

Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Тарасова Е.В.¹, Балашов П.Е.^{1,3}

Современные подходы к гигиеническому нормированию фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны (обзор литературы)

¹Научный информационно-аналитический центр «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121187, Москва, Российская Федерация;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Достижение лекарственной независимости Российской Федерации за счёт локального производства по полному производственному циклу на территории страны стратегически значимых лекарственных средств требует обеспечения безопасности работающих, занятых в фармацевтическом производстве, что невозможно без современных подходов к гигиеническому нормированию фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны.

Цель работы — выявить перспективные направления актуализации существующей нормативно-методической базы в области гигиенического нормирования фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны.

В работе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, содержащей сведения о международных и национальных подходах к нормированию фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны.

Современные подходы к гигиеническому нормированию фармацевтических субстанций основаны на использовании в качестве точек отсчёта максимальных недействующих и реперных доз (концентраций) с учётом различных коэффициентов запаса, применении методов фармакокинетического моделирования для экстраполяции данных исследований пероральной токсичности на ингаляционную, машинного обучения для прогноза свойств химических веществ, оценке канцерогенного риска при нормировании генотоксикантов прямого действия, а также на установлении нормативов для вспомогательных веществ лекарственных средств и учёте биологической активности действующих веществ, являющихся аналогами эндогенно синтезируемых субстанций.

Нормативно-методическая база гигиенического нормирования фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны требует актуализации с учётом новых подходов. Наиболее перспективными представляются использование реперных доз в качестве точек отсчёта при обосновании безопасных уровней воздействия и фармакокинетического моделирования.

Ключевые слова: гигиеническое нормирование; фармацевтические субстанции; предельно допустимые концентрации; фармакокинетическое моделирование; коэффициенты запаса; точки отсчёта

Для цитирования: Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В., Балашов П.Е. Современные подходы к гигиеническому нормированию фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны (обзор литературы). Токсикологический вестник. 2025; 33(6): 448–456. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-448-456> <https://elibrary.ru/fnjzzn>

Для корреспонденции: Хамидулина Халидя Хизбулаевна, e-mail: Khamidulina.KhKh@fnncg.ru

Участие авторов. Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование финансируется в рамках НИР «Совершенствование методологии гигиенического нормирования фармацевтических субстанций (лекарственных средств) в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов» по отраслевой программе «Гигиена» Роспотребнадзора.

Поступила в редакцию: 22 ноября 2025 / Поступила после исправления: 2025 / Принята в печать: 25 ноября 2025 / Опубликована: 15 января 2026

Khalidya Kh. Khamidulina^{1,2}, Elena V. Tarasova¹, Peter E. Balashov^{1,3}

Modern approaches to hygienic regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area (literature review)

¹Scientific Information and Analytical Center "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 119048, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Drug independence of the Russian Federation requires the presence of full-cycle enterprises of strategically important medicines and, consequently, the safety of workers, which is impossible without modern approaches to the hygienic regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area.

The purpose of the study was to identify prospective areas for updating the existing regulatory and methodological framework in the hygienic regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area.

The article presents an analysis of domestic and foreign literature containing information on international and national approaches to the regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area.

Modern approaches to hygienic regulation of pharmaceutical substances based on the use of NOAEL (no observed adverse effective level) and BMD (benchmark dose) as points of departure taking into account different safety factors, the use of pharmacokinetic modeling methods to extrapolate data from oral toxicity studies to inhalation, machine learning to predict the properties of chemicals, assessment of carcinogenic risk when rationing direct-acting genotoxins, as well as on the establishment of standards for excipients of medicinal products and account for the biological activity of active substances that are analogues of endogenously synthesized substances.

The regulatory and methodological framework for hygienic regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area requires updating, taking into account new approaches. The most promising is the use of NOAEL and BMD as reference points in the justification of safe exposure levels, and pharmacokinetic modeling.

Keywords: *hygienic regulation; pharmaceutical substances; maximum permissible concentrations; pharmacokinetic modeling; safety factors; points of departure (POD)*

For citation: Khamidulina Kh.Kh., Tarasova E.V., Balashov P.E. Modern approaches to hygienic regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area (literature review). *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(6): 448–456. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-448-456> <https://elibrary.ru/fnjzzn> (in Russian)

For correspondence: Khalidya Kh. Khamidulina, e-mail: Khamidulina.KhKh@fncg.ru

Authors' contribution: All co-authors have made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

Conflict of interests. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest in relation to the publication of this article.

Funding. The study is funded as part of the research project "Methodology development of the hygienic regulation of pharmaceutical substances in the air of the working area, the atmospheric air of populated areas and the water of water bodies" of the Rospotrebnadzor sector program "Hygiene".

Received: November 22, 2025 / Accepted: November 25, 2025 / Published: January 15, 2026

Достижение лекарственной независимости Российской Федерации за счёт локального производства по полному производственному циклу на территории страны стратегически значимых лекарственных средств требует обеспечения безопасности работающих, занятых в фармацевтическом производстве, что невозможно без современных подходов к гигиеническому нормированию фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны¹.

Появление в последние годы принципиально новых лекарственных средств (в том числе таргетных препаратов), использование наноформ в качестве носителей действующих веществ, развитие методологии оценки воздействия химического фактора на организм, а также совершенствование материально-технического обеспечения производства привели к тому, что действующие методические указания МУ 1.1.726–98² по обоснованию гигиенических нормативов лекарственных средств, разработанные более 25 лет назад, не отвечают современным требованиям и актуальному состоянию фармацевтической отрасли и профилактической токсикологии.

Цель работы – выявить перспективные направления актуализации нормативно-методической базы в области гигиенического нормирования фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны.

¹ Распоряжение Правительства РФ от 7 июня 2023 года N 1495-р «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года».

² Методические указания МУ 1.1.726–98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28 декабря 1998 г.). М: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 1999.

Проведён анализ современных международных и национальных подходов к нормированию фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны, документов Американского агентства по охране окружающей среды (EPA), Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA), Европейского химического агентства (ECHA), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), научных статей, монографий.

При нормировании фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны необходимо учитывать ряд особенностей:

- избирательность фармакологического действия;
- широкий диапазон фармакологических эффектов и терапевтических доз;
- возможность развития специфических и отдалённых эффектов (сенсибилизирующего, мутагенного, репротоксического, канцерогенного, воздействия на эндокринную систему);
- наличие клинических испытаний, клинико-эпидемиологических данных;
- многокомпонентность лекарственных средств;
- применение средств доставки фармацевтических субстанций, в том числе наноформ.

Анализ международных и национальных подходов показал, что основой гигиенического нормирования является научное обоснование пороговых и недействующих уровней воздействия и выбор коэффициентов запаса (рис. 1) [1–7]. В зарубежной токсикологической практике используется термин *point of departure* (точка отсчёта) (далее – POD), соответствующий предполагаемому пороговому уровню воздействия или уровню отсутствия воздействия и обозначающий точку на кривой зависимости «доза – эффект», установленную на основе экспериментальных и эпидемиологических данных.

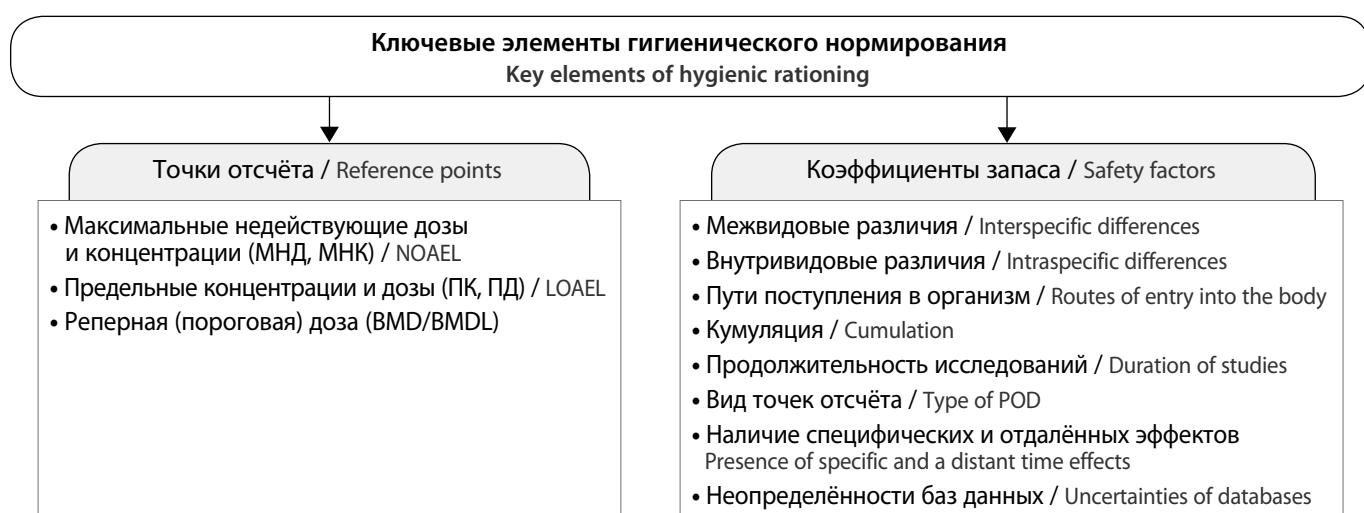


Рис. 1. Ключевые элементы гигиенического нормирования.

Fig. 1. Key elements of hygienic regulation.

Точками отсчёта в гигиеническом нормировании чаще всего являются пороговые и максимальные недействующие дозы и концентрации (NOEL, LOAEL, ПД, ПК, МНД, МНК) и реперные (пороговые) дозы benchmark-dose (BMD/BMDL).

В международной практике, в том числе в EFSA и EPA, всё шире используется величина BMD, представляющая собой меру воздействия вещества, вызывающую изменение уровня (частоты) того или иного ответа (benchmark response, BMR) по сравнению с контролем на определённую величину, как правило, равную 5 или 10% в зависимости от вида данных (абсолютные или относительные) [8–10]. Определяется BMD с учётом кривой зависимости «доза – эффект». Важно отметить, что реперная доза BMD – это доверительный интервал значений, вызывающих изменения в уровне ответа. При гигиеническом нормировании для расчёта безопасных уровней воздействия в зарубежной практике используется доза (концентрация), являющаяся нижней границей 95–98%-го доверительного интервала (benchmark dose lower confidence limit, BMDL).

Сравнение разных POD схематически представлено на рис. 2.

В системе гигиенического нормирования наряду с POD значимым является обоснование коэффициентов запаса (K3/SF), учитывающих меж- и внутривидовые различия, путь поступления в организм, кумуляцию, продолжительность исследований, характер POD, возможность развития специфических и отдалённых эффектов, качество исследований и неопределённости баз данных [11, 12]. Существуют разные подходы к количественному выражению K3 (табл. 1). Ко-

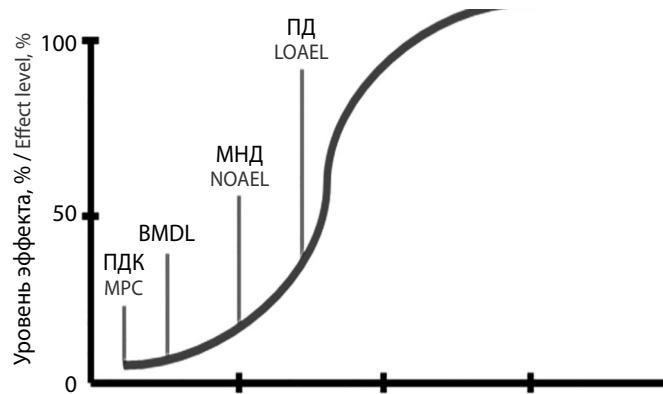


Рис. 2. Соотнесение разных точек отсчёта на кривой зависимости «доза – эффект».

Fig. 2. Correlation of different PODs on the dose-response curve.

эффициент запаса, как правило, определяется экспертным сообществом и может варьировать от 1 до 10. В некоторых случаях допускаются и большие коэффициенты. Так, ЕМА предлагает максимальный коэффициент межвидовых различий равный 12 [6]. В настоящее время предпринимаются попытки стандартизации коэффициентов запаса, что уже сделано для коэффициентов межвидовых различий (например, для крыс, мышей и кроликов они равны 4, 7 и 2,4 соответственно) [13, 14].

Подход NOAEL(LOAEL)/SF возник во второй половине XX века при обосновании гигиенического норматива как результат накопления большого количества данных эпидемиологических исследований и экспериментов на животных [1]. Во многом метод NOAEL/SF напоминает известную отечественному гигиеническому нормированию формулу $Lim_{ch}/K3$ (порог хронического действия, раз-

Таблица 1 / Table 1

Коэффициенты запаса (К3)
Safety factors

Вид К3 Type of safety factors	Специфика Specificity	Величина К3 Value of safety factors
Межвидовые Interspecific	Уровень метаболизма Metabolic rate	4 (крысы / rats) 7 (мыши / mice) 5 (хомяки / hamsters) 2,4 (кролики / rabbits) 2 (обезьяны / monkeys) 1,4 (собаки / dogs)
Внутривидовые Intraspecific	Работающие / Workers	5
	Население / Population	10
Продолжительность воздействия Duration of exposure	От подострого к хроническому From subacute to chronic	3–10
Точка отсчёта / Point of departure	От LOAEL к NOAEL / From LOAEL to NOAEL	2–10
Качество исследований / Quality of research	Неопределённость баз данных / Database uncertainty	1–10

делённый на коэффициент запаса). Однако, в отличие от порога хронического действия, величина NOAEL характеризует именно отсутствие эффекта, а не его минимальный уровень. Набор же коэффициентов запаса шире и понятнее при использовании. Поскольку за рубежом использование данного метода строго не регламентировано различными нормативно-правовыми актами, набор коэффициентов запаса неодинаков и во многом определяется организацией, разрабатывающей норматив.

По мнению экспертов EPA [10], у метода NOAEL/SF имеется ряд недостатков:

1. Зависимость от выбора уровней воздействия: если изначально выбрать для исследования высокие дозы или концентрации, то величина NOAEL может быть не установлена, что приведёт к использованию LOAEL. Коэффициент запаса 10, как правило, принимаемый для перехода от LOAEL к NOAEL, в действительности может быть как избыточен, так и недостаточен в зависимости от вида кривой «доза – эффект».

2. Зависимость от размера выборки объекта эксперимента: чем меньше выборка, тем шире доверительный интервал значений NOAEL при переходе к общей популяции. Данный недостаток может быть скорректирован введением дополнительного коэффициента запаса.

3. Не учитывается форма кривой «доза – эффект».

4. Несмотря на наличие соответствующего коэффициента запаса, мало учитывается качество исследования. Нельзя точно сказать, занижен или завышен был NOAEL при проведении низкокачественного исследования.

Ввиду вышеупомянутых недостатков подхода NOAEL/SF в международной практике гигиенического нормирования, в частности в EFSA и EPA, вместо точки отсчёта NOAEL используется BMD. EPA предлагает собственное программное обеспечение для расчёта величин BMD [15]. Преимущество данного подхода заключается в том, что учитывается форма кривой «доза – эффект» и устанавливается фиксированный порог значимости эффекта (5 или 10%).

Широкому использованию BMD препятствуют следующие факторы [8, 10]: необходимость учёта формата предоставленных данных (для абсолютных и относительных показателей BMD рассчитывается по-разному); большая трудоёмкость расчёта и меньшая изученность BMD по сравнению с NOAEL. Тем не менее данный подход с использованием BMD является одним из наиболее перспективных в гигиеническом нормировании.

Другим вариантом обоснования безопасности уровней воздействия веществ является фармако-

кинетическое моделирование, целью которого является определение норматива содержания фармацевтической субстанции в воздухе рабочей зоны на основании биологической ПДК, также можно отнести к перспективным подходам. Биологическая ПДК – это уровень вредного вещества (или продуктов его превращения) в организме работающего или уровень биологического ответа наиболее поражаемой системы организма, при котором непосредственно в процессе воздействия или в отдалённые сроки жизни настоящего или последующего поколений не возникает болезней или отклонений в состоянии здоровья, определяемых современными методами исследования.

Наиболее распространённый путь поступления лекарственных препаратов в организм человека – пероральный, поэтому большинство токсикологических исследований на животных также проводится с использованием внутрижелудочного введения. Однако в производственных условиях в экспозиции работающих преобладает ингаляционное поступление веществ, в некоторых случаях следует учитывать также накожный путь. С целью экстраполяции данных о порогах действия при внутрижелудочном поступлении на ингаляционное воздействие применяется фармакокинетическое моделирование с использованием показателей резорбции, распределения, накопления, метаболизма и элиминации веществ [16, 17]. В отличие от многих других веществ, кинетика фармакетических субстанций в организме обязательно изучается на этапе доклинических исследований. Фармакокинетическое моделирование всё чаще применяется в практике гигиенического нормирования. Примерами могут служить установленный гигиенический норматив для мезилата осимертиниба мезилата [18] и актуализация OEL, зарубежного аналога ПДК дапаглифлозина [19].

В отечественной практике гигиенического нормирования широко используется расчётный метод на основании высшей и минимальной суточных терапевтических доз (ВСТД и МСТД), изложенный в методических указаниях МУ 1.1.726–98. Метод не применяется к веществам, являющимся физиологически необходимыми компонентами питания человека; вводимым местно и парентерально; обладающим избирательным раздражющим, сенсибилизирующим действием, отдалёнными эффектами. Кроме того, проведённые исследования показывают, что в отношении таргетных препаратов метод даёт завышенные величины, не соответствующие истинно безопасным уровням воздействия (табл. 2).

При определённых условиях (вещества с узким терапевтическим интервалом, с потенциальной

Таблица 2 / Table 2

Сравнение расчётных ПДК (мг/м³) фармсубстанций в воздухе рабочей зоныComparison of calculated maximum allowable concentrations (MPC, mg/m³) of pharmaceutical substances in the air of the working area

Фармсубстанция Pharmaceutical substance	Расчёт по МСТД Calculation according to the minimum daily therapeutic dose	Расчёт по NOAEL Calculation according to NOAEL	Расчёт с использованием фармакокинетического моделирования Calculation using pharmacokinetic modeling
Осимертиниб мезилат / Osimertinib mesylate	0,1	0,005	0,005
Акалабрутиниб / Acalabrutinib	0,371	0,0875	0,006
Олапариб / Olaparib	0,86	0,00035	0,00036

возможностью развития специфических и отдалённых эффектов и др.) МУ 1.1.726–98 предписывают исключение контакта работающих с веществами, что достигается применением средств индивидуальной защиты изолирующего типа, значительно отягощающих труд. Такой подход не всегда оправдан, поскольку современный уровень развития материально-технической базы фармацевтических предприятий и методов аналитического контроля, обеспечивающих определение очень низких концентраций веществ в воздухе рабочей зоны, позволяют создавать безопасные условия труда работающих даже в таких случаях без применения средств индивидуальной защиты изолирующего типа.

В международной практике [20–22] при исследованиях токсических свойств химических веществ, в том числе лекарственных, применяются методы *in silico*, результаты которых потенциально могут быть использованы в целях гигиенического нормирования. *In silico* – обобщённое название исследований, проводимых с использованием компьютерного моделирования. Для прогнозирования свойств химических веществ, в том числе токсических, выделяют следующие группы методов компьютерного прогноза: регрессионные, классификационные и молекулярный докинг, в большей степени используемый для оценки фармакологических свойств [23].

Регрессионные методы, как правило, используются для прогнозирования количественных показателей свойств химических веществ, в частности параметров токсикометрии [24, 25]. С этой целью производят построение количественных соотношений «структура – активность» QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship). Уравнение регрессии рассчитывается на основе обучающей выборки, включающей соединения с известными количественными значениями биологической активности и молекулярных дескрипторов [26]. В связи с этим точность регрес-

сионных моделей во многом определяется точностью представления биологических данных, выбором молекулярных дескрипторов и используемым методом регрессии. Поэтому с учётом высокой вариабельности большинства прогнозируемых показателей необходима осторожность при экстраполяции регрессионных зависимостей на биологические объекты.

Классификационные методы, как следует из их названия, предназначены для классификации веществ. В отличие от регрессионных методов, их обучающая выборка содержит не количественные, а качественные значения биологической активности (наличие или отсутствие эффекта) [27]. Весьма перспективным и относительно новым классификационным методом является использование искусственных нейронных сетей [23].

Молекулярный докинг предполагает прогнозирование фармакологических свойств вещества на основании вычисления энергии связывания молекулы химического соединения с белком-мишенью [28]. Этот метод может быть полезен для гигиенического нормирования.

При установлении гигиенического норматива чрезвычайно важна оценка специфических и отдалённых эффектов.

Особое внимание на этапе доклинических исследований фармацевтических субстанций уделяется определению генотоксических свойств. Известно, что генотоксичность может быть обусловлена как прямым, так и опосредованным воздействием вещества на ДНК [29]. Прямое действие, согласно общепринятой гипотезе, является бесспоровым. В этом случае гигиенический норматив рекомендуется устанавливать на основе уровня минимального канцерогенного риска, значение которого в разных нормативных документах варьирует от 10^{-6} до 10^{-4} [30–34]. При опосредованной генотоксичности гигиенический норматив устанавливают, сравнивая пороговые или недействующие концентрации (дозы) для

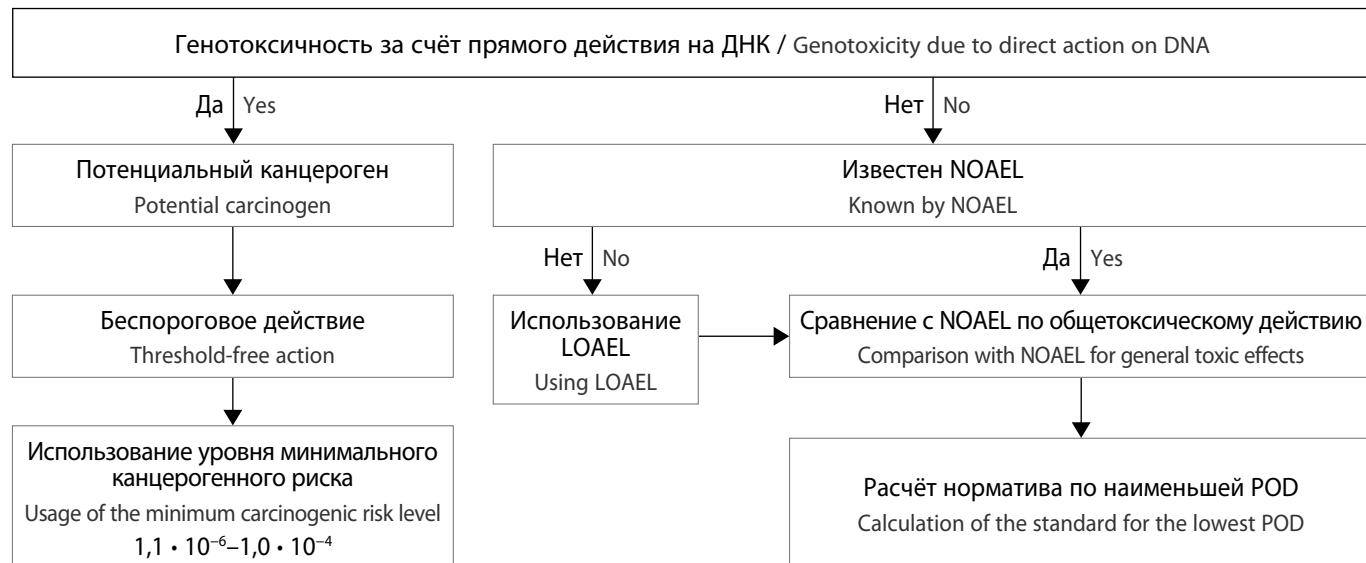


Рис. 3. Схема нормирования генотоксических веществ.

Fig. 3. Scheme of regulation of genotoxic substances.

специфического и общетоксического действия. При нормировании выбирается точка отсчёта с наименьшим значением. Следует отметить, что авторы работы [29] предлагают пересматривать установленные нормативы генотоксикантов прямого действия при определении конкретного порога генотоксичности. Открытым остается вопрос о доказательной базе порогового механизма действия генотоксичного вещества. Схема нормирования генотоксических веществ представлена на рис. 3.

Со второй половины XX века в терапии некоторых болезней всё больше используются лекарственные средства, действующие вещества которых являются аналогами секрецируемых в организме соединений. В основном это гормональные препараты. В работе [1] на примере эстрадиола предложен следующий подход к их нормирова-

нию. Если действующая субстанция представляет собой полный аналог эндогенного вещества (гормона), то гигиенический норматив устанавливается на таком уровне, чтобы количество вещества, поступающего при ингаляции в течение рабочего дня, не превышало 1% от синтезируемого в организме. Если же действующая субстанция не является полным аналогом эндогенного вещества, но обладает сходной биологической активностью, то его активность при попадании в организм работающего также не должна превышать 1% активности естественного вещества.

При гигиеническом нормировании лекарственных средств уделяется внимание оценке токсичности и опасности вспомогательных веществ.

Для некоторых видов вспомогательных веществ лекарственных средств (формообразователи, растворители, стабилизаторы, консерванты, красители и др.) предложено использовать в качестве предварительного безопасного уровня воздействия $1 \text{ мг}/\text{м}^3$ при отсутствии исследований порогов их действий [35]. Этот подход значительно упрощает гигиеническое нормирование вспомогательных веществ, но имеет и очевидные недостатки, агрегируя опасность. В соответствии с ГОСТ 12.1-007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», величина предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны $1 \text{ мг}/\text{м}^3$ соответствует высокоопасным веществам (2-й класс опасности). Проведённый анализ ПДК часто используемых вспомогательных веществ показал, что они, как правило, относятся к умеренно и малоопасным (3-й и 4-й классы опасности) (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Классы опасности и ПДК в воздухе рабочей зоны некоторых вспомогательных веществ
Hazard classes and MPS in the air of the working area of some excipients

Вещество Substance	ПДК _{раб.з.} , мг/м ³ MPS in the air of the working area, mg/m ³	Класс опасности Hazard class
Крахмал / Starch	10	4-й
Лактоза / Lactose	10	4-й
Бензойная кислота Benzoic acid	5	3-й
Тартразин Tartrazine	5	3-й

Существующая нормативно-методическая база гигиенического нормирования фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны требует существенной актуализации с учётом новых подходов. Наиболее перспективными представляются подходы с использованием реперных доз и фармакокинетического моделирования, внедрение которых в отечественную практику является целесообразным.

В настоящее время в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора «Научное обоснование системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения

России на 2026–2030 гг.» НИАЦ РПОХБ выполняет НИР «Совершенствование методологии гигиенического нормирования фармацевтических субстанций (лекарственных средств) в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов». Основные задачи НИР: научное обоснование применения результатов доклинических и клинических, токсикокинетических исследований при гигиеническом нормировании фармацевтических субстанций и оценка опасности современных способов доставки действующего вещества лекарственных средств в органы-мишени.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–3, 5–17, 19–21, 24–35 см. References)

- Рожков С.С., Смирнов А.В. Сопоставление российских и зарубежных показателей предельного вредного воздействия лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; (2): 222–31. <https://elibrary.ru/wyjzax>
- Хамидулина Х.Х., Уkolov A.I., Radilov A.C., Tarasova E.B., Zamkova I.V. Научное обоснование предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(9): 566–74. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-566-574> <https://elibrary.ru/ukywkk>
- Головко Ю.С., Ивашевич О.А., Матулис В.Э., Гапоник П.Н. Основные направления компьютерного моделирования биологической активности молекул. В кн.: *Химические проблемы создания новых материалов и технологий. Выпуск 3*. Минск; 2008. <https://elibrary.ru/zfxnqr>
- Васильев П.М., Голубева А.В., Королева А.Р., Перфильев М.А., Кочетков А.Н. Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023; 11(4): 390–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-390-408> <https://elibrary.ru/mbxmw>

REFERENCES

- Ku R.H. An overview of setting occupational exposure limits (OELs) for pharmaceuticals. *Chem. Health Saf.* 2000; 7(1): 34–7. [https://doi.org/10.1016/S1074-9098\(99\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S1074-9098(99)00070-2)
- Nielsen G.D., Ovrebo S. Background, approaches and recent trends for setting health-based occupational exposure limits: a minireview. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 51(3): 253–69. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.04.002>
- Binks S.P. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup. Med. (Lond.)*. 2003; 53(6): 363–70. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqg116>
- Rozhkov S.S., Smirnov A.V. Comparison of Russian and foreign indicators of the maximum harmful effects of medicines. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2016; (2): 222–31. <https://elibrary.ru/wyjzqx> (in Russian)
- The Association of the British Pharmaceutical Industry. Guidance on setting In-House occupational exposure limits for airborne therapeutic substances and their intermediates; 1995.
- EMA. Setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities – Scientific guideline. Available at: <https://ema.europa.eu/en/setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities-scientific-guideline>
- WHO. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits / published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization; 1994. Available at: <https://iris.who.int/items/2068717b-4d4b-4951-acc8-0df711d7fb77>
- ChemSafetyPRO. What Is Benchmark Dose (BMD) and How to Calculate BMDL; 2018. Available at: [https://chemsafetypro.com/Topics/CRA/What_Is_Benchmark_Dose_\(BMD\)_and_How_to_Calculate_BMDL.html](https://chemsafetypro.com/Topics/CRA/What_Is_Benchmark_Dose_(BMD)_and_How_to_Calculate_BMDL.html)
- EFSA. Workshop confirms BMD approach as the best method for dose-response modelling in risk assessment; 2017. Available at: <https://efsa.europa.eu/en/events/event/170301-0>
- Davis J.A., Giff J.S., Zhao Q.J. Introduction to benchmark dose methods and U.S. EPA's benchmark dose software (BMDS) version 2.1.1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 254(2): 181–91. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.10.016>
- Dankovic D.A., Naumann B.D., Maier A., Dourson M.L., Levy L.S. The scientific basis of uncertainty factors used in setting occupational exposure limits. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12(1): 55–68. <https://doi.org/10.1080/15459624.2015.1060325>
- Johanson G., Moto T.P., Schenk L. A scoping review of evaluations of and recommendations for default uncertainty factors in human health risk assessment. *J. Appl. Toxicol.* 2023; 43(1): 186–94. <https://doi.org/10.1002/jat.4386>
- EPA. Recommended Use of Body Weight 3/4 as the Default Method in Derivation of the Oral Reference Dose. Available at: <https://epa.gov/risk/recommended-use-body-weight-34-default-method-derivation-oral-reference-dose>
- Introduction to Allometric Scaling and Its Use in Toxicology and Health Risk Assessment; 2019. Available at: https://chemsafetypro.com/Topics/CRA/Introduction_to_Allometric_Scaling_and_Its_Use_in_Toxicology_and_Health_Risk_Assessment.html
- EPA. Benchmark Dose Tools. Available at: <https://epa.gov/bmds>
- Naumann B.D., Weideman P.A., Sarangapani R., Hu S.C., Dixit R., Sargent E.V. Investigations of the use of bioavailability data to adjust occupational exposure limits for active pharmaceutical ingredients. *Toxicol. Sci.* 2009; 112(1): 196–210. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp195>
- Reichard J.F., Maier M.A., Naumann B.D., Pecquet A.M., Pfister T., Sandhu R., et al. Toxicokinetic and toxicodynamic considerations when deriving health-based exposure limits for pharmaceuticals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 79(Suppl. 1): S67–78. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.027>
- Khamidulina Kh.Kh., Ukolov A.I., Radilov A.S., Tarasova E.V., Zamkova I.V. Scientific substantiation of the maximum permissible concentration of the pharmaceutical substance osimertinib mesylate in the air of the working area. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2024; 64(9): 566–74. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-566-574> <https://elibrary.ru/ukywkk> (in Russian)
- Gould J.C., Kasichayanu S., Shepperly D.C., Boulton D.W. Use of low-dose clinical pharmacodynamic and pharmacokinetic data to establish an occupational exposure limit for dapagliflozin, a potent inhibitor of the renal sodium glucose co-transporter 2. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2013; 67(1): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.07.002>
- Han J.J. FDA Modernization Act 2.0 allows for alternatives to animal testing. *Artif. Organs*. 2023; 47(3): 449–50. <https://doi.org/10.1111/aor.14503>
- NIH. Tox21. Available at: <https://www.niehs.nih.gov/research/programs/tox21>
- Golovko Y.U.S., Ivashkevich O.A., Matulis V.E., Gaponik P.N. The main directions of computer modeling of biological activity of molecules. In: *Chemical Problems of Creating New Materials and Technologies. Volume 3 [Khimicheskie problemy sozdaniya novykh materialov i tekhnologii. Vypusk 3]*. Minsk; 2008. <https://elibrary.ru/zfxnqr> (in Russian)
- Vasiliyev P.M., Golubeva A.V., Koroleva A.R., Perfiliev M.A., Kochetkov A.N. In silico prediction of toxicological and pharmacokinetic characteristics of medicinal compounds. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2023; 11(4): 390–408. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-390-408> <https://elibrary.ru/mbxmw> (in Russian)
- Fahrmeir L., Kneib T., Lang S., Marx B.D. *Regression: Models, Methods and Applications*. New York: Springer; 2021.
- Gramatica P. Principles of QSAR modeling: comments and suggestions from personal experience. *Int. J. Quant. Struct.-Prop. Relat.* 2020; 5(3): 61–97. <https://doi.org/10.4018/IJQSPR.20200701.001>
- Wang L., Ding J., Pan L., Cao D., Jiang H., Ding X. Quantum chemical descriptors in quantitative structure–activity relationship models and their applications. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.* 2021; 217: 104384. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2021.104384>
- Sammut C., Webb G.I., eds. *Encyclopedia of Machine Learning*. New York: Springer; 2011.
- Pinzi L., Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(18): 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Lovsin Barle E., Winkler G.C., Glowienke S., Elhajouji A., Nunic J., Martus H.J. Setting occupational exposure limits for genotoxic substances in the pharmaceutical industry. *Toxicol. Sci.* 2016; 151(1): 2–9. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw028>
- Högberg J., Järnberg J. Approaches for the setting of occupational exposure limits (OELs) for carcinogens. *Crit. Rev. Toxicol.* 2023; 53(3): 131–67. <https://doi.org/10.1080/10408444.2023.2218887>
- BAU. TRGS 910 Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen. Available at: <https://baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/TRGS-910> (in Deutsch)

32. ECHA. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Available at: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
33. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Current Intelligence Bulletin: Update of NIOSH Carcinogen Classification and Target Risk Level Policy for Chemical Hazards in the Workplace; 2013. Available at: <http://cdc.gov/niosh/docket/review/docket240A/pdf/EID-CIB-11052013.pdf>
34. International Conference on Harmonisation (ICH). ICH M7 guideline, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, Step 4. Available at: <https://fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm347725.pdf>
35. Wiesner L, Araya S, Lovsin Barle E. Identifying nonhazardous substances in pharmaceutical manufacturing and setting default health-based exposure limits (HBELs). *J. Appl. Toxicol.* 2022; 42(9): 1443–57. <https://doi.org/10.1002/jat.4323>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хамидулина Халидя Хизбулаевна – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель НИАЦ РПОХБ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: Khamidulina.KhKh@fncg.ru

Тарасова Елена Владимировна – кандидат хим. наук, старший научный сотрудник, заместитель руководителя НИАЦ РПОХБ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Российская Федерация. E-mail: tarasova.ev@fncg.ru

Балашов Пётр Евгеньевич – специалист организационно-методического отдела НИАЦ РПОХБ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Российская Федерация. E-mail: Balashov.PE@fncg.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Khalidya Kh. Khamidulina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Head of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Moscow, 121087, Russian Federation; Professor, Head of the Department of Hygiene, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, Moscow, 125993, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7319-5337> E-mail: Khamidulina.KhKh@fncg.ru

Elena V. Tarasova – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Deputy Head of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Moscow, 121087, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4020-3123> E-mail: tarasova.ev@fncg.ru

Peter E. Balashov – Specialist at the Organizational and Methodological Department of the Scientific Information and Analytical Center “Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances” of the F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Moscow, 121087, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-9233-7430> E-mail: Balashov.PE@fncg.ru

