363944	0,020204
53	0,046542	0,072899	2,64E-02	2,76E-02	0,042905	0,063056	0,020151347	0,021055
54	0,047598	0,074814	2,72E-02	2,86E-02	0,044276	0,06524	0,020963915	0,021935
55	0,048678	0,076773	2,81E-02	2,95E-02	0,045691	0,067494	0,021802451	0,022846
56	0,049782	0,078776	2,90E-02	3,05E-02	0,047151	0,069819	0,022667786	0,023789
57	0,050911	0,080825	2,99E-02	3,15E-02	0,048658	0,072219	0,023560776	0,024766
58	0,052066	0,08292	3,09E-02	3,25E-02	0,050213	0,074696	0,024482305	0,025777
59	0,053247	0,085063	3,18E-02	3,36E-02	0,051818	0,077251	0,025433285	0,026823
60	0,054454	0,087254	3,28E-02	3,47E-02	0,053474	0,079889	0,026414657	0,027907
61	0,055689	0,089495	3,38E-02	3,58E-02	0,055183	0,082611	0,027427392	0,029029
62	0,056953	0,091787	3,48E-02	3,69E-02	0,056947	0,085419	0,028472494	0,030192
63	0,058244	0,094131	3,59E-02	3,81E-02	0,058767	0,088318	0,029550995	0,031396
64	0,059566	0,096528	3,70E-02	3,93E-02	0,060645	0,091309	0,030663964	0,032644
65	0,060917	0,098979	3,81E-02	4,05E-02	0,062583	0,094395	0,031812502	0,033936
66	0,062298	0,101486	3,92E-02	4,18E-02	0,064583	0,097581	0,032997746	0,035276
67	0,063712	0,10405	4,03E-02	4,31E-02	0,066647	0,100868	0,034220869	0,036664
68	0,065157	0,106672	4,15E-02	4,44E-02	0,068777	0,10426	0,035483082	0,038104
69	0,066635	0,109354	4,27E-02	4,58E-02	0,070975	0,107761	0,036785633	0,039596
70	0,068146	0,112096	4,39E-02	4,72E-02	0,073243	0,111373	0,038129812	0,041143
71	0,069692	0,1149	4,52E-02	4,86E-02	0,075584	0,115101	0,03951695	0,042748
72	0,071273	0,117768	4,65E-02	5,01E-02	0,078	0,118948	0,040948418	0,044413



- эволюция риска нарушений здоровья без вредного воздействия
- эволюция риска нарушений здоровья в условиях вредного воздействия

Рисунок Г1 - Эволюционное моделирование риска здоровью, связанного с возникновением астмы вследствие хронического ингаляционного воздействия никеля



- эволюция риска нарушений здоровья без вредного воздействия
- эволюция риска нарушений здоровья в условиях вредного воздействия

Рисунок Г2 - Эволюционное моделирование риска здоровью, связанного с возникновением атопического дерматита вследствие хронического ингаляционного воздействия марганца

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ
 (ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»)
 Орджоникидзе ул., д. 82, Пермь, 614045; тел/факс: 8 (342) 237 25 34, E-mail: root@ferisk.ru,
 http://www.ferisk.ru, ОКПО 40899186, ОГРН 1025900507269, ИНН/КПП 5902291452/590201001

24.04.2014 № 420⁹/16-08

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН «Федеральный
 научный центр медико-
 профилактических технологий
 управления рисками здоровью
 населения»

 Н.В. Зайцева
 «24» апреля 2014 г.



А К Т

внедрения результатов диссертационной работы Н.Г. Атисковой
 «Обоснование гигиенических нормативов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе
 по результатам количественной оценки риска для здоровья населения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – зам. директора по научной работе, д.б.н., профессора И.В. Май, членов комиссии: зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики д.м.н. М.А Землянова, зав. отделом иммунобиологических методов диагностики, д.м.н. О.В. Долгих удостоверяем, что результаты диссертационной работы Нины Георгиевны Атисковой «Обоснование гигиенических нормативов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска для здоровья населения» использованы при подготовке материалов по обоснованию среднегодовых ПДК марганца и никеля в атмосферном воздухе, а также использованы при разработке методических рекомендаций МР 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей» (Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко «2» мая 2012 г) (протокол заседания Ученого совета ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» от 17.04.2014 № 5).

Председатель:

И.В. Май И.В. Май

Члены комиссии:

М.А. Землянова М.А.Землянова

О.В. Долгих О.В. Долгих

Подписи заверяют:

Начальник ОК



Л.Н. Гельфенбуйм

У Т В Е Р Ж Д А Ю
 Руководитель Управления Федеральной
 службы по надзору в сфере защиты прав
 потребителей и благополучия человека
 по Пермскому краю, главный
 государственный санитарный врач
 по Пермскому краю

А.С. Сбоев

«14» сентября 2014 г.

АКТ

внедрения результатов диссертационной работы Н.Г. Атисковой
 «Обоснование гигиенических нормативов содержания марганца и никеля в
 атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска для здоровья
 населения»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя начальника отдела надзора по коммунальной гигиене к.м.н. В.С. Евдошенко и членов комиссии - начальника отдела надзора по коммунальной гигиене А.А. Никулина и начальника отдела надзора по гигиене труда к.м.н. В.Г. Костарева удостоверяем, что результаты диссертационной работы аспиранта ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Атисковой Нины Георгиевны «Обоснование гигиенических нормативов содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам количественной оценки риска для здоровья населения» используются в рамках выполнения основных функций Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, в том числе при планировании и проведении контрольно-надзорной деятельности, организации системы социально-гигиенического мониторинга.

Председатель комиссии



В.С. Евдошенко

Члены комиссии



А.А. Никулин



В.Г. Костарев

Подписи заверяю



Верно
 Специальный инспектор
 ОТДЕЛ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
 СЛУЖБЫ И КАДРОВ

С.С. Сбоев



Федеральная служба по надзору в сфере защиты
прав потребителей и благополучия человека

Управление Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
по Свердловской области

Отдельный пер. 3, г. Екатеринбург, 620078

тел.: (343) 374-13-79

факс: (343) 374-47-03

e-mail: mail@66.rosпотребнадzor.ru

<http://www.66.rosпотребнадzor.ru>

ОКПО 75756282, ОГРН 1056603481428,

ИНН/КПП 6670074344/667001001

29.10.14 № 01-01-09-10-05/1921

На № _____

Утверждаю
Руководитель
Управления Федеральной
службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и
благополучия человека по
Свердловской области, д.м.н.,
профессор



С.В.Кузьмин

АКТ

**внедрения в работу учреждений Управления Роспотребнадзора по
Свердловской области результатов диссертационной работы Атисковой
Нины Георгиевны «Обоснование гигиенических нормативов
содержания марганца и никеля в атмосферном воздухе по результатам
количественной оценки риска для здоровья населения»**


Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – и.о. заместителя руководителя Управления Роспотребнадзора в Свердловской области Власова А.В., членов комиссии: начальника отдела социально-гигиенического мониторинга Малых О.Л. и начальника отдела надзора по коммунальной гигиене Киямовой Е.Л., настоящим актом подтверждаем, что материалы диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.02.01 – Гигиена», выполненной Атисковой Н.Г., внедряются в систему социально-гигиенического мониторинга и управления рисками для здоровья населения в Свердловской области.

Предложенные методические подходы к проведению количественной оценки риска здоровью населения по результатам эпидемиологических исследований, основанные на установлении и математическом

моделировании закономерностей изменения вероятности ответа в зависимости от уровня экспозиции, были апробированы в Свердловской области в рамках ведения социально-гигиенического мониторинга в МО «город Нижний Тагил». По результатам проведенной работы были определены и уточнены территории и группы риска и рекомендовано проведение адресных реабилитационных мероприятий для детского населения.

Эффект от внедрения результатов диссертационного исследования заключается в установлении нарушений показателей здоровья населения, идентифицированных как критические от воздействия соединений марганца и никеля, для последующей разработки наиболее адекватных мероприятий по управлению риском здоровью и возможности оценки их эффективности.

Председатель комиссии:

И.о. зам. руководителя Управления
Роспотребнадзора по Свердловской области  А.В. Власов

Члены комиссии:

Начальник отдела организации
социально-гигиенического
мониторинга, к.м.н.  О.Л. Малых

Начальник отдела надзора по
Коммунальной гигиене  Е.Л. Киямова

Подписи

Власова А.В., к.м.н. Малых О.Л.,
Киямовой Е.Л. заверяю:
начальник отдела государственной
службы и кадров  В.А. Плохушко