

РИСК ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНО-, НАНОБИОМАТЕРИАЛОВ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

В.Ф. Демин, кандидат физико-математических наук, **Н.Н. Белушкина**, доктор биологических наук, профессор, **М.А. Пальцев**, академик РАН и РАМН, профессор

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

E-mail: vfdemin_kiae@mail.ru

Предлагается подход к разработке методик оценки риска воздействия на здоровье человека новых факторов среды его обитания: наночастиц и нанобиоматериалов (НЧ/НБМ) – продукции современной нано-, нанобиотехнологии. Для этого используется накопленный опыт развития и применения методов оценки риска от воздействия ионизирующего излучения, вредных химических веществ и других источников вреда. В основе подхода лежит разработка общей методики оценки риска, применимой к любому источнику вредного воздействия. Методика оценки риска воздействия НЧ/НБМ, как и другие частные методики, в том числе и их упрощенные варианты, разрабатываются на основе общей методики. Кратко описываются основные положения такого подхода к развитию методических основ оценки риска (показатели риска, их определения и расчетные формулы; модели зависимости доза-эффект; разовая и протяженная экспозиция вредному фактору, конкуренция рисков и др.). Предложен специальный показатель риска, удобный для разработки норм безопасности (НБ) и для сравнения рисков в разных областях деятельности человека. Описан подход к нормированию риска (установлению НБ и других уровней принятия решений по безопасности). НБ и другие уровни принятия решений устанавливаются последовательно по схеме: основные универсальные НБ → основные отраслевые НБ → производные (вторичные) НБ в удобных для практического применения показателях. Такой вариант развития методов оценки риска и нормирования безопасности позволяет решить актуальную в современных условиях проблему гармонизации НБ как между разными областями деятельности человека, так и между разными странами.

Ключевые слова: Оценка риска, методика, показатель риска, наноматериалы, ионизирующее излучение, химические вещества, норма безопасности

HEALTH RISK ASSESSMENT FROM IMPACT OF NANO-, NANOBIMATERIALS: METHODS OF EVALUATION AND PRACTICAL APPLICATION

V.F. Demin, N.N. Belushkina, M.A. Paltsev

National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

An approach to the development of methodology for health risk assessment (HRA) for the effects of new environmental factors: nanoparticles and nanobiomaterials (NP/NBM) – products of modern nano-, nanobiotechnology has been proposed. The experience from developing and applying HRA methodology for impact of ionizing radiation, harmful chemicals and other risk sources is used. This approach is based on elaborating the general HRA methodology applicable to any source of harmful effect. HRA methodology for NP/NBM effects as well as other specific HRA methods including their simplified versions are developed on the basis of the general methodology. Main items of this approach to developing HRA methodology (risk indices, their definition and calculation formulas, model for dose-response dependencies, single and extended exposures to a harm factor, risk competition, etc.) are shortly described. The special risk index most suitable for elaborating the health safety standards (HSSs) and comparison of risks in the different areas of human activity has been proposed. The approach to the risk standardization (setting of HSSs and other levels of decision-making for safety) is described. In this approach HSSs and other safety levels are sequentially set along the scheme: main universal HSSs → main branch HSSs → derivative (secondary) HSSs in indices suitable for the practical application. This approach of development of HRA methodology and the risk standardization allows solving the actual for the present time problem of the harmonization of HSSs in different areas of human activity as well as in different countries.

Key words: risk assessment, methodology, risk index, nanomaterials, ionizing radiation, chemical substances, decision making, safety standards

ВВЕДЕНИЕ

Нано- и нанобиотехнологии (НБТ) относятся к наиболее перспективному и многообещающему отраслям науки и технологии. Быстрый прогресс НБТ делает возможным производство искусственных микроорганизмов, биомолекулярных компонент и устройств, биотехнических гибридов и др., выполняющих задан-

ные функции. Можно ожидать, что все это позволит достичь значительного прогресса в защите здоровья человека и окружающей среды, в развитии возобновляемых источников энергии и других областях.

Развитие НБТ и ее практическое применение неизбежно порождают проблему обеспечения безопасности профессиональных работников, защиты окружающей

среды и здоровья населения от возможного негативного воздействия нано- и нанобиоматериалов (НБМ).

Искусственные наночастицы (НЧ), а также наноматериалы и НБМ являются сравнительно новым фактором загрязнения окружающей среды; значение этого фактора быстро возрастает в связи с увеличением объемов производства продукции наноиндустрии в России и за рубежом. В числе НЧ, способных оказать неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека и природные экосистемы, рассматриваются производимые в промышленных масштабах НЧ серебра, диоксида титана, кварца, оксида алюминия, углеродные нанотрубки, «квантовые точки» и др. В соответствии с «Концепцией токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов», утвержденной постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации 31.10.2007 г. № 79, искусственные наноматериалы должны быть отнесены к новым видам материалов и продукции, характеристика потенциального риска которых для здоровья человека и состояния среды обитания во всех случаях обязательна.

Вместе с тем становится важной проблема:

- обеспечения защищенности НБТ и продуктов от их использования в военных, террористических или криминальных целях;
- запрета и контроля за использованием НБТ для производства оружия массового поражения.

В зарубежной литературе в общем рассмотрении проблем безопасности НБТ, как и других источников риска, используют термин «безопасность в формате 3S»: *safety* (собственно безопасность); *security* (защищенность от несанкционированного опасного использования) и *safeguard* (недопущение производства оружия массового поражения).

Ниже рассматриваются в основном проблемы, связанные с 1-м направлением – собственно безопасностью.

Следует отметить, что первые 2 части полной безопасности в значительной степени связаны между собой:

- общими научными исследованиями по оценке опасности НЧ/НБМ;
- организацией физической защиты и контроля доступности к объектам и опасным материалам;
- защитными контрмерами, которые должны быть заранее разработаны в рамках безопасности и защищенности и предприняты в случае реализации того или иного сценария опасности (аварии, террористической атаки и т.п.).

Вопросам опасности НЧ/НБМ и мерам противодействия возможным рискам их использования главным образом по 2-му и 3-му направлениям обеспечения безопасности посвящена обширная литература. Отметим лишь несколько публикаций [1–3], в которых можно найти и другие ссылки. В этих публика-

циях рассматриваются вопросы биологической опасности в более широком аспекте, включая опасность патогенных микроорганизмов.

Риск – очень широкое понятие, отражающее многие, как правило, негативные явления в жизни отдельного человека или общества, проявления которых носит вероятностный (стохастический) характер. Здесь рассматривается риск здоровью или жизни человека от действия техногенных или природных источников вреда.

Объектом оценки риска являются процессы воздействия вредного фактора (источника риска) на человека, в которых вероятностный (стохастический) характер носит само воздействие и(или) проявление вредных эффектов (включая смерть) в здоровье человека. Это:

- ионизирующее излучение;
- вредные химические вещества;
- НЧ/НБМ;
- микробы и вирусы;
- техногенные аварии;
- природные явления;
- социальные факторы и др.

Методы оценки риска во всех аспектах начали интенсивно применяться в развитых странах с 70-х годов прошлого века. В настоящее время функционирует большое количество институтов и лабораторий, проводятся национальные и международные конференции, публикуется много монографий, налажен регулярный выпуск международных и национальных научных журналов.

Значительный прогресс достигнут в развитии средств оценки и анализа риска (научно-методических основ, установлении зависимости доза-эффект (ЗДЭ) и др.) для ионизирующего излучения, ряда вредных химических веществ – загрязнителей природной среды и других источников опасности, а также в разработке компьютерных расчетных программ и баз данных. С начала нового века актуальной стала оценка риска от глобального потепления, развития нанотехнологии и использования НЧ/НБМ.

В настоящее время как развитие НБТ, так и получение необходимых данных о детерминированных и стохастических эффектах воздействия НЧ/НБМ находятся в начальной фазе. Тем не менее высокий уровень развития методов оценки и анализа риска в разных областях деятельности человека позволяет разработать современную методологию оценки риска от разных источников вреда и единый подход к установлению норм безопасности (НБ) и других уровней принятия решений по безопасности человека в этих разных областях, в том числе для НБТ и использования НЧ/НБМ.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ И РИСКА

Эффекты воздействия на здоровье человека вредных агентов. Эффекты воздействия на здоровье человека НЧ/НБМ, как и вредных химических веществ,

ионизирующего излучения и ряда других агентов можно разделить на 2 группы: детерминированные и стохастические (вероятностные) эффекты. Эффекты 1-й группы возникают при дозах (экспозициях) выше некоторых пороговых значений, зависящих от органа-мишени тела человека, вида агента и характера экспозиции (кратковременная или протяженная во времени). С увеличением дозы (экспозиции) растет тяжесть эффекта.

К стохастическим эффектам воздействия следует отнести злокачественные новообразования, наследственную патологию, ряд соматических заболеваний (болезни органов дыхания, системы кровообращения и др.). Величина дозы (экспозиции) определяет только вероятность проявления эффекта, но не его тяжесть. Укажем некоторые особенности стохастических эффектов, которые существенным образом влияют на возможность их надежной оценки и принятие решений по обеспечению безопасности:

- злокачественные новообразования, наследственные заболевания и, можно думать, большинство других стохастических заболеваний неспецифичны, т.е. неотличимы от соответствующих спонтанных проявлений, обусловленных воздействием совокупности факторов иной природы;
- проявление злокачественных новообразований характеризуется большим латентным периодом — до нескольких десятков лет;
- проявления этих эффектов могут оказываться статистически малыми по сравнению с их спонтанными аналогами практически для всех природных и техногенных источников воздействия, исключая возможную высокую экспозицию в аварийных условиях;
- можно ожидать, что практически все будущие эпидемиологические исследования будут иметь малую статистическую мощьность, затрудняющую получение надежных количественных данных.

Детерминированные эффекты изучаются в токсикологических исследованиях. Установление порога их действия служит основанием для установления НБ. Неспецифические стохастические эффекты изучаются в эпидемиологических исследованиях с привлечением медико-биологических данных. Основанием для установления (пересмотра) НБ служат результаты оценки риска. Последние НБ могут оказаться более жесткими, чем НБ на основе токсикологических исследований, как это имеет место для ионизирующего излучения и некоторых вредных химических веществ.

Изучение детерминированных и стохастических эффектов ионизирующего излучения и вредных химических веществ заняло десятки лет. Современные радиологические НБ в десятки и даже сотни раз жестче, чем первые НБ, установленные по результатам токсикологических исследований.

Изучение эффектов воздействия НЧ/НБМ также будет сложным и длительным. Однако следует ожидать, что накопленный опыт токсикологических и эпидемиологических исследований для других вредных воздействий, более совершенные современные средства измерения и методы научных исследований позволят значительно сократить сроки получения практически значимых результатов.

Этапы оценки риска. Оценка риска и использование ее результатов включает несколько основных и вспомогательных (обеспечивающих) этапов (рис. 1):

- идентификация опасности;
- оценка дозы;
- собственно оценка риска;
- анализ и управление риском.

Последний этап, как правило, обеспечивает поддержку решений по безопасности.

Для каждого этапа должны быть разработаны свой подход, методология, средства оценки.

Идентификация опасности — первый, начальный этап оценки риска. В свою очередь он состоит из 3 частей (стадий):

- оценка экспозиции (дозы);
- медико-биологические и эпидемиологические исследования;
- определение ЗДЭ (экспозиция-ответ).

Идентификация опасности осуществляется при проведении токсикологических исследований на молекулярном, клеточном (исследования *in vitro*) и организменном (исследования *in vivo*) уровнях. Могут также использоваться результаты обследования пострадавших в авариях людей с разной экспозицией вредного агента, если такие аварии произойдут (как это было, например, при радиационных и химических авариях в прошлом).

Идентификация опасности предусматривает прежде всего установление на качественном уровне доказательств способности того или иного агента вызывать определенные вредные эффекты у человека. Другой, более важной задачей, требующей значительно больших усилий, является получение экспериментального материала для установления порогов действия вредного агента и ЗДЭ для детерминированных и, что может быть особенно трудным, стохастических эффектов.

На этапе идентификации опасности при выборе показателей, необходимых для решения конкретных задач оценки риска, определяют предварительные пути воздействия вредного агента, которые в последующем уточняют на этапе оценки дозы этого воздействия. Параллельно решается задача установления наиболее подходящих показателей и методов оценки дозы воздействия вредного агента.

Воздействие — это контакт организма (рецептора) с химическим, физическим или биологическим агентом.

Ниже используется обобщенное определение дозы воздействия. Конкретное ее определение зави-

сит от изучаемого вредного агента (источника вредного воздействия), пути его поступления в организм человека и других факторов. Это могут быть:

- *поглощенная доза*, выражаемая поглощенной энергией на единицу массы (используется в оценке риска воздействия ионизирующего излучения);
- *экспозиционная доза*, выражаемая временным интегралом от концентрации вредного агента в атмосферном воздухе (используется в оценке риска воздействия вредных химических веществ, радиоактивного радона и др.);
- *доза*, выражаемая количеством агента, поступившего тем или иным путем в организм человека, и др.

Токсикологические исследования позволяют получить прежде всего ЗДЭ для детерминированных эффектов. Для стохастических неспецифических эффектов наиболее надежные данные могут дать эпидемиологические исследования. Подходы, процедуры, правила и требования к эпидемиологическим исследованиям описаны в литературе.

Прогнозная оценка риска. Оценка риска, часто называемая *прогнозной оценкой риска* (см. рис. 1, нижний ряд), основывается на результатах выполнения задач первого этапа – идентификации опасности. Эти результаты обеспечивают этап собственно оценки риска необходимыми входными данными: ЗДЭ для детерминированных и стохастических эффектов, показателями и методами оценки дозы.

С использованием результатов эпидемиологических исследований и с привлечением результатов лабораторных экспериментов и теоретических представлений компетентные национальные и международные организации разрабатывают модели оценки риска – модельные ЗДЭ. Именно эти модели являются одной из основных частей процедуры оценки

риска. Среди таких организаций: Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ), Научный комитет по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН), Комитет по биологическим эффектам воздействия ионизирующего излучения Национальной академии наук США (BEIR USA), Агентство по защите окружающей среды США (EPA USA) и др.

Прогнозная оценка риска может быть проведена как ретроспективно, так и проспективно. Примером ретроспективной оценки может служить изучение последствий ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне для населения Алтайского края. Вопрос о необходимости такого изучения был поставлен спустя 45 лет после первого ядерного испытания в 1949 г. Правда, из-за очень больших латентных времен радиогенного рака в оценке последствий присутствовала как ретроспективная, так и проспективная части.

Входные данные для прогнозной оценки риска. На рис. 1 прогнозная оценка риска (или просто оценка риска) показана блоком в нижнем ряду. Входные данные для оценки риска делятся на внешние и внутренние. К первым относятся ЗДЭ, полученные на этапе идентификации опасности, и «дозовые» данные (см. блок в нижнем ряду рисунка), рассчитанные по специальным методикам для данной конкретной оценки риска.

Отметим, что на рис. 1 показаны 2 блока оценки доз: на этапе идентификации опасности и в нижнем ряду оценки риска. Эти блоки соответствуют разным задачам. На стадии идентификации опасности разрабатывается подход к оценке доз, осуществляется выбор наиболее удобных показателей дозы, разрабатываются методики оценки доз и производится расчет доз для поддержки токсикологических и эпидемиологических исследований. На стадии оценки риска (нижний ряд) производится оценка доз по ранее разработанным методикам, как входных данных для прогнозной оценки риска. Разумеется, методики оценки доз могут совершенствоваться и с использованием опыта прогнозной оценки риска.

Слева в нижнем ряду показан этап (блок) оценки уровней загрязнения окружающей среды изучаемым агентом. Он обеспечивает необходимые данные для этапа оценки доз. Этот этап должен быть обеспечен набором данных и методик, в разработке которых используются разные научные дисциплины (математические, физические, химические, биологические и др.). Этот этап в настоящей публикации не рассматривается.

К внутренним входным данным относятся медико-демографические данные для рассматриваемой популяции насе-

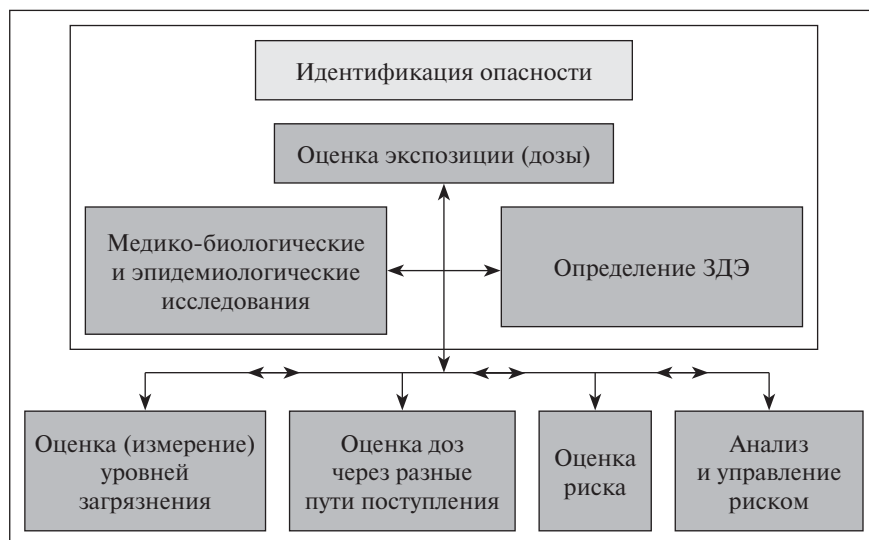


Рис. 1. Этапы оценки и анализа риска

ления, необходимые для оценки риска. Эти данные более подробно рассмотрены при описании методики оценки риска.

Анализ и управление риском. Результаты оценки риска анализируются с позиций их практического применения. Они необходимы для управления риском — поддержки принятия решений по ряду направлений:

- установление и пересмотр санитарно-гигиенических правил и нормативов;
- разработка технических регламентов;
- технические и организационные защитные меры;
- средства и способы защиты здоровья населения при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера;
- санитарно-гигиенический мониторинг и защита;
- медико-социальное и экономическое обоснование размеров и порядка возмещения гражданам или юридическим лицам ущерба (вреда) здоровью, причиненного негативными воздействиями вредных факторов;
- сравнительная оценка прогнозируемых ущербов здоровью при различных санитарно-эпидемических ситуациях;
- медицинские меры защиты здоровья и др.

Трёхуровневая схема методических основ оценки риска. Средства оценки и анализа риска находятся в постоянном развитии с использованием новых достижений и учетом практических потребностей [4–12]. На современном уровне становится возможным в достаточно полной форме описать общие научно-методические основы оценки риска, применимые к любому источнику вредного воздействия.

Эти основы (далее — общая методика оценки риска) служат базой для разработки и обоснования частных (для некоторого конкретного источника опасности) и(или) упрощенных методик оценки риска (см. 3-уровневую схему на рис. 2). В последних, как правило, используются усредненные показатели риска и упрощенные расчетные формулы. Обоснование применимости упрощенных методик может быть сделано только с помощью общей методики.

Такая структура методических основ оценки риска в полном развитии делает более прозрачными и сравнимыми как частные методики, так и поддержку принятия решений по защитным и прочим мерам от разных источников вреда на основе анализа риска.

Частная методика оценки риска, применимая к некоторому конкретному источнику вреда, при таком подходе состоит из следующих 3 частей:

- 1-я — общая методика оценки риска, применимая к любым изучаемым источникам вредного воздействия;
- 2-я — ЗДЭ (экспозиция—ответ) для данного источника вредного воздействия, полученная в виде повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости;

- 3-я — общегосударственные или региональные медико-демографические данные (МДД).

Частные методики для разных источников вреда различаются только 2-й частью и специфическими требованиями к предоставлению МДД. Лишь при наличии этих 3 частей можно говорить о полноте и достаточности частной (конкретной) методики оценки риска. По ней можно рассчитать любой необходимый набор специфичных или общих показателей риска в их возможных зависимостях от уровня воздействия вредного фактора, возраста, местных условий и др. и далее — в усредненной форме (если это необходимо).

На современном уровне развития средств оценки риска 1-я часть может быть достаточно полно и строго описана. МДД могут быть получены из публикаций Росстата или баз данных ВОЗ. Все сложные проблемы оценки риска воздействия ионизирующего излучения, вредных химических веществ, НЧ/НБМ и ряда других источников вреда связаны со 2-й частью.

Ниже кратко описана общая методика оценки риска. В ней использованы материалы отечественных и зарубежных публикаций, а также соответствующие материалы компетентных международных и национальных организаций (МКРЗ; НКДАР ООН; ВОЗ; ЕРА, BEIR США; НКРЗ Великобритании и др.).

Параллельно с методикой развиваются расчетные компьютерные комплексы. Примеры таких комплексов:

- БАРД — Банк Данных по Анализу Риска (BARD — Bank of Data for Analysis of Risk), включающий базу необходимых медико-демографических данных, расчетные и служебные программы, развивается в НИЦ «Курчатовский институт» [5].
- TERA (Tools for Environmental Risk Assessment — Инструмент для оценки риска факторов окружающей среды). Развивается при НИИ ЭЧ ГОС им. А.Н. Сысина [4].

Приведенные примеры расчетов риска выполнены с использованием комплекса БАРД. Ниже кратко описаны содержание и основные элементы общей методики оценки риска.

Общая методика оценки риска включает следующие разделы:

- описание (определение):
 - набора базовых данных;

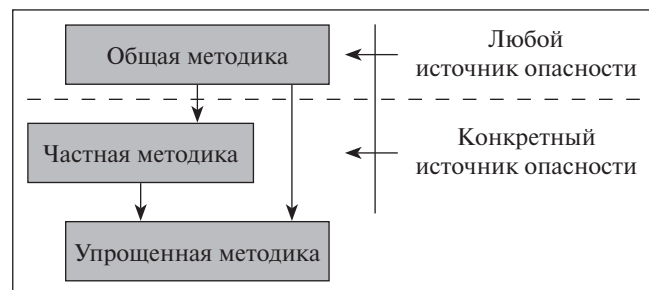


Рис. 2. Три уровня методики оценки риска

- промежуточных и основных показателей риска;
- расчетные формулы;
- разовая и протяженная экспозиция (воздействии источника вреда);
- требования к исходным данным:
 - медико-демографические данные;
 - ЗДЭ;
 - дозы воздействия источника вреда;
- аспекты анализа неопределенности;
- конкуренция рисков и др.

Наиболее важные показатели риска и расчетные формулы. Для краткости приведены только показатели смертности. К этим показателям относятся:

- интенсивность риска смерти r (размерность – 1/год);
- пожизненный риск смерти R ;
- ущерб здоровью человека в потерянных годах жизни G ;
- относительный годовой ущерб R .

Пусть в возрасте e человек получил разовую дозу воздействия D от i -го источника риска. Тогда интенсивность риска смерти $r_i(e, a, D)$, пожизненный риск смерти $R_i(e, D)$ и ущерб здоровью человека в потерянных годах жизни $G_i(e, D)$ рассчитывают по формулам:

$$r_i(e, a, D) = H(e, a, D) \cdot \mu_i(e, a, D); \quad (1)$$

$$R_i(e, D) = \int_0^e r_i(e, a, D) da \approx \sum_k r_i(e, k, D) \cdot \Delta a_k; \quad (2)$$

$$G_i(e, D) = \int_0^e r_i(e, a, D) \cdot L(a) da \approx \sum_k r_i(e, k, D) \cdot L(k) \cdot \Delta a_k, \quad (3)$$

где $\mu_i(e, a, D)$ – ЗДЭ для i -го источника вреда при разовом воздействии с дозой D в возрасте e , задаваемая в виде повозрастных коэффициентов смертности, a – текущий возраст (возраст возможной смерти от данного источника риска; для ряда эффектов воздействия – например, для рака – характерен большой латентный период: годы – десятки лет);

$H(e, a, D)$ – функция выживаемости (вероятности дожития) от возраста e до возраста a , рассчитываемая также с учетом действия i -го источника вреда:

$$H(e, a, D) = \exp\left[-\int_e^a \mu(e, a', D) da'\right] \approx \exp\{-\sum_k \mu(e, k, D) \cdot \Delta a_k\}, \quad (4)$$

где $\mu(e, a', D)$ – повозрастной коэффициент смертности от всех ее причин, включая рассматриваемый источник вреда; $L(a)$ – ожидаемая продолжительность жизни для человека возраста a :

$$L(a) = \int_a^\infty H(a, a') da' \approx \sum_k H(a, k) \cdot \Delta a_k; \quad (5)$$

Здесь в функции $H(a, a')$ не учитывается рассматриваемый фактор риска.

В приведенных выше формулах 2-я часть выражения записана в привычной для специалистов в области медицины и демографии форме: в виде суммы по

конечным возрастным (как правило, 5-летним) интервалам Δa_k ; k – текущий номер интервала; $r_i(e, k, D)$ – среднее значение интенсивности риска на k -ом интервале, аналогичный смысл имеет замена текущего возраста на индекс k в других выражениях.

В формулах верхний предел интегрирования условно поставлен равным бесконечности. В реальных расчетах принимается во внимание, что после возраста $a = 80$ лет функция $H(e, a, D)$ и другие функции быстро стремятся к 0, обеспечивая конечный верхний предел интегрирования.

Пусть имеет место протяженное (хроническое) воздействие i -го источника вреда с мощностью дозы $d(e)$. Тогда относительный годовой ущерб $R(e)$ в возрасте e равен:

$$R(e) = d(e) \cdot g_D(e), \quad (6)$$

где $g_D(e)$ – ущерб от единицы дозы; рассчитывается по формуле (3) для единичной дозы, полученной в возрасте e .

Показатель риска $R(e)$ имеет размерность – год/год (потерянный год жизни, отнесенный к году пребывания под действием источника вреда). В среднестатистическом смысле $R(e)$ – условно доля этого года, которая теряется в результате действия рассматриваемого источника риска в течение всего года, т.е. R можно назвать *относительным ущербом*. Реально же теряются годы здоровой жизни после этого воздействия, с учетом чего величину $R(e)$ можно условно считать безразмерной (доля года).

Показатель риска $R(e)$ – наиболее удобен для сравнения и нормирования рисков. Он описывает полный ущерб в потерянных годах жизни от годового пребывания под действием источника риска. Никакой другой показатель не обладает таким свойством.

Ряд других и более подробных положений общей методики оценки риска можно найти в работах [11, 12].

Модели оценки риска. Одна из проблем в определении ЗДЭ связана с возможной взаимозависимостью эффектов воздействия разных источников вреда. Причины такой зависимости:

- реальные (медико-биологические),
- расчетные (конкуренция рисков).

В качестве примера отметим, что большинство «солидных» радиогенных и «химических» типов рака формируются как мультипликативный риск, т.е. вероятность возникновения эффекта пропорциональна вероятности спонтанного рака того же вида. Аналогичную зависимость можно ожидать и в эффектах воздействия НЧ/НБМ.

С учетом наличия или отсутствия такой связи ЗДЭ выбирают в виде одной из 2 моделей: *мультипликативного* или *аддитивного риска* (например, см. [4, 11]).

В первом случае ЗДЭ для i -го источника вреда записывается следующим образом:

$$\mu_{i,j}(e,a,D) = \mu_{i,0}(a) \cdot ERR_{i,j}(e,a,D), \quad (7)$$

где введен дополнительный индекс j для обозначения причины смерти: у i -го источника вреда может быть несколько эффектов воздействия, различаемых индексом j ; $\mu_{i,0}(a)$ – фоновая повозрастная смертность от j -ой причины смерти, $\mu_{i,j}(e,a,D)$ – коэффициент повозрастной смертности от той же j -ой причины смерти, которая вызывается i -ым источником вреда; $ERR_{i,j}(e,a,D)$ – коэффициент дополнительного относительного риска, зависящий от возраста получения дозы, возраста проявления эффекта и величины разовой дозы D .

Если используется модель аддитивного риска, то

$$\mu_{i,j}(e,a,D) = EAR_{i,j}(e,a,D), \quad (8)$$

где $EAR_{i,j}(e,a,D)$ – коэффициент дополнительного абсолютного риска.

Для риска смерти от солидного рака и химических вредных веществ используется линейная зависимость функций $ERR_{i,j}(e,a,D)$ и $EAR_{i,j}(e,a,D)$ от дозы D :

$$ERR_{i,j}(e,a,D) = \alpha_{i,j}(e,a) \cdot D, \quad (9)$$

$$EAR_{i,j}(e,a,D) = \beta_{i,j}(e,a) \cdot D, \quad (10)$$

где $\alpha_{i,j}(e,a)$ и $\beta_{i,j}(e,a)$ – соответствующие коэффициенты, зависящие от возрастов e и a . Для радиогенных лейкозов рекомендовано использовать линейно-квадратичную зависимость от дозы (например, см. [6, 9]).

Хроническая или протяженная экспозиция. Пусть для человека в возрасте e начинается хроническое или существенно протяженное во времени (дольше нескольких лет) воздействие с мощностью дозы $d(t)$, изменяющейся со временем t ; $t = e' - e$ (t – текущее время, e' – текущий возраст).

Протяженное воздействие можно рассматривать как сумму разовых воздействий. Но суммарный пожизненный риск, выражаемый функциями $R_{i,j}(e, \Sigma D)$ или $G_{i,j}(e, \Sigma D)$, не может быть получен простым суммированием из-за наличия конкуренции рисков [12]. Только функции $\mu_{i,j}(\dots, D)$ обладают свойством аддитивности. Проведя соответствующие преобразования, можно получить интегральные значения ЗДЭ $\mu_{i,j}(e,a,\{d\})$. Для моделей мультипликативного и аддитивного риска эти интегральные ЗДЭ соответственно равны:

$$\mu_{i,j}(e,a,\{d\}) = \mu_{i,0}(a) \cdot [\exp(\int_e^a \alpha_{i,j}(e',a) \cdot d(e') \delta e') - 1],$$

$$\int_e^a \alpha_{i,j}(e',a) \cdot d(e') \delta e' \approx \sum_k \alpha_{i,j}(k,a) \cdot d(k) \cdot \Delta e'_k; \quad (11)$$

$$\mu_{i,j}(e,a,\{d\}) = \int_e^a \beta_{i,j}(e',a) \cdot d(e') \delta e' \approx \sum_k \beta_{i,j}(k,a) \cdot d(k) \cdot \Delta e'_k. \quad (12)$$

Если функции $ERR_{i,j}(e,a,D)$ и $EAR_{i,j}(e,a,D)$ содержат члены более высокой степени по дозе D , то и в

этом случае искомые коэффициенты в формулах (11) и (12) есть коэффициенты перед 1-й степенью по дозе D в функциях $ERR_{i,j}(e,a,D)$ и $EAR_{i,j}(e,a,D)$.

РЕГУЛИРОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ И АНАЛИЗА РИСКА

Вплоть до настоящего времени при установлении НБ и других уровней принятия решений по безопасности для разных источников вредного воздействия используются разные рисковые или дозовые показатели. Их трудно (если вообще возможно) сопоставить друг с другом. По этой причине трудно или практически невозможно сравнить НБ и другие уровни принятия решений по безопасности в разных областях деятельности человека.

Гармонизация гигиенических нормативов может быть обеспечена на основе стандартизованных подходов к методам измерения, проведения токсикологических исследований, оценок риска для разных источников вредного воздействия на здоровье и единых принципов принятия решений по безопасности человека.

Основной принцип установления НБ в отношении любого источника вредного воздействия формулируется следующим образом: **недопущение детерминированных эффектов и ограничение стохастических эффектов на достаточно низком, приемлемом уровне (приемлемый уровень риска).**

НБ, устанавливаемые для недопущения детерминированных эффектов, разрабатываются на основе результатов токсикологических исследований. В этих исследованиях определяется порог воздействия источника вреда (порог детерминированных эффектов) и значение НБ выбирается ниже этого порога.

Первые НБ для воздействия ионизирующего излучения были разработаны по результатам токсикологических исследований. На разработку методов оценки радиационного риска (риска стохастических эффектов) ушло несколько десятков лет из-за отмеченных выше сложных проблем исследования неспецифических эффектов воздействия ионизирующего излучения. В конечном счете внедрение результатов оценки радиационного риска привело к ужесточению норм радиационной безопасности в десятки и сотни раз.

Решениями руководства Роспотребнадзора поставлена задача осуществить гармонизацию гигиенических нормативов на основе методологии оценки риска [13].

Гармонизированный подход к установлению норм безопасности. Для достижения гармонизации необходим единый подход к установлению НБ. Основные его концептуальные положения:

1. Необходимо установить единые, универсальные НБ. На их основе разрабатываются конкретные основные НБ для отдельных источников вреда (отраслевые НБ) в тех показателях риска или воздействия, которые получили применение на практике (как правило, для каждого источника воздействия используется свой на-

бор показателей) или будут выбраны для практического применения в будущем, как для НЧ/НМ.

2. Для установления универсальных НБ необходимо выбрать наиболее подходящий для этой цели показатель риска.

3. В соответствии со сложившейся практикой обеспечения безопасности в различных областях деятельности человека устанавливаются НБ, усредненные по полу и возрасту.

4. Необходимо выбрать подходящий метод усреднения НБ по возрасту и полу.

На опасных предприятиях для возможных критических групп людей (молодежь, беременные женщины и т.п.) вводятся дополнительные регламенты по режиму их работы.

Для принятия решений о безопасности человека на основе анализа риска необходимо установить соответствующую систему уровней риска – уровней принятия решений. В эту систему, кроме основных и производных НБ, входят разного рода контрольные уровни, уровни пренебрежимого риска (уровни *de minimus*), уровни вмешательства после аварии и др.

В едином подходе к установлению НБ в разных сферах деятельности человека на основе оценки риска их структура выглядит, как показано на рис. 3. Центральное место в этой структуре занимают основные универсальные НБ для персонала опасных производств и для населения. Они едины для всех регулируемых источников опасности.

На их основе разрабатываются отраслевые основные НБ. Они выражаются в показателях (специфических показателях риска или показателях дозы воздействия в разных ее определениях), которые к настоящему времени широко применяются на практике или будут выбраны для практического применения в будущем, как для НЧ/НБМ или при пересмотре действующих показателей для других источников вреда. Например, для производственной безопасности это показатель риска: вероятность смерти (тяжелого увечья) в год в результате аварии или производственного травматизма.

На следующем уровне находятся производные НБ, предназначенные для осуществления контроля за уровнем воздействия или загрязнением объектов окружающей среды и потребительских товаров (атмосфера, вода, почва, производственные помещения и т.п.) санитарно-гигиеническими органами на местах или производственными отделами контроля за уровнем загрязнения вредными веществами окружающей среды и производственных помещений. Последние НБ выражаются в показателях, удобных для измерения и контроля доступными средствами. Как правило, это максимально разовые и среднесуточные концентрации контролируемого вредного вещества.

Для установления единых универсальных НБ и других уровней принятия решений по безопасности на общей основе оценки риска наиболее подходящим показателем риска является относительный годовой ущерб R , определенный выше (формула (6)).

Основные универсальные НБ. Предлагается установить следующие значения R_n в качестве основных универсальных НБ для ограничения хронического воздействия регулируемых вредных факторов с использованием этого показателя риска R :

$$R_n = \begin{cases} 0,0004 & \text{для населения,} \\ 0,006 & \text{для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (13)$$

Эти значения выбраны авторами таким образом, чтобы соответствовать современным нормам радиационной безопасности в нормальном режиме работы предприятий или использования источников ионизирующего излучения. Опыт показывает, что эти нормы обеспечивают достаточно высокий уровень защиты здоровья в указанном режиме. Кроме того, оценки риска для установления и обоснования НБ наиболее глубоко проработаны именно в области радиационной безопасности.

Универсальный уровень пренебрежимо малого риска (уровень *de minimus*) $R_{d.m}$ предлагается авторами установить равным:

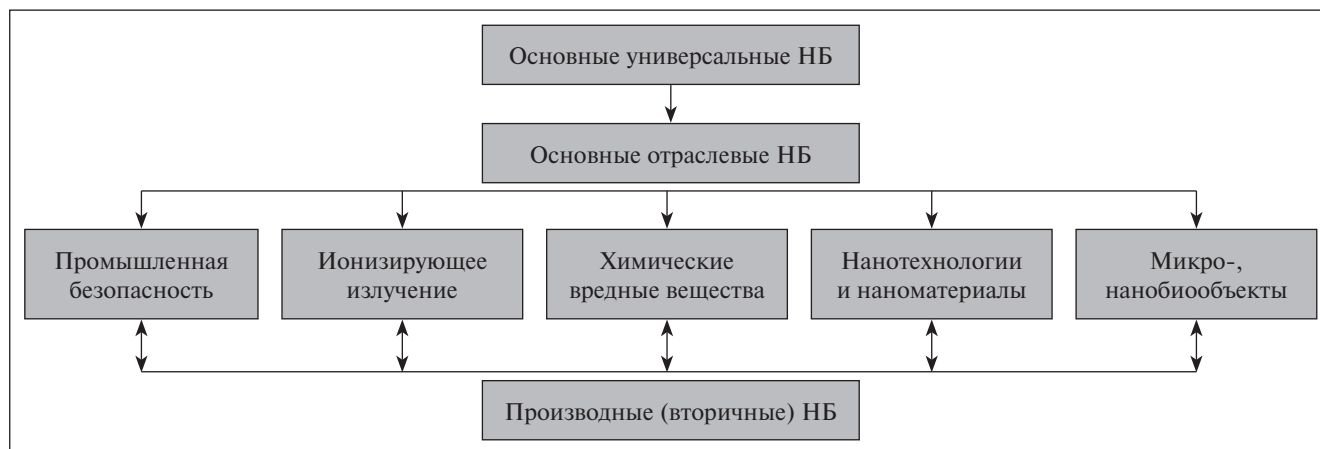


Рис. 3. Структура установления НБ в разных сферах человеческой деятельности на единой основе оценки риска

$$R_{d,m} = 10^{-5}. \quad (14)$$

Основные отраслевые НБ. Переход от основных универсальных НБ к основным для конкретных источников вреда (отраслевым НБ) осуществляется по следующей формуле:

$$d_n = R_n / g_D, \quad (15)$$

где d_n – общее обозначение основных отраслевых НБ, выраженных в соответствующих «дозовых» единицах и определяемых через R_n , основные универсальные НБ. Ниже величины g_D и d_n конкретизированы для рассмотренных регулируемых источников вреда.

При установлении НБ и других уровней принятия решений по защитным мерам обычно используют усредненные по возрасту и полу значения величин. Так это сделано, например, с коэффициентами радиационного риска при установлении норм радиационной безопасности, норм промышленной безопасности и безопасности при воздействии вредных химических веществ.

Основные нормы радиационной безопасности. В выражении (15) в соответствии с современной практикой следует использовать эффективную дозу и ее коэффициенты [14]:

$$R = d_E \cdot g_E, \quad (16)$$

где d_E – мощность эффективной дозы (эффективная доза в год), g_E – хорошо известный усредненный коэффициент риска для ионизирующего излучения, несколько измененный в последних рекомендациях МКРЗ [14]:

$$g_E = \begin{cases} 0,8 \text{ год/Зв для населения,} \\ 0,6 \text{ год/Зв для облучения} \\ \text{профессиональных работников.} \end{cases} \quad (17)$$

В этом коэффициенте уже учтены все эффекты воздействия ионизирующего излучения: смертельный и несмертельный рак, наследственные заболевания.

Используя выражения (16) и (17), а также тот факт, что нормы в показателях эффективной дозы несколько жестче ограничивают радиационный риск, чем риск, выраженный в коэффициентах риска эффективной дозы (с запасом, равным примерно 2) [14], получаем основные действующие в настоящее время нормы радиационной безопасности в виде предела эффективной дозы $d_{E,n}$:

$$d_{E,n} \approx \begin{cases} 1 \text{ мЗв/год для населения,} \\ 20 \text{ мЗв/год} \\ \text{для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (18)$$

Такой результат и следовало ожидать: значения основных универсальных НБ выбирались таким об-

разом, чтобы они соответствовали современным нормам радиационной безопасности.

Промышленные основные НБ (ограничение риска при авариях и производственного травматизма). Для источника риска немедленного действия (аварии на предприятиях, которые могут быть опасными для населения и персонала) в качестве мощности дозы воздействия принято использовать величину r – интенсивность риска (вероятность смерти/тяжелого увечья в год). Для такого источника риска выражение R имеет вид:

$$R = r \cdot g_r, \quad (19)$$

где $g_D \equiv g_r$ – потерянные годы здоровой жизни в результате смерти при аварии. Среднее по возрасту значение g_r^{cp} равно 40 и 30 годам соответственно для населения и персонала производств. Из общего определения отраслевой НБ (13) получаем:

$$d_n \equiv r_n = \begin{cases} 1,0 \cdot 10^{-5}/\text{год} \\ \text{для отдельных лиц из населения,} \\ 2,0 \cdot 10^{-4}/\text{год} \\ \text{для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (20)$$

Отраслевые НБ для вредных химических веществ.

Как правило, ЗДЭ для химических загрязнителей атмосферы нормируется на так называемую экспозицию ε_x – временной интеграл (сумму) концентрации этого вещества C_x в атмосфере:

$$\varepsilon_x = \int C_x dt.$$

Ее размерность – год · мкг/м³. Годовую экспозицию (или интенсивность экспозиции) e_x вычисляют через экспозицию ε_x за некоторое время Δt по формуле $e_x = \varepsilon_x / \Delta t$; она имеет размерность – год · мкг/м³/год, т.е. ее размерность совпадает с размерностью среднегодовой концентрации вредного вещества в воздухе атмосферы. При таком выборе меры воздействия для химического загрязнения выражение для показателя R записывается следующим образом:

$$R = e_x \cdot g_x. \quad (21)$$

В настоящее время основные НБ для вредных химических веществ установлены главным образом на основе результатов токсикологических исследований. Работы по использованию анализа риска для совершенствования норм «химической» безопасности находятся в стадии развития (проводится их гармонизация) [13]. В литературе можно найти важные примеры рассчитанных значений ущерба L (потерянные годы жизни) для химических загрязнителей атмосферы. Для демонстрации использования величины R в нормировании риска воздействия химических веществ рассмотрены только мелкодисперсные

аэрозоли $PM_{2,5}$ (диаметр частиц $\leq 2,5$ мкм), выбрасываемые энергетическими предприятиями или другими источниками загрязнения атмосферы. Для них среднее значение коэффициента $g_D \equiv g_x$ равно:

$$g_x = 0,0005 \text{ года / (год} \cdot \text{мкг/м}^3\text{)} \text{ для } PM_{2,5}. \quad (22)$$

Согласно общему определению отраслевой НБ (15) и исходя из среднего значения (22), получаем НБ в терминах среднегодовой концентрации этого загрязнителя атмосферы:

$$d_n \equiv c_n(PM_{2,5}) \approx \begin{cases} 1,0 \text{ мкг/м}^3 \text{ для населения,} \\ 12 \text{ мкг/м}^3 \\ \text{для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (23)$$

Для сравнения: норма качества атмосферного воздуха, установленная в США для $PM_{2,5}$, равна $c_n = 15 \text{ мкг/м}^3$ [15]. В России норматив по загрязнению атмосферного воздуха установлен в виде среднесуточного предела допустимой концентрации (ПДК) для взвешенных частиц: ПДК = 50–150 мкг/м³ – без уточнения размеров частиц (точное значение зависит от содержания двуоксида кремния) [16].

Отраслевые НБ для НЧ и НБМ. Для НЧ/НБМ пока не выбраны в окончательном виде показатели воздействия (доза, экспозиция или что-то другое), которые были бы предназначены для использования в оценке риска. Тем более неизвестны коэффициенты риска, которые могли бы быть использованы для оценки риска и установления НБ. В этой ситуации для НЧ/НБМ в качестве исходной основной НБ остается универсальная НБ R_n из определения (13). Основная НБ при выборе показателя для дозы воздействия (обозначим ее как $d_n^{(ув)}$, а НБ как $d_n^{(нб)}$) для НЧ/НБМ, гармонизированная с другими регулируемыми источниками опасности, должна быть равной

$$d_n^{(ув)} = R_n / g_{нч}, \quad (24)$$

где $g_{нч}$ – ущерб в потерянных годах жизни от единицы дозы $d_n^{(ув)}$.

Некоторое приближенное представление о воздействии неорганических НЧ/НМ могут дать данные о воздействии субмикронных взвешенных частиц (ультрадисперсных аэрозолей с размером частиц ≤ 1 мкм) в атмосфере, которые по размерам приближаются к наноразмерным частицам сверху. Легко видеть, что при уменьшении размера частиц с 1 до 0,1 мкм при одинаковых плотности, составе и общей массе частиц их количество возрастает в 1000 раз. При этом увеличиваются проникающая способность в ткань легких и кровь и контактная поверхность с клетками органов-мишеней. Есть указания на то, что основной вклад в воздействие мелкодисперсных аэрозолей $PM_{2,5}$ в силу перечисленных выше особенностей их поведения в легких и других частях живого орга-

низма дает их ультрадисперсная часть с размерами в наноразмерной области $\leq 0,1$ мкм [17–19]. Относя большую часть эффекта воздействия мелкодисперсных аэрозолей $PM_{2,5}$ к их наноразмерной компоненте и полагая, что в весовом отношении они составляют в грубом приближении десятую часть мелкодисперсных аэрозолей $PM_{2,5}$, получаем:

$$g_{нч} = 0,005 \text{ года / (год} \cdot \text{мкг/м}^3\text{)} \text{ для } PM_{0,1}. \quad (25)$$

Исходя из этого значения и пользуясь формулой (24), получаем следующие НБ для взвешенных наночастиц $PM_{0,1}$ в терминах массовой среднегодовой концентрации этих частиц:

$$c_n(PM_{0,1}) = \begin{cases} 0,1 \text{ мкг/м}^3 \text{ для населения,} \\ 1,2 \text{ мкг/м}^3 \\ \text{для профессиональных работников.} \end{cases} \quad (26)$$

При относительно кратковременных колебаниях концентрации $c(PM_{0,1})$ можно допустить ее повышение до 5 раз при сохранении среднегодовой концентрации на уровне не выше среднегодового норматива (26).

Эти значения НБ для неорганических наноразмерных аэрозолей $PM_{0,1}$ могут быть предложены как временные нормативы и в будущем пересмотрены (после получения дополнительных результатов научных исследований воздействия $PM_{0,1}$ на здоровье людей).

Отраслевые уровни пренебрежимого риска. Исходя из универсального определения этого уровня формулой (14), нетрудно получить отраслевые уровни пренебрежимого риска. Действуем по той же схеме, что и при получении отраслевых НБ, т.е. рассчитываем их по формуле:

$$d_{d,m} = R_{d,m} / g_D.$$

В результате получаем:

$$d_{d,m} \equiv \begin{cases} d_{E,d,m} \approx 10 \text{ мкЗв/год (ионизирующее излучение),} \\ r_{d,m} = 3 \cdot 10^{-7} / \text{год (аварии),} \\ c_{d,m}(PM_{2,5}) = 0,02 \text{ мкг/м}^3 \\ \text{(загрязнение атмосферы).} \end{cases} \quad (24)$$

Эти отраслевые уровни пренебрежимого риска находятся на одинаковом уровне риска в терминах показателя риска R .

Сравнение индивидуального риска. Когда сравнивают риск проживания вблизи АЭС с риском смерти от транспортных аварий, удара молнии и др., иногда используют показатель интенсивности риска смерти (годовая вероятность смерти). Однако для ионизирующего излучения, как это видно из особенностей реализации радиационного риска, этот показатель не подходит. Данное годовое воздействие порождает ри-

ски в отдаленном будущем, но не в этот год. Из определения показателя R нетрудно видеть, что именно этот показатель более пригоден для сравнения разных источников риска.

Известно, что риск смерти от удара молнии и транспортных аварий на дорогах в России равен в среднем $\sim 10^{-7}$ /год и $2 \cdot 10^{-4}$ /год соответственно. Годовая эффективная доза за границей санитарно-защитной зоны не превышает 0,01 мЗв/год (она намного меньше установленного основного дозового предела 1 мЗв/год). Тогда риск от этих источников вреда в терминах приведенного годового ущерба имеет следующие значения:

$$R = \begin{cases} \sim 4 \cdot 10^{-6} - \text{удар молнии;} \\ 7 \cdot 10^{-3} - \text{транспортные аварии на дорогах;} \\ \leq 10^{-5} - \text{проживание на границе} \\ \quad \text{санитарно-защитной зоны АЭС.} \end{cases}$$

В последней оценке использованы коэффициенты риска эффективной дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен единый подход к развитию методики оценки риска и к установлению НБ и других уровней принятия решений по безопасности с использованием анализа риска в разных сферах деятельности человека, включая обеспечение безопасности НБТ. В основу разработки методики положена концепция 3-уровневой системы методического подхода к оценке риска. Основной частью в этом подходе является общая методика оценки риска, применимая к любому источнику вредного воздействия, в том числе к воздействию НЧ/НБМ. В статье описаны основные положения общей методики оценки риска, вклю-

чая определения базовых данных, промежуточных и основных показателей риска, а также расчетные формулы.

Частная методика оценки риска воздействия на здоровье человека конкретного источника и ее упрощенный вариант строятся на основе этой общей методики; она состоит из следующих частей:

- общая методика оценки риска, применимая к любым изучаемым источникам вредного воздействия;
- ЗДЭ для конкретного воздействия, полученная в виде повозрастных коэффициентов смертности или заболеваемости;
- общегосударственные или региональные МДД.

В этой структуре общая методика является основной методической частью частной методики. Такая структура методики оценки риска в полном развитии делает более прозрачными и сравнимыми как частные методики, так и поддержку принятия решений по защитным и прочим мерам от разных источников вреда на основе анализа риска.

При таком подходе к развитию методик оценки риска могут быть созданы основы для гармонизации регулирующих документов по обеспечению безопасности в разных сферах деятельности человека на основе оценки риска.

Предложен специальный показатель риска, удобный для разработки НБ и сравнения рисков в разных областях деятельности человека.

На основе этого подхода предложены общие универсальные НБ для профессиональных работников и для населения, а также основные отраслевые НБ и другие уровни принятия решений по безопасности для человека ряда современных регулируемых источников вредного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онищенко Г.Г., Пальцев М.А., Зверев В.В. и др. Биологическая безопасность. – М., ОАО Издательство «Медицина». – 2006. – 304 с.
2. Пальцев М.А., Гинцбург А.Л., Белушкина Н.Н. Биологическая безопасность. Глоссарий. – М., ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. – 2006. – 446 с.
3. Security implications of synthetic biology and nanobiotechnology. A risk and response assessment of advances in biotechnology. – Report of United Nations Interregional Crime and Justice Research Institute (UNICRI). – 2012. – 162 p.
4. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М., Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека. – 2004; Р 2.1.10.1920-04.
5. Демин В.Ф., Семенов В.Г. Анализ риска в решении вопросов радиационной, медицинской, социальной защиты персонала опасных производств и населения, проживающего в зоне их влияния. В сб. Радиационная медицина. т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М., ГНЦ «Институт биофизики», 2004. – С. 952 – 989.
6. Clark B., Barone S.Jr. Human Health Risk Assessment. National Center for Environmental Assessment, EPA US. – 2011, June 15. – 21 P.
7. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report. V. I, Annex A, – NY., United Nations, 2008, 322 P.
8. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. US EPA, EPA 402-R-11-001, 2011, 164 P.
9. <http://epa.gov/riskassessment/basicinformation.htm#risk>.
10. Оценка риска воздействия наноматериалов и наночастиц на организм человека. Методические рекомендации МР 1.2.0038-11, – М., Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2011.
11. Демин В.Ф., Иванов С.И., Новиков С.М. Общая методика оценки риска воздействия на здоровье населения разных источников опасности // Мед. радиол. и радиац. безоп. – 2009; 54 (1): 5–15.
12. Демин В.Ф., Захарченко И.Е. Эффекты и парадоксы конкуренции рисков // Мед. радиол. и радиац. безоп. – 2011; 56 (6): 5–11.
13. Роспотребнадзор. О создании межведомственной рабочей группы по гармонизации гигиенических нормативов, Приказ № 86 от 10.03.2010.
14. Рекомендации Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) от 2007 г. Публикация 103 МКРЗ. Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. – М.: Изд. ООО ПКФ «Алана». – 2009. – 344 с.
15. US National Ambient Air Quality Standards (40 CFR part 50), 2009.
16. Гигиенические нормативы химических веществ в окружающей среде. – С.-П., НПО «Профессионал», 2007.
17. C. Arden Pope III, Richard T. Burnett, Michael J. Thun et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution // JAMA, March 6. – 2002; 287 (9): 1132 (10).
18. Günter Oberdörster. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles // International Archives of Occupational and Environmental Health. – 2000; 74 (1): 1–8.
19. Nanomaterials – Toxicity, Health and Environmental Issues, ed. by C.S.S.R.Kumar. – WILEY-VCH. – 2006. – 333 p.