

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Читать  
онлайн  
Read  
onlineЗайцева Н.В.<sup>1,2</sup>, Землянова М.А.<sup>1</sup>, Кольдибекова Ю.В.<sup>1</sup>, Кирьянов Д.А.<sup>1</sup>,  
Чигвинцев В.М.<sup>1</sup>

## Оценка особенности комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей маркёров экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российская академия наук», 119071, Москва, Россия

**Введение.** Оценка типа комбинированного действия химических веществ представляет сложную и актуальную проблему гигиены и профилактической медицины.

**Цель работы** — расширение методических подходов к оценке особенностей комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья.

**Материалы и методы.** Использована базовая модель множественной логистической регрессии, предусматривающая оценку вероятности развития негативного эффекта одновременно при изолированном и комбинированном действии веществ. Реализация модели выполнена для трёх компонентов, экспозиция которых подтверждена биомаркёрами экспозиции. Экспертная оценка типа комбинированного действия выполнена с учётом знака коэффициентов регрессии полученных моделей. Количественная оценка дополнительного риска негативных эффектов при изолированном и комбинированном действии веществ проведена по параметрам причинно-следственных связей биомаркёров экспозиции и эффектов. Апробация методического подхода выполнена для условий реальной хронической аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном, значительно превышающей референтные концентрации (15,4 Rfc), оксидом алюминия и гидрофторидом на уровне референтных значений (0,2–0,8 Rfc). В качестве биомаркёров эффектов использованы результаты моделирования причинно-следственных связей на основе проведённых ранее (2021–2022 гг.) медицинских обследований 454 экспонированных и неэкспонированных детей 4–7 лет.

**Результаты.** В зависимости от бинарного сочетания трёх химических веществ и выбора биомаркёра негативного эффекта (8 показателей) выявлены различные варианты комбинированного действия (всего 24 варианта). Для 10 из них установлено усиление негативного эффекта. Преобладающим является синергетический характер действия, обуславливающий дополнительный к изолированному риск развития негативных эффектов со стороны иммунной, костной и нервной систем, превышающий до 56,8 раза приемлемый уровень.

**Ограничения исследования.** В исследовании особенность комбинированного действия оценивалась по бинарному сочетанию веществ, виду негативного эффекта и уровню биомаркёров.

**Заключение.** В практике гигиенических оценок необходим учёт дополнительного риска развития негативных эффектов при более сложных типах комбинированного действия (синергизм, антагонизм), чем простая суммация, что позволит повысить объективность гигиенической оценки риска для здоровья экспонируемого населения.

**Ключевые слова:** комбинированное действие; маркёры экспозиции; маркёры негативных эффектов; риск для здоровья; синергизм; антагонизм; эмерджентность

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (протокол заседания № 2 от 11.02.2021 г.), проведено согласно общепринятым научным принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.).

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М. Оценка особенности комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей маркёров экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(10): 1132–1142. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142> <https://elibrary.ru/qhvjbh>

**Для корреспонденции:** Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

**Участие авторов:** Зайцева Н.В. — редактирование; Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Кольдибекова Ю.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста; Кирьянов Д.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Чигвинцев В.М. — сбор материала и обработка данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счёт средств федерального бюджета.

Поступила: 21.08.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликовано: 20.11.2023

Nina V. Zaitseva<sup>1,2</sup>, Marina A. Zemlyanova<sup>1</sup>, Juliya V. Koldibekova<sup>1</sup>, Dmitriy A. Kiryanov<sup>1</sup>, Vladimir M. Chigvintsev<sup>1</sup>

## Evaluation of the peculiarity of the combined action of a number of chemicals based on the analysis of parameterized cause-effect relationships of markers of exposure and negative effects and quantitative evaluation of additional health risk

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991, Russian Federation

**Introduction.** Assessing the type of combined action of chemicals is a complex and pressing problem of hygiene and preventive medicine.

**The purpose of the work** is to expand methodological approaches to assessing the characteristics of the combined interaction of a number of chemical substances based on the analysis of parameterized cause-and-effect relationships of exposure and negative effects and quantitative assessment of additional health risks.

**Materials and methods.** There was applied basic multiple logistic regression model, which is an assessment of the probability of developing a negative effect simultaneously with the isolated and combined effects of substances. The model was implemented for three components, the exposure of which was confirmed by exposure to biomarkers. Expert assessment of the type of combined action, carried out taking into account the regression coefficients of the adopted models. Quantitative assessment of the additional risk of negative effects from isolated and combined exposure to substances is carried out according to the parameters of cause-and-effect relationships of exposure to biomarkers and effects. Approbation of the methodological method provided for conditions of exposure to short-term aerogenic exposure to benzo(a)pyrene, significantly exceeding the reference concentrations (15.4 Rfc), with combustion oxide and hydrofluoride at the level of reference indicators (0.2–0.8 Rfc). The results of a study of cause-and-effect relationships based on previously conducted (in 2021–2022) medical examinations of four hundred fifty four exposed and unexposed 4–7 years children were used as biomarker effects.

**Results.** Depending on the binary combination of three chemical substances and the choice of biomarker of the negative effect (8 indicators), various options for the combined action were identified (24 options in total). For 10 of them, an increase in the adverse effect was established. The predominant nature of the action is the synergistic nature, which causes, in addition to the isolated one, the risk of developing negative effects on the part of the immune, bone and nervous systems, exceeding up to 56.8 times the acceptable level.

**Limitations.** During the combination effect, there was measured the substance in a binary combination of substances, taking into account the adverse effect and the direction of biomarkers.

**Conclusion.** In the practice of hygienic assessments, it is necessary to take into account the additional risk of developing negative effects with more complex types of combined action (synergism, antagonism) than simple summation, which will increase the objectivity of the hygienic assessment of the risk to the health of the exposed population.

**Keywords:** combined action; exposure markers; negative effect markers; health risk; synergy; antagonism; emergence

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the local ethical committee of the Federal Scientific Center for Medical and Reservative Technologies for Risk Management of the Population of the Rospotrebnadzor (meeting protocol No. 2 dated 11.02.2021), and the Gelsinki Helsinki Declaration of the World Medical Association (as amended 2013) was carried out.

**For citation:** Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova J.V., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M. Evaluation of the peculiarity of the combined action of a number of chemicals based on the analysis of parameterized cause-effect relationships of markers of exposure and negative effects and quantitative evaluation of additional health risk. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(10): 1132–1142. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142> <https://elibrary.ru/qhvjbh> (In Russ.)

**For correspondence:** Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci., Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

### Information about authors:

Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>  
Zemlyanova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>  
Koldibekova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526>  
Kiryanov D.A., <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>  
Chigvintsev V.M., <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>

**Contribution:** Zaitseva N.V. – editing; Zemlyanova M.A. – the concept and design of the study, editing; Koldibekova Yu.V. – the concept and design of the study, collection and processing of material, writing text; Kiryanov D.A. – study concept and design, editing; Chigvintsev V.M. – collection and processing of material, statistical processing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: August 21, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: November 20, 2023

## Введение

Оценка типа комбинированного действия химических веществ представляет собой одну из сложных и актуальных проблем гигиены. Изучение потенциального совместного влияния нескольких химических веществ при одновременном поступлении в организм, анализ и характеристика общих закономерностей и выделение особенностей комбинированной токсичности лежат в основе методических подходов к оценке риска комбинированного действия загрязняющих веществ и управления этим риском<sup>1,2</sup>.

Концепция установления и гигиенические аспекты проблемы комбинированного действия химических веществ развивались на протяжении десятилетий с постоянно меняющимися рамками неопределённости, понятий, методологий [1, 2] и приоритетов<sup>3,4</sup> [3]. К настоящему времени по результатам международных и национальных исследований выработаны методические подходы к изучению характера комбинированного действия химических веществ, что отражено в руководящих документах, подготовленных в рамках семинаров Всемирной организации здравоохранения (WHO)<sup>1,2</sup>, Международной организации по программе химической безопасности (IPCS)<sup>5</sup> и Государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации<sup>6</sup>.

Существующие наработки свидетельствуют о том, что в большинстве случаев для веществ, токсикология которых изучена достаточно детально, при их комбинированном действии исследователи теоретически прогнозируют более высокую токсичность смеси по сравнению с изолированным действием составляющих её компонентов<sup>7</sup> [4, 5]. Данный подход основан на концепции суммирования негативного действия веществ в смеси с количественной оценкой суммы эффектов или суммы доз [6]. При этом формально принимается сходство механизмов токсического действия веществ в смеси и таргетности к критическим органам и системам каждого её компонента [4]. Однако токсиканты с разным метаболизмом и тропностью к органам-мишеням часто действуют на организм совместно несколько иначе, чем каждый по отдельности<sup>8</sup>.

Комбинированное действие веществ описывается с помощью обширной терминологической системы. В настоящее время выделяют три основных типа комбинированного действия веществ при их одновременном поступлении в

организм: аддитивный, синергетический и антагонистический. Определения их взяты из ключевых документов Агентства по охране окружающей среды (USEPA)<sup>9</sup>, Межведомственной группы по рискам для здоровья от химических веществ (IGHRC)<sup>10</sup>, Всемирной организации здравоохранения (WHO)<sup>11</sup> и адаптированы.

Характер комбинированного действия, при котором суммарный эффект смеси веществ равен сумме эффектов каждого из них при изолированном действии, является аддитивным<sup>2</sup>. В таком случае можно сказать, что смесь веществ проявляет себя как одно вещество, и отдельные её компоненты являются полностью взаимозаменяемыми в изоэффективных дозах или концентрациях<sup>12</sup>. Если же суммарный эффект смеси превышает сумму эффектов каждого отдельного вещества, то тип комбинированного действия оценивается как синергизм<sup>2</sup>. При синергетическом эффекте может наблюдаться биологическое усиление действия компонентов смеси по мере их прохождения по биогеохимическим циклам и при одновременном поражении нескольких систем организма, что приводит к более значимым негативным последствиям (эффектам) [7]. Разновидностью синергичности в теории систем и других областях знаний (биологии, генетике, экологии) является понятие эмерджентности – появления негативных эффектов, не присущих при изолированном воздействии каждого компонента. Специфика понятия заключается в его новизне: чем сложнее многокомпонентная структура системы, тем более объёмны свойства эмерджентности [8]. Если суммарный эффект смеси меньше суммы эффектов отдельных её компонентов, комбинированное действие носит антагонистический характер<sup>2</sup>. При этом вещества могут взаимно влиять на кинетику поступления, превращения и выведения<sup>9</sup>, а также быть конкурентными и неконкурентными антагонистами. Реакция организма при взаимодействии таких антагонистов может проявляться без изменения, с сохранением или усилением максимальной величины негативного ответа [9].

В настоящее время изучение характера комбинированного действия проводится преимущественно в экспериментальных исследованиях на биологических объектах (мелких грызунах) при моделировании острой и субхронической токсичности, которая оценивается одним эффектом (как правило, летальным) [10–12]. Межвидовые различия организма человека и экспериментальных животных являются источником неопределённости, которые могут быть связаны с относительно повышенной интенсивностью ответной реакции, а также с более широким спектром химических веществ, негативно воздействующих на здоровье человека по сравнению с модельными биологическими объектами<sup>13</sup>. Кроме этого, недостаточность накопленных знаний, полученных в эпидемиологических и клинических исследованиях, также увеличивает степень неопределённости.

Обозначенная проблема актуальна для регионов Российской Федерации с размещением и функционированием хозяйствующих субъектов, специализирующихся на производстве алюминия (около 40 предприятий), где большая часть населения из зон аэрогенной химической экспозиции подвергается комбинированному действию токсичных ве-

<sup>1</sup> Meek M.E., Boobis A.R., Crofton K.M., et al. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. [Электронный ресурс]. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21466831/> (дата обращения: 15.04.2023 г.).

<sup>2</sup> Chemical mixtures in source water and drinking-water. Geneva: World Health Organization; 2017. 81 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512374> (дата обращения: 15.04.2023 г.).

<sup>3</sup> Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals, Series on Testing and Assessment Environment, Health and Safety Division, Environment Directorate. OECD. 2018. No. 296. 119 p.

<sup>4</sup> US EPA (United States Environmental Protection Agency) (2007). Concepts, Methods, and Data sources for Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document. EPA/600/R-06/013F <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=190187>

<sup>5</sup> Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. World Health Organization, 2009. No. 7. 83 p.

<sup>6</sup> Постановление экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий: Методические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения СССР. Главное санитарно-эпидемиологическое управление, 1987. 47 с.

<sup>7</sup> Federal Environment Agency: Ecotoxicological combined effects from chemical mixtures. Part I: Relevance and adequate consideration in environmental risk assessment of plant protection products and biocides [Электронный ресурс]. Доступно: <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/ecotoxicological-combined-effects-from-chemical> (дата обращения: 15.04.2023 г.).

<sup>8</sup> Чеснокова С.М. Основы токсикологии и экотоксикологии: учеб. пособие. С.М. Чеснокова, О.В. Савельев; Владим. гос. ун-т им. А.Г. и Н.Г. Столетовых. Владимир: Изд-во ВлГУ, 2019. 132 с.

<sup>9</sup> USEPA (2000). Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures. EPA/630/R-00/002. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency ([https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscmm.getfile?p\\_download\\_id=4486](https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscmm.getfile?p_download_id=4486), accessed 23 January 2017).

<sup>10</sup> IGHRC (2009) Chemical mixtures: a framework for assessing risk to human health (CR14). Institute of Environment and Health, Cranfield University, UK. ([https://www.iehconsulting.co.uk/IEH\\_Consulting/IEHSPubs/IGHRC/cr14.pdf](https://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/IEHSPubs/IGHRC/cr14.pdf), accessed 17 March 2017).

<sup>11</sup> WHO (2009). Assessment of combined exposures to multiple chemicals: Report of a WHO/IPCS international workshop. Geneva: World Health Organization (<https://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj7.pdf>, accessed 23 January 2017).

<sup>12</sup> Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. 608 с.

<sup>13</sup> Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2002. 395 с.

ществ, преимущественно бенз(а)пирена, оксида алюминия, фторсодержащих неорганических соединений [13]. Данные вещества относятся к чрезвычайно и высокоопасным для здоровья человека (1-й и 2-й классы), оказывают политропное действие на организм при внешнесредовом поступлении. Органами-мишенями при длительной аэрогенной экспозиции<sup>14</sup> алюминием являются центральная нервная система и органы дыхания, бенз(а)пиреном – иммунная система, гидрофторидом и фторидами твёрдыми плохо растворимыми – костная система и органы дыхания. Оксид алюминия, будучи нейротропным веществом, оказывает прямое цитотоксическое действие на нейроны головного мозга и астроциты, нарушая синтез полипептидной цепи белковой молекулы, аксональный транспорт, синтез и активность нейромедиаторов [14]. Также  $Al_2O_3$  оказывает прямое цитотоксическое действие на рецепторы дыхательных путей с образованием активных форм кислорода, повышением сенсорной чувствительности к алюминию и развитием воспалительного ответа [15]. Иммунодепрессивное действие бенз(а)пирена характеризуется дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета, в том числе подавлением продукции интерлейкинов и интерферонов, снижением защитной барьерной функции слизистых оболочек<sup>15</sup>. Фторид-ион обладает высокой реакционной способностью, прямым цитотоксическим и декальцинирующим действием на протоплазму клетки, оказывает митогенное действие на остеобласты, нарушает кальциевый баланс и синтез коллагена в костной ткани, что способствует остеокластической реакции и нарушению ремоделирования костной ткани<sup>16</sup>. Также фторид-ион разрушает защитный слой эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов с развитием воспалительной реакции<sup>17</sup>.

Актуально расширение существующих методических подходов к определению особенностей комбинированного действия веществ в разных сочетаниях на основе анализа причинно-следственных связей, отражающих внешнесредовое воздействие загрязнителей, в том числе бенз(а)пирена, соединений алюминия и фтора, и ответных реакций организма человека в рамках известных типов комбинированного действия. Для установления характера комбинированного действия нескольких веществ целесообразна оценка биологически правдоподобных последовательностей ключевых событий в системе «экспозиция химических веществ – отклонение биомаркёров экспозиции от референтных значений – отклонение биомаркёров негативного эффекта от физиологической нормы», приводящих к наблюдаемому негативному ответу [16]. При этом типы комбинированной токсичности могут быть не одинаковыми по отношению к разным эффектам [17]. Количественная оценка формируемых рисков для здоровья в условиях комбинированной экспозиции веществ на основе параметров зависимости «концентрация – ответ» и их интерпретация с использованием существующих критериев приемлемости риска позволит повысить объективность гигиенических оценок рисков для здоровья экспонируемого населения, что необходимо для повышения адекватности принимаемых управленческих решений.

**Цель работы** – расширение методических подходов к оценке особенностей комбинированного действия ряда химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов и количественной оценки дополнительного риска для здоровья.

<sup>14</sup> Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920–04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004. 143 с.

<sup>15</sup> Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков. Саратов: Изд-во СВБХБ, 2007. 420 с.

<sup>16</sup> Журавская Н.С., Рущенко Н.А., Окунь Б.В. и др. Интоксикация фтором и его соединениями: учеб. пособие. Владивосток: Медицина ДВ, 2014. 54 с.

<sup>17</sup> Урясьев О.М., Чунтыжева Е.Г., Панфилов Ю.А. Токсическое поражение органов дыхания. М., 2015. 97 с.

## Материалы и методы

Для выявления и количественной оценки особенности комбинированного действия химических веществ использован методический подход, основанный на анализе параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов, развивающихся со стороны критических органов и систем экспонированных лиц. В качестве базовой использована классическая модель множественной логистической регрессии, теоретически предусматривающая оценку вероятности отклонения биомаркёра негативного эффекта от физиологической нормы как при изолированном, так и комбинированном действии веществ независимо от пути их поступления.

Поскольку характер действия сложной системы возможных комбинаций веществ трудно поддаётся интерпретации, для решения поставленной задачи в модели учитывали бинарные комбинации веществ в различных сочетаниях. В случае одновременной экспозиции тремя веществами уравнение модели имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{23}x_2x_3 + b_{13}x_1x_3)}} \quad (1)$$

где  $p$  – вероятность отклонения маркёра эффекта от физиологической нормы при одновременном развитии эффектов изолированного и комбинированного действия трёх веществ;  $x_1, x_2, x_3$  – концентрация каждого вещества в биосреде при экспозиции тремя веществами (маркёры экспозиции, подтверждающие факт экспозиции каждого вещества), мг/дм<sup>3</sup>;  $b_0$  – параметр модели, характеризующий уровень вероятности отклонения маркёра эффекта от физиологической нормы независимо от влияния изучаемых факторов экспозиции (фоновый уровень);  $b_1, b_2, b_3, b_{12}, b_{13}, b_{23}$  – параметры модели, характеризующие скорость нарастания вероятности отклонения маркёра эффекта от физиологической нормы при единичном увеличении маркёра экспозиции в случае изолированного действия веществ  $x_1, x_2, x_3$  и комбинированного действия веществ в бинарной смеси  $x_{12}, x_{13}, x_{23}$ .

В качестве независимых переменных выступают концентрации маркёров экспозиции в биологических средах, в качестве зависимых – значения биохимических и иммунологических показателей негативных эффектов, доказанно связанных с экспозицией веществ.

Интерпретация результатов моделирования выполняется на основе матрицы, разработанной для экспертной оценки типа комбинированного действия химических веществ. Оценка основана на сопоставительном анализе знаков коэффициентов регрессии полученных моделей, описывающих одновременно изолированное и комбинированное действие ( $b_i, b_j, b_{ij}$ ). Критерием оценки комбинированного действия веществ на развитие негативного эффекта является знак коэффициента регрессии этой пары. Если коэффициент регрессии не отличается от нуля ( $b_{ij} = 0$ ), действие оценивается как адекватное изолированному. Если коэффициент регрессии имеет положительное значение ( $b_{ij} > 0$ ), действие оценивается как усиление негативного эффекта, если же значение отрицательное ( $b_{ij} < 0$ ) – как ослабление негативного эффекта. Особую опасность представляет комбинированное действие веществ, обуславливающее усиление негативного эффекта, то есть его синергетический характер. Именно этот тип является ключевым для оценки негативных последствий при комбинированной экспозиции. Интегральная оценка типа комбинированного действия бинарной смеси веществ на каждый орган-мишень выполняется с учётом установленной вероятности отклонения патогенетически значимых биомаркёров негативных эффектов и наибольшей частоты встречаемости соответствующих им выявленных типов действия.

Количественная оценка дополнительной вероятности, сформированной в результате эффектов одновременно комбинированного действия трёх веществ, проводится по расчёту разницы вероятности отклонения биомаркёра

Таблица 1 / Table 1

**Матрица для экспертной оценки типа комбинированного действия химических веществ**  
**Matrix for expert evaluation of the type of combined action of chemicals**

Коэффициенты регрессии Regression coefficients			Тип комбинированного действия веществ в бинарном сочетании Type of combined action of substances in a binary mixture	Результат комбинированного действия в отношении негативного эффекта The result of the combined action in relation to the adverse effect
изолированное действие вещества i (b <sub>i</sub> ) isolated action of substance i (b <sub>i</sub> )	изолированное действие вещества j (b <sub>j</sub> ) isolated action of substance j (b <sub>j</sub> )	комбинированное действие веществ i и j (b <sub>ij</sub> ) combined action of substances i and j (b <sub>ij</sub> )		
0	> 0	0	Изолированное действие вещества (i) Isolated action of the substance (i)	Адекватно изолированному Adequately isolated
0	> 0	< 0	Антагонизм / Antagonism	Ослабление / Weakening
0	0	> 0	Эмерджентность / Emergence	Усиление / Intensification
0	0	0	Отсутствие эффекта / No effect	Адекватно изолированному Adequately isolated
0	0	< 0	Эмерджентность / Emergence	Ослабление / Weakening
0	< 0	> 0	Синергизм / Synergy	Усиление / Intensification
0	< 0	0	Изолированное действие вещества (i) Isolated action of the substance (i)	Адекватно изолированному Adequately isolated
0	< 0	< 0	Синергизм / Synergy	Ослабление / Weakening
> 0	> 0	> 0	Синергизм / Synergy	Усиление / Intensification
> 0	> 0	0	Аддитивность / Additivity	Адекватно изолированному Adequately isolated
> 0	> 0	< 0	Антагонизм / Antagonism	Ослабление / Weakening
> 0	0	> 0	Синергизм / Synergy	Усиление / Intensification
> 0	0	0	Изолированное действие вещества (i) Isolated action of the substance (i)	Адекватно изолированному Adequately isolated
> 0	0	< 0	Антагонизм / Antagonism	Ослабление / Weakening
> 0	< 0	> 0	Синергизм / Synergy	Усиление / Intensification
> 0	< 0	0	Аддитивность / Additivity	Адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии Adequate to a simple summation of effects in an isolated action
> 0	< 0	< 0	Синергизм по веществу (i) и антагонизм по веществу (j) Substance synergism (i) and substance antagonism (j)	Ослабление / Weakening
< 0	> 0	> 0	Синергизм / Synergy	Усиление / Intensification
< 0	> 0	0	Аддитивность / Additivity	Адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии Adequate to a simple summation of effects in an isolated action
< 0	> 0	< 0	Синергизм по веществу (i) и антагонизм по веществу (j) Substance synergism (i) and substance antagonism (j)	Ослабление / Weakening
< 0	0	> 0	Синергизм / Synergy	Усиление / Intensification
< 0	0	0	Изолированное действие вещества (i) Isolated action of the substance (i)	Адекватно изолированному Adequately isolated
< 0	0	< 0	Синергизм / Synergy	Ослабление / Weakening
< 0	< 0	> 0	Антагонизм / Antagonism	Усиление / Intensification
< 0	< 0	0	Аддитивность / Additivity	Адекватно простой суммации эффектов при изолированном действии Adequate to a simple summation of effects in an isolated action
< 0	< 0	< 0	Синергизм / Synergy	Ослабление / Weakening



Original article

эффекта по полученной модели, включающей параметры изолированного и комбинированного действия трёх веществ, и модели, включающей параметры только изолированного действия трёх веществ:

$$\Delta p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_1 x_2 x_3 + b_2 x_1 x_3 + b_3 x_1 x_2)}} - \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3)}} \quad (2)$$

где  $\Delta p$  — дополнительная вероятность отклонения биомаркера эффекта в результате эффектов комбинированного действия трёх веществ.

При положительном значении дополнительной вероятности тип комбинированного действия многокомпонентной смеси оценивается как синергетический, при отрицательном — как антагонистический.

Количественно дополнительный риск в отношении развития негативных эффектов по отклонению биомаркера оценивается с учётом его тяжести:

$$\Delta R = \Delta p \cdot g, \quad (3)$$

где  $\Delta R$  — дополнительный риск отклонения биомаркера негативного эффекта, принимающий вид  $\Delta R_{\text{изол.}}$  — риск отклонения биомаркера негативного эффекта при изолированном действии трёх веществ дополнительно к фоновому уровню риска;  $\Delta R_{\text{комб.}}$  — риск отклонения биомаркера негативного эффекта при комбинированном действии трёх веществ дополнительно к риску при изолированном действии;  $\Delta p$  — дополнительная вероятность отклонения биомаркера эффекта;  $g$  — показатель тяжести для случая отклонения биомаркера эффекта, экспертно принят в качестве 0,002 как наименьшей величины, представленной в диапазоне от 0 до 1 показателей тяжести нозологических единиц<sup>18</sup>.

В качестве критерия приемлемости риска используется величина  $1 \cdot 10^{-5}$ , что соответствует одному дополнительно случаю отклонения показателя негативного эффекта на 100 тыс. экспонируемых детей в возрасте 6 лет<sup>19</sup>.

Апробация методического подхода выполнена для условий реальной хронической аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном, значительно превышающей референтные концентрации (15,4 Rfc), оксидом алюминия и гидрофторидом на уровне референтных значений (0,2–0,8 Rfc) (за период 2015–2020 гг.).

В качестве биомаркеров негативных эффектов, доказанно связанных с химическими факторами аэрогенной экспозиции, использовали результаты моделирования причинно-следственных связей на основе ранее проведённых (в 2021–2022 гг.) углублённых медицинских обследований экспонированных и неэкспонированных детей в возрасте 4–7 лет — наиболее чувствительной к действию химических веществ субпопуляции<sup>13</sup> (всего 454 ребёнка, из которых 332 ребёнка группы наблюдения и 132 ребёнка группы сравнения).

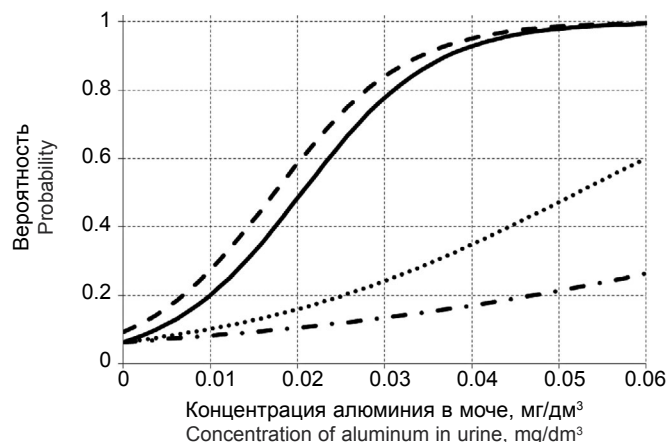
Биомаркерами аэрогенной экспозиции, сформированной оксидом алюминия, бенз(а)пиреном и гидрофторидом, являлись соответственно концентрация алюминия в моче<sup>20</sup> (нижний предел обнаружения (нпо) = 0,0001 мг/дм<sup>3</sup>), бенз(а)пирена в крови<sup>21</sup> (нпо = 0,00002 мг/дм<sup>3</sup>) и фторид-иона в моче<sup>22</sup>

<sup>18</sup> Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights, 2020 [Электронный ресурс]. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019> (дата обращения: 03.07.2023 г.).

<sup>19</sup> Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р2.1.10.1920–04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

<sup>20</sup> МУК 4.1.3589–19. Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2019. 24 с.

<sup>21</sup> МУК 4.1.3040–12 «Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. 46 с.



- Изолированное действие алюминия  
Insulated aluminum action
- ..... Антагонизм действия при комбинации бенз(а)пирена и алюминия  
Antagonism of action in the combination of benz(a)pyrene and aluminum
- - Синергизм действия комбинации алюминия и фторида  
Synergism of the action of the combination of aluminum and fluoride
- · Эмерджентность действия комбинации бенз(а)пирена и фторида с ослаблением негативного эффекта  
Moderate increase of the DC-potential level (adequate response)

Вероятность повышения нейронспецифической энolahзы в сыворотке крови при различном характере комбинированного действия алюминия, бенз(а)пирена и фторида.

The probability of an increase in neuron-specific enolase in the blood serum with a different nature of the combined action of aluminum, benzo(a) pyrene, fluoride.

(нпо = 0,19 мг/дм<sup>3</sup>). В качестве биомаркеров негативных эффектов со стороны критических органов и систем, патогенетически и доказанно связанных с воздействием изучаемых факторов экспозиции (по установленным причинно-следственным связям), использованы показатели общей сенсибилизации и чувствительности к бенз(а)пирену, активности окислительных процессов (содержание иммуноглобулина Е общего (IgE) и иммуноглобулина G специфического (IgG<sub>спец.</sub>) к бенз(а)пирену в сыворотке крови, малонового диальдегида (МДА) в плазме крови); показатели функционального состояния гуморального и клеточного звена иммунитета (содержание иммуноглобулина G общего (IgG), фагоцитарного числа и индекса в крови); показатели состояния нейронов и активности резорбции костной ткани (уровень нейронспецифической энolahзы и тартрат-резистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови соответственно). Количественная оценка дополнительного риска отклонения биомаркеров эффектов при изолированном и комбинированном действии веществ выполнена для конкретных условий: средняя концентрация бенз(а)пирена в крови экспонированных детей 0,00003 мг/дм<sup>3</sup> (при отсутствии в крови неэкспонированных детей или при референтном уровне в крови (RfL = 0,0 мг/дм<sup>3</sup>), алюминия в моче — 0,010 мг/дм<sup>3</sup> (1,7 RfL<sup>23</sup>), фторид-иона в моче — 0,95 мг/дм<sup>3</sup> (2,4 RfL<sup>19</sup>).

Расчёт дополнительной вероятности и рисков развития негативных эффектов выполнен с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 (разработчик — Microsoft Corporation).

<sup>22</sup> Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионоселективного электрода. Определение химических соединений в биологических средах: Сборник методических указаний. МУК 4.1.773–99. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 152 с.

<sup>23</sup> Клиническое руководство по лабораторным тестам. Под ред Н. Тица. М.: Издательство «Юнимед-Пресс», 2003. 960 с.



## Результаты

Моделирование причинно-следственных связей, выполненное на основе объединённых данных групп наблюдения и сравнения, позволило параметризовать 53 зависимости вероятности отклонений биомаркёров негативных эффектов от физиологической нормы при изолированном и комбинированном действии изучаемых факторов экспозиции. Анализ полученных параметров моделей с использованием разработанной матрицы экспертной оценки позволил установить, что при содержании в крови бенз(а)пирена, в моче алюминия и фторид-иона на уровнях, превышающих в 1,7–2,4 раза референтные значения, формируются различные варианты комбинированного действия изучаемых химических веществ в отношении негативных эффектов (табл. 1).

Примеры графического отображения характера изолированного и комбинированного действия химических веществ в отношении развития негативного эффекта со стороны нервной системы (вероятность повышения нейронспецифической энлазы) представлены на рисунке.

В зависимости от бинарного сочетания трёх химических веществ и выбора биомаркёра негативного эффекта (8 показателей) выявлены различные варианты комбинированного действия (всего 24 варианта). Для 10 из них (42% от их общего количества) установлена вероятность усиления негативного эффекта (табл. 2), свойственная действию фторида в комбинациях с алюминием и бенз(а)пиреном.

В комбинации фторида и алюминия установлено два типа действия с усилением негативного эффекта: синергизм и антагонизм. Анализ частоты встречаемости выявленных типов действия веществ показал, что преобладающим является синергизм, установленный в 80% случаев при действии на иммунную, нервную системы и органы дыхания; антагонизм – в 20% при действии на костную систему.

В комбинации фторида и бенз(а)пирена выявлены синергизм и эмерджентность с усилением негативного эффекта. Синергизм установлен в 75% случаев при действии на органы дыхания и костную систему, эмерджентность в 25% случаев – на иммунную систему.

В бинарной комбинации алюминия и бенз(а)пирена усиления негативных эффектов со стороны иммунной, костной систем и органов дыхания не выявлено. Вещества в этом случае действуют адекватно изолированному.

Таблица 3 / Table 3

**Количественная оценка особенностей комбинированного действия алюминия, бенз(а)пирена и фторид-иона с учётом вероятности отклонения маркёра негативного эффекта**  
Quantitative assessment of the characteristics of the combined action of aluminum, benzo(a)pyrene and fluoride ion, taking into account the probability of deviation of the negative effect marker

Орган-мишень / система-мишень Target organ / target system	Биомаркёр негативного эффекта Biomarker of adverse effect	Направление изменения показателя Direction of change indicator	Риск отклонения биомаркёра негативного эффекта Risk of negative effect biomarker rejection		Дополнительный риск отклонения биомаркёра негативного эффекта Additional risk of negative effect biomarker rejection			Варианты комбинированного действия трёх веществ Options of the combined action of three substances
			изолированное действие трёх веществ isolated simultaneous action of three substances	одновременное действие трёх веществ simultaneous isolated and combined action of three substances	изолированное действие трёх веществ isolated simultaneous action of three substances ( $\Delta R_{\text{isol}}$ )	комбинированное действие трёх веществ combined action of three substances ( $\Delta R_{\text{comb}}$ )	изолированное действие трёх веществ isolated simultaneous action of three substances ( $\Delta R_{\text{isol}}$ )	
Иммунная система The immune system	Имуноглобулин IgG Immunoglobulin Ig G	Повышение Raise	$6.81 \cdot 10^{-4}$	$5.35 \cdot 10^{-4}$	$4.44 \cdot 10^{-4}$	$-1.46 \cdot 10^{-4}$	Антагонизм Antagonism	
	IgG к бенз(а)пирену IgG to benzo(a)pyrene	Повышение Raise	$4.65 \cdot 10^{-4}$	$6.33 \cdot 10^{-4}$	$1.73 \cdot 10^{-4}$	$1.68 \cdot 10^{-4}$	Синергизм Synergy	
	Фагоцитарное число Phagocytic number	Понижение Decrease	$6.80 \cdot 10^{-5}$	$6.36 \cdot 10^{-4}$	$-3.71 \cdot 10^{-4}$	$5.68 \cdot 10^{-4}$	Синергизм Synergy	
	Фагоцитарный индекс Phagocytic index	Понижение Decrease	$4.12 \cdot 10^{-4}$	$8.65 \cdot 10^{-4}$	$-1.41 \cdot 10^{-4}$	$4.53 \cdot 10^{-4}$	Синергизм Synergy	
Костная система Skeletal system	Тартрат-резистентная кислая фосфатаза Tartrate-resistant acid phosphatase	Повышение Raise	$0.3 \cdot 10^{-6}$	$1.76 \cdot 10^{-4}$	$-8.28 \cdot 10^{-4}$	$1.76 \cdot 10^{-4}$	Синергизм Synergy	
Нервная система Nervous system	Нейронспецифическая энлаза Neuron-specific enolase	Повышение Raise	$2.79 \cdot 10^{-4}$	$3.07 \cdot 10^{-4}$	$1.55 \cdot 10^{-4}$	$2.8 \cdot 10^{-5}$	Синергизм Synergy	
Органы дыхания Respiratory system	Имуноглобулин IgE общий Immunoglobulin IgE total	Повышение Raise	$8.36 \cdot 10^{-4}$	$7.05 \cdot 10^{-4}$	$1.21 \cdot 10^{-4}$	$-1.32 \cdot 10^{-4}$	Антагонизм Antagonism	
	Малоновый диальдегид Malonic dialdehyde	Повышение Raise	$5.68 \cdot 10^{-4}$	$1.027 \cdot 10^{-3}$	$-2.24 \cdot 10^{-4}$	$4.60 \cdot 10^{-4}$	Синергизм Synergy	



Количественная оценка дополнительного риска в отношении развития негативных эффектов при изолированном и комбинированном действии трёх веществ показала, что формируется риск, направленный как в сторону усиления, так и ослабления (табл. 3). При этом дополнительный риск при изолированном действии ( $\Delta R_{\text{изол.}}$ ) максимально превышает приемлемый уровень в 44,4 раза. При комбинированном действии трёх веществ формируется дополнительный к изолированному риск ( $\Delta R_{\text{комб.}}$ ), максимально превышающий приемлемый уровень в 56,8 раза.

Интегральная оценка особенностей комбинированного действия одновременно трёх веществ по совокупности негативных эффектов позволила установить в 75% случаев синергетический тип действия алюминия, фторида и бенз(а)пирена (повышение IgG специфического к бенз(а)пирену, тартрат-резистентной кислотой фосфатазы, нейронспецифической энтолазы, МДА; снижение фагоцитарного числа и индекса). Антагонистический характер действия изучаемых веществ выявлен только в 25% случаев (повышение IgG и IgE общего).

Таким образом, реализация предложенного методического подхода позволила установить, что при аэрогенной комбинированной экспозиции оксидом алюминия, бенз(а)пиреном и гидрофторидом преобладающим характером действия является синергизм, обуславливающий дополнительный риск развития негативных эффектов со стороны иммунной, костной и нервной систем.

## Обсуждение

В настоящей работе представлено расширение методических подходов к оценке особенностей комбинированного действия трёх химических компонентов и результаты апробации, выполненной на примере бенз(а)пирена, оксида алюминия и гидрофторида. Интерпретация базировалась на результатах анализа (оценка относительных величин) установленных и параметризованных причинно-следственных связей биомаркёров экспозиции и биомаркёров негативных эффектов у экспонированного детского населения и количественной оценке дополнительного риска, формирующегося в результате комбинированного действия.

Показано, что в условиях реальной хронической аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном, значительно превышающей референтные концентрации (15,4 Rfc), оксидом алюминия и гидрофторидом на уровне референтных значений (0,2–0,8 Rfc) у экспонированных детей в крови регистрируется бенз(а)пирен в значимых концентрациях, в моче – алюминий и фторид-ион в концентрациях, превышающих до 2,4 раза референтные уровни. Одновременное действие повышенных концентраций изучаемых токсикантов формирует дополнительный риск развития негативных эффектов преимущественно в сторону их усиления в отношении органов и систем-мишеней.

Анализ особенностей характера действия алюминия, бенз(а)пирена, фторида при одновременной изолированной и комбинированной экспозиции в различных бинарных комбинациях показал его неоднозначность (от синергизма до антагонизма) в зависимости от вида негативного эффекта, в отношении которого выполнялась оценка.

Установлен преимущественно синергетический тип комбинированного действия изучаемых трёх токсикантов с увеличением риска развития негативных эффектов со стороны иммунной (повышение IgG специфического к бенз(а)пирену и снижение фагоцитарного индекса и числа), костной (повышение тартрат-резистентной кислотой фосфатазы), нервной систем (повышение нейронспецифической энтолазы) на фоне индукции окислительных процессов (повышение МДА). Это согласуется с экспериментальными данными

научной литературы об основных проявлениях негативного воздействия алюминия, фторида и бенз(а)пирена на инициацию окислительного стресса, повреждение макрофагов и угнетение системы фагоцитоза [18–24]; на стимулирование остеокластов, ответственных за резорбцию костной ткани и снижение её минерализации [25–30], изменение экспрессии генов, обуславливающих пролиферацию, нарушение дифференцировки и активности остеобластов [col10a1, osterix (osx), 9a/9b (sox9a/9b)] [25]; на изменение антиоксидантной сигнализации, развитие воспалительных реакций в клетках головного мозга [20, 21]. Зарубежными исследованиями показано, что данные вещества способны оказывать отрицательное влияние на гуморальные и клеточные иммунные реакции [21], индуцировать раннюю экспрессию провоспалительных цитокинов, повышенную специфическую чувствительность организма к компонентам факторной нагрузки [19].

Наряду с синергетическим типом выявлены антагонистические отношения алюминия, фторида и бенз(а)пирена при воздействии на иммунную систему (повышение IgG и IgE общего). Это подтверждает известный конкурентный антагонизм между фторидом и алюминием за связь с активным сайтом клеточных рецепторов и принадлежность алюминия, фторида и бенз(а)пирена к разным классам химических веществ, вследствие чего может отсутствовать усиление негативного эффекта [9, 31].

Ограничениями в представленном исследовании являются определение преобладающего типа комбинированного действия химических веществ в зависимости от вида и маркера негативного эффекта и недостаточность информации о комбинациях изучаемых химических веществ в экспериментах, представленной в аннотируемых источниках научной литературы. Однако, несмотря на ряд ограничений, в настоящем исследовании показано, что эпидемиологические данные о биомаркёрах экспозиции и негативных эффектах со стороны критических органов и систем позволяют предложенными методическими приёмами оценить особенность комбинированного действия изучаемых химических веществ на основе анализа параметризованных причинно-следственных связей экспозиции и негативных эффектов. Полученные результаты повышают объективность гигиенической оценки рисков для здоровья и их реализации, обусловленных комбинированным воздействием химических веществ на население из зон экспозиции.

## Заключение

Предложенный подход позволяет количественно оценить дополнительный риск развития негативных эффектов в условиях комбинированного действия химических веществ, не учитываемый при использовании классической оценки риска комбинированного действия веществ, выполняемой с учётом простой суммации.

При длительной комбинированной аэрогенной экспозиции трёх веществ, обладающих разнонаправленным токсическим действием, на примере бенз(а)пирена (15,4 Rfc), оксида алюминия (0,2 Rfc) и гидрофторида (0,8 Rfc) тип комбинированного действия характеризуется преимущественно синергизмом с формированием дополнительно к изолированному риску развития негативных эффектов со стороны иммунной, костной и нервной систем, превышающего до 56,8 раза приемлемый уровень.

В практике оценки комбинированного действия химических веществ необходим учёт дополнительного риска развития негативных эффектов при более сложных типах действия (синергизм, антагонизм), чем простая суммация, что позволит повысить объективность гигиенической оценки риска для здоровья экспонируемого населения.

## Литература

(п.п. 1–5, 9, 14, 18, 20, 21, 23, 26–31 см. References)

6. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В., Мамонов Р.А., Синицына О.О. Методы оценки комбинированного действия веществ. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(2): 86–9. <https://elibrary.ru/pffhgl>
7. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терешенко Ю.П. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2016; 18(5–2): 290–5. <https://elibrary.ru/ykhhkx>
8. Хадарцев А.А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; (1): 129–32. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16374> <https://elibrary.ru/zalhvvr>
10. Кацнельсон Б.А., Вараксин А.Н., Панов В.Г., Привалова Л.И., Минигалиева И.А., Киреева Е.П. Экспериментальное моделирование и математическое описание хронической комбинированной токсичности как основа анализа многофакторных химических рисков для здоровья. *Токсикологический вестник*. 2015; (5): 37–45. <https://elibrary.ru/xqjibr>
11. Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Гурвич В.Б., Привалова Л.И., Панов В.Г., Вараксин А.Н. и др. О соотношении между общепринятой практикой оценки риска для здоровья при полиметаллических экспозициях и теорией комбинированной токсичности. *Токсикологический вестник*. 2017; (4): 13–8. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-4-13-18> <https://elibrary.ru/zdpedt>
12. Мирзакаримова М.А. Сравнительная гигиеническая оценка комбинированного действия сложных смесей химических загрязнителей атмосферного воздуха. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(6): 528–31. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-6-528-531> <https://elibrary.ru/zapebt>
13. Шалина Т.И. Гигиеническая оценка риска здоровью населения в зоне влияния производства алюминия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009; 91(8): 128–9. <https://elibrary.ru/laezez>
15. Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология*. 2015; 25(2): 224–8. <https://elibrary.ru/ubksyb>
16. Кирьянов Д.А., Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю., Бабина С.В., Клейн С.В., Андришунас А.М. Параметризация зависимостей между факторами риска и здоровьем населения при хроническом воздействии комплексного загрязнения атмосферного воздуха. *Анализ риска здоровью*. 2022; (4): 33–44. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.4.03>
17. Минигалиева И.А., Клинова С.В., Панов В.Г., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Привалова Л.И. и др. Анализ комбинированной субхронической токсичности свинца и кадмия по их действию на сердечно-сосудистую систему. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(1): 103–8. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-103-108> <https://elibrary.ru/bzmpqk>
19. Долгих О.В., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Горшкова К.Г., Дианова Д.Г., Вдовина Н.А. и др. Особенности генетического полиморфизма и иммунного статуса у детей, экспонированных бенз(а)пиреном. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология*. 2017; (4): 97–100. <https://elibrary.ru/tcrtbl>
22. Скупневский С.В., Иванов Д.В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023; 17(1): 1–15. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-1-3-7> <https://elibrary.ru/vgrxrm>
24. Фоменко Д.В., Михайлова Н.Н., Казизкая А.С., Уланова Е.В., Прокопьев Ю.А. Экспериментальные исследования специфичности иммунного ответа организма при различных профзаболеваниях. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (5–2): 115–9. <https://elibrary.ru/pjbnsd>
25. Мартынова М.О., Козырев К.М., Албегова Ж.К. К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (2): 302. <https://elibrary.ru/sbwgqv>

## References

1. Loewe S., Muischnek H. Über Kombinationswirkungen. Mitteilung: Hilfsmittel der Fragestellung. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol Exp Pathol*. 1926; (114): 313–26.
2. Bliss C.I. The toxicity of poisons applied jointly. *Ann. Appl. Biol.* 1939; 26(3): 585–615.
3. Meek M. International experience in addressing combined exposures: Increasing the efficient of assessment. *Toxicology*. 2013; 313(2–3): 185–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.015>
4. Godleski J., Koutrakis P. Relative Toxicity of Air Pollution Mixtures; 2015. Available at: <https://studylib.net/doc/8103015/project-1-relative-toxicity-of-air-pollution-mixtures>
5. Price P., Dhein E., Hamer M., Han X., Heneweer M., Junghans M., et al. A decision tree for assessing effects from exposures to multiple substances. *Environ. Sci. Europe*. 2012; 24(1): 26. <https://doi.org/10.1186/2190-4715-24-26>
6. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V., Mamonov R.A., Sinitsyna O.O. Methods for estimating the combined effect of substances. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2012; 91(2): 86–9. <https://elibrary.ru/pffhgl> (in Russian)
7. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2016; 18(5–2): 290–5. <https://elibrary.ru/ykhhkx> (in Russian)
8. Khadartsev A.A. About emergence in living systems and the ideas of wheeler (review of scientific literature). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2019; (1): 129–32. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16374> <https://elibrary.ru/zalhvvr> (in Russian)
9. Vauquelin G., Van Liefde I., Birzbier B.B., Vanderheyden P.M. New insights in insurmountable antagonism. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2002; 16(4): 263–72. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2002.00095.x>
10. Katsnel'son B.A., Varaksin A.N., Panov V.G., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Kireeva E.P. Experimental modeling and mathematical description of the chronic combined toxicity as a basis of multi-factor chemical health risks analysis. *Toksikologicheskii vestnik*. 2015; (5): 37–45. <https://elibrary.ru/xqjibr> (in Russian)
11. Minigalieva I.A., Katsnel'son B.A., Gurvich V.B., Privalova L.I., Panov V.G., Varaksin A.N., et al. Concerning coordination between the generally accepted practice of assessing health risks due to multi-metallic exposures and the theory of combined toxicity. *Toksikologicheskii vestnik*. 2017; (4): 13–8. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-4-13-18> <https://elibrary.ru/zdpedt> (in Russian)
12. Mirzakarimova M.A. Comparative analysis of the influence of complex mixtures of chemical air pollutants on biochemical, physiological, gonado-, embryotoxic indices of laboratory animals and hygienic evaluation of their combined action. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(6): 528–31. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-6-528-531> <https://elibrary.ru/zapebt> (in Russian)
13. Shalina T.I. The hygienic estimate of the risk for human health among the population in the areas connecting with aluminium production. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2009; 91(8): 128–9. <https://elibrary.ru/laezez> (in Russian)
14. Levesque L., Mizzen C.A., McLachlan D.R., Fraser P.E. Ligand specific effects on aluminium incorporation and toxicity in neurons and astrocytes. *Brain Res*. 2000; 877(2): 191–202. [https://doi.org/10.1016/S0006-8900\(00\)02366-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8900(00)02366-9)
15. Chikina S.Yu. Cough hypersensitivity syndrome. *Pul'monologiya*. 2015; 25(2): 224–8. <https://elibrary.ru/ubksyb> (in Russian)
16. Kir'yanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu., Babina S.V., Kleyn S.V., Andrishunas A.M. Parameterization of relationships between risk factors and public health under chronic exposure to complex ambient air pollution. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022; (4): 33–44. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.4.03> (in Russian)
17. Minigalieva I.A., Klinova S.V., Panov V.G., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Privalova L.I., et al. Studying combined subchronic toxicity of lead and cadmium with a special focus in terms of their cardiovascular effects. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(1): 103–8. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-103-108> <https://elibrary.ru/bzmpqk> (in Russian)
18. Wu Y., Wang X., Li J., Ma H., Seshadr V.D., Wang X. Benzo(A)Pyrene-induced lung cancer: chemo protective effect of Coronarin D in Swiss albino mice. *App. Biochem. Biotech.* 2023; 195(2): 1122–35. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04166-2>
19. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Gorshkova K.G., Dianova D.G., Vdovina N.A., et al. Patterns of gene polymorphism and immune status in children exposed to benz(a)pyrene. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya biologiya*. 2017; (4): 97–100. <https://elibrary.ru/tcrtbl> (in Russian)
20. Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ. Health*. 2019; 18(1): 110. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0551-x>
21. Das S.K., Patri M. Neuropeptide Y expression confers benzo[a]pyrene induced anxiolytic like behavioral response during early adolescence period of male Wistar rats. *Neuropeptides*. 2017; 61: 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.07.001>
22. Skupnevskiy S.V., Ivanov D.V. The effect of aluminum and its compounds on the functions of human organs and tissues (review article). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2023; 17(1): 1–15. <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2023-1-3-7> <https://elibrary.ru/vgrxrm> (in Russian)
23. Willhite C.C., Karyakina N.A., Nordheim E., Arnold I., Armstrong V., Momoli F., et al. The REACH registration process: A case study of metallic aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide. *Neurotoxicology*. 2021; 83: 166–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.12.004>
24. Fomenko D.V., Mikhaylova N.N., Kazitskaya A.S., Ulanova E.V., Prokop'ev Yu.A. Experimental studies of the specificity of immune response in various occupational diseases. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra*

- Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012; (5–2): 115–9. <https://elibrary.ru/pjbnsd> (in Russian)
25. Martynova M.O., Kozyrev K.M., Albegova Zh.K. To the question of the modern concepts influence of aluminum on the living organisms. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; (2): 302. <https://elibrary.ru/sbwgqv> (in Russian)
  26. Rahimzadeh M.R., Rahimzadeh M.R., Kazemi S., Amiri R.J., Pirzadeh M., Moghadamnia A.A. Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication. *Emerg. Med. Int.* 2022; 2022: 1480553. <https://doi.org/10.1155/2022/1480553>
  27. Mo J., Au D.W., Wan M.T., Shi J., Zhang G., Winkler C., et al. Multigenerational impacts of Benzo[a]pyrene on bone modeling and remodeling in medaka (*Oryzias latipes*). *Environ. Sci. Technol.* 2020; 54(19): 12271–84. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c02416>
  28. Han J., Kiss L., Mei H., Remete A.M., Ponikvar-Svet M., Sedgwick D.M., et al. Chemical aspects of human and environmental overload with fluorine. *Chem. Rev.* 2021; 121(8): 4678–742. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c0126>
  29. Strunecka A., Blaylock R.L., Patocka J., Strunecky O. Immunoexcitotoxicity as the central mechanism of etiopathology and treatment of autism spectrum disorders: a possible role of fluoride and aluminum. *Surg. Neurol. Int.* 2018; 9: 74. [https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_407\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_407_17)
  30. Jinzhu Y., Qinli Z., Jin Y., Pan K., Jianjun H., Qiao N. Aluminum and benzo[a]pyrene co-operate to induce neuronal apoptosis *in vitro*. *J. Toxicol. Sci.* 2015; 40(3): 365–73. <https://doi.org/10.2131/jts.40.365>
  31. Lubkowska A., Chlubek D., Machoy-Mokrzyniska A. The effect of alternating administration of aluminum chloride and sodium fluoride in drinking water on the concentration of fluoride in serum and its content in bones of rats. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2006; 52(Suppl. 1): 67–71. (in Polish)
-