

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Читать
онлайн
Read
online



Зайцева Н.В., Кольдабекова Ю.В., Землянова М.А., Тетерина Д.М.

Гигиенические аспекты оценки комбинированного действия химических факторов среды обитания на здоровье человека (обзор литературы)

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

РЕЗЮМЕ

Изучение комбинированного действия химических веществ и его оценка – одна из актуальных задач гигиены и профилактической медицины. На организм человека одновременно воздействуют разные по химической структуре вещества, постоянно присутствующие в среде обитания, поэтому оценка комбинации смесей переменного состава достаточна сложна. Для определения основных направлений развития и совершенствования методологии решения этой задачи необходима систематизация знаний о закономерностях и особенностях комбинированной токсичности. В настоящем обзоре представлены наиболее значимые с точки зрения наукоёмкости и результативности методические подходы к оценке действия смеси химических веществ, разработанные за последние тридцать лет. Материалом для настоящего обзора послужили отечественные и зарубежные научные публикации, индексируемые в поисковых системах eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, и материалы международных научных организаций о методах оценки комбинированного действия химических веществ (54 публикации). В целом существующие модели компетенций в области оценки комбинированной токсичности веществ достигли определённого уровня. К настоящему времени устанавливают более сложные, чем простая суммация, взаимодействия веществ (антагонизм, синергизм и его частные случаи – потенцирование и эмерджентность); рассчитывают риски, обусловливающие негативные последствия комбинированной экспозиции; применяют многомерные регрессионные и нейросетевые модели для повышения качества, адекватности и объективности оценки. Однако имеющиеся общенаучные достижения в данной области исследований не отменяют необходимости дальнейшего развития методологических подходов к количественной оценке дополнительного риска, обусловленного комбинированным действием, для совершенствования методологии гигиенического нормирования химических веществ и различных их комбинаций в объектах среды обитания. Это позволит совершенствовать систему государственного регулирования в сфере минимизации рисков и причинения вреда здоровью – ключевого компонента суверенитета Российской Федерации.

Ключевые слова: комбинированное действие; методические подходы; оценка риска; биомаркёры экспозиции; биомаркёры негативных эффектов; обзор

Для цитирования: Зайцева Н.В., Кольдабекова Ю.В., Землянова М.А., Тетерина Д.М. Гигиенические аспекты оценки комбинированного действия химических факторов среды обитания на здоровье человека (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 518–523. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-518-523> <https://elibrary.ru/qoxsgc>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, e-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. – концепция и редактирование; Землянова М.А. – дизайн исследования, редактирование; Кольдабекова Ю.В., Тетерина Д.М. – сбор и анализ данных литературы, написание текста. **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 не имело финансовой поддержки.

Поступила: 07.02.2025 / Поступила после доработки: 14.03.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликована: 30.04.2025

Nina V. Zaitseva, Juliya V. Koldibekova, Marina A. Zemlyanova, Daria M. Teterina **Hygienic aspects of the assessment of combined effect of chemical environmental factors on human health (literature review)**

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation

ABSTRACT

The study of combined effects of chemicals and their assessment is one among urgent issues of hygiene and preventive medicine. Chemicals with variable chemical composition that persist in environmental objects produce simultaneous effects on human health; given that, it is a challenge for researchers to assess combinations of chemicals with variable composition. To identify key areas of development and improve the methodology for addressing it, it is necessary to systematize knowledge as regards studying patterns and features of combined toxicity. This review presents the most significant, in terms of their science intensity and effectiveness, methodological approaches to the assessing effects produced by a mixture of chemicals, which have been developed over the past thirty years. This review focuses on data provided in Russian and foreign scientific literature sources, which are indexed in the search engines eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus and international scientific organizations and devoted to methods for assessing combined effects of chemicals (fifty four publications). In general, existing competency models for assessing combined toxicity of substances have reached a certain level of knowledge. At present, established interactions of substances (antagonism, synergism and its special cases - potentiation and emergence) tend to be more complex than simple summation; risks that cause adverse consequences of combined exposure are calculated; multivariate regression and neural network models are used to improve the quality, adequacy, and objectivity of assessment. However, despite the existing general scientific achievements in this area of research, there is an urgent need for further development of methodological approaches to quantitative assessment of additional risk caused by combined effects. Expanding scientific foundations will allow further improving the methodology for hygienic regulation over levels of chemicals in their various combinations in environmental objects. This is critically important for updating the system of state regulation aimed at minimizing risks and health harm, as a key component of the Russian Federation sovereignty.

Keywords: combined effects; methodological approaches; risk rating; biomarkers of exposure; biomarkers of negative effects; review

For citation: Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Koldibekova J.V., Teterina D.M. Hygienic aspects of the assessment of combined effect of chemical environmental factors on human health: (literature review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 518–523. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-518-523> <https://elibrary.ru/qoxsgc> (In Russ.)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, e-mail: zem@fcrisk.ru

Contribution: Zaitseva N.V. – study concept and editing; Zemlyanova M.A. – study design, editing; Koldibekova Yu.V., Teterina D.M. – collection and analysis of literary data, writing the text. 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: February 7, 2025 / Revised: March 14, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: April 30, 2025

Введение

В Российской Федерации воздействие химических факторов риска для здоровья испытывают более 71 млн человек¹. Население подвергается хронической экспозиции высокотоксичными веществами, в том числе комбинированными смесями. К факторам, формирующим неприемлемые уровни риска, относятся до 25 веществ, широко распространены примерно 20 биомаркёров экспозиции, в том числе бенз(а)пирен, формальдегид, бензол, этилбензол, фтористые соединения, алюминий, марганец, медь и др. Биомониторинг человека выявляет содержание металлов выше референтных уровней до 8 раз, органических соединений – до 10 раз. Снижение рисков для здоровья как значимый элемент обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения¹ является важным направлением деятельности Роспотребнадзора, и одна из ключевых гигиенических задач в данной области – изучение потенциального влияния одновременного поступления и совместного действия на организм смеси веществ. Исследования, направленные на анализ и выявление общих закономерностей комбинированной токсичности, прогнозирование возможных последствий для здоровья [1], способствуют развитию методологии оценки риска, связанного с комбинированным действием загрязняющих веществ, и управлению этим риском².

Концепция комбинированного действия складывалась на протяжении десятилетий, претерпевая изменения принципов, и совершенствовалась при междисциплинарных исследованиях в области токсикологии, гигиены, биохимии и др. К настоящему времени теория комбинированной токсичности характеризуется системой основных устоявшихся понятий: аддитивность, синергизм и антагонизм. Систематизация взаимодействий основана на сравнении результирующего биологического эффекта смеси с простой суммой эффектов отдельных её компонентов при изолированном поступлении. При значительном превышении простой суммации действие оценивается как синергизм, при существенном снижении как антагонизм, а в случае соответствия эффекта действия простой суммации справедливо говорить об аддитивности^{3,4}. Детальное изучение механизмов комбинированного действия выявило частные случаи синергизма – потенцирование (эффект комбинации несколько выше суммы отдельных эффектов) и эмерджентность (возникновение негативных эффектов, не присущих изолированному действию каждого элемента смеси) [2, 3]. В основе данной концепции лежит тезис о том, что в реальных условиях население различных возрастных категорий постоянно подвергается воздействию широкого спектра химических смесей переменного состава⁵. Комбинация веществ может обуславливать более выраженные токсические эффекты (сенсибилизирующий, иммунотропный, гепатотропный, канцерогенный и др.) относительно изолированного дей-

ствия отдельных компонентов из-за структурно-родственных связей или одинаковой тропности [4, 5], что объясняется параллельными этиопатогенетическими механизмами, приводящими к одному негативному эффекту [4, 6–11]. В результате устанавливаются новые и (или) увеличиваются существующие уровни рисков негативного воздействия на здоровье, а также усугубляется действие факторов, формирующих медико-демографические потери, связанные с риск-ассоциированной смертностью и заболеваемостью [5]. Методики оценки действия смесей веществ адаптированы и представлены в руководящих документах Всемирной организации здравоохранения (WHO)³, Агентства по охране окружающей среды (USEPA)⁶, Международной программы химической безопасности (IPCS)⁷, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека^{4,8} и др.

На организм человека одновременно воздействуют разнообразные по химической структуре вещества, постоянно присутствующие в среде обитания, поэтому оценка комбинации смесей является сложной научной задачей. Для определения направлений развития и совершенствования методологии её решения необходима систематизация знаний о закономерностях и особенностях комбинированного действия токсикантов [7, 12]. В настоящем обзоре отражены научно обоснованные и наиболее результативные методические подходы к оценке действия химических веществ в различных сочетаниях, разработанные за последние тридцать лет.

Материалом послужили отечественные и зарубежные научные публикации, индексируемые в поисковых системах eLIBRARY, PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, и материалы международных научных организаций о методах оценки комбинированного действия химических веществ. Поиск источников информации выполняли по ключевым запросам: *смесь химических веществ, комбинированное действие, влияние на здоровье человека, синергические эффекты, антагонистические эффекты, методы исследования влияния смесей, mixtures, combination effects, antagonism, synergism*. Критерии включения в обзор: данные оригинальных исследований, опубликованные с 2000 по 2024 г.; предмет исследования – химические вещества в изолированном и комбинированном состоянии; объекты исследования – биологические модели и состояние здоровья населения в условиях комбинированной экспозиции. Критерий исключения – отсутствие в источнике данных о биологических эффектах как при изолированном, так и при комбинированном действии. Из более 150 найденных публикаций в обзор вошли 54.

Результаты

Первые результаты изучения характера комбинированного действия химических веществ были получены преимущественно как количественная оценка летальности на биологических моделях (мелких грызунах) при экспериментальном определении острой и субхронической токсичности. Такие исследования были реализованы для смеси нейроактивных инсектицидов (неоникотиноид и пиметразин) [13, 14], однако результаты практически не подвергались адекватному математическому моделированию, и анализ только одного критерия (летальный эффект) не отражал умеренного и слабого реально существующего воздействия, что требовало

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2024. 364 с.

² IGHRC. Chemical Mixtures: A Framework for Assessing Risk to Human Health (CR14). Institute of Environment and Health, Cranfield University, UK. 2009 [Электронный ресурс]. Доступно: https://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/IEHCPubs/IGHRC/cr14.pdf (дата обращения: 15.01.2025 г.).

³ WHO. Assessment of combined exposures to multiple chemicals: Report of a WHO/IPCS international workshop. Geneva: World Health Organization. 2009 [Электронный ресурс]. Доступно: <https://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj7.pdf> (дата обращения: 15.01.2025 г.).

⁴ Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания: Р.2.1.10.3968–23. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. 221 с.

⁵ A screening tool for assessment of health risks from exposure to multiple chemicals in indoor air in public settings for children: methodological approach. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2021. Доступно: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289055611> (дата обращения: 29.11.2024 г.).

⁶ US EPA. Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures [Электронный ресурс]. EPA/630/R-00/002. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency. 2000. Доступно: https://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm/getfile?p_download_id=4486 (дата обращения: 23.12.2024 г.).

⁷ Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment. World Health Organization, 2009;7: 83.

⁸ СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 2 от 28.01.2021 г.

совершенствования методологии. Аккумулирование сведений о физико-химических и токсиколого-гигиенических свойствах веществ, в том числе смесей, позволило сформировать информационные ресурсы (ATSDR ToxProfiles⁹, RTECS¹⁰, RAIS¹¹, АРИПС¹² и др.), материалы которых являются отправной точкой для оптимизации поиска релевантных данных.

Дальнейшее развитие экспериментального моделирования позволит применять двух- или трёхфакторные комбинации веществ для оценки характера их действия в смеси. При выборе компонентов учитываются класс токсичности и опасности каждого из веществ, а также сведения о токсикокинетике и токсикодинамике [15–19]. В таких экспериментах дополнительно оцениваются негативные эффекты со стороны конкретной системы или органа для каждого из бинарных сочетаний компонентов смеси [15, 20–22]. Вероятность развития различных эффектов действия смесей в большей степени изучена применительно к различным металлам и металлоидам (алюминий, марганец, никель, мышьяк, кадмий, свинец, ртуть) [11, 23, 24]. Показано, что основной причиной является конкуренция различных веществ за одни и те же реакционноспособные центры связывания в аминокислотах и энзимах. Так, например, сульфогидрильная группа (SH^-) ассоциирована с мышьяком, сурьмой, ртутью, таллием и их органическими соединениями; карбоксильная группа (COOH^-) – со свинцом, марганцем, кадмием, никелем, медью. Аналогичные центры присутствуют в металлопротеинах (металлотионин для меди и цинка) и тканях (клеточные мембранны и органы-барьеры для свинца, ртути и олова) и др. Эти взаимодействия могут существенно влиять на модификацию патогенетического механизма развития хронических патологий (например, органов дыхания, головного мозга и др.), в основе которого лежат активация свободнорадикальных процессов и воспаление [15, 25].

В последующем для повышения объективности и точности оценки комбинированного действия дополнительно к эксперименту стали использовать математическое моделирование (метод наименьших квадратов, линейный и нелинейный регрессионный анализ), графические приёмы (анализ изобол) [10, 15]. Совместные результаты подтверждают, что тип действия может определяться уровнем концентраций химических веществ, количественным соотношением между компонентами раствора и выбранными показателями эффекта [10, 15]. Полученные результаты обладают достаточной точностью, но при этом имеют ряд ограничений: неопределённости при количественном переносе значений и установлении сопоставимых концентраций веществ в силу межвидовых различий организма экспериментальных животных и человека [21]; сложность экспериментального моделирования многофакторной комбинации химических веществ, формирующих экспозицию в реальных условиях [15]; противоречивость интерпретации преобладающего типа действия веществ, поскольку при выборе различных показателей состояния модельного организма в одной и той же комбинации могут наблюдаться противоположные результаты [15].

Развитие и широкое применение на практике методологии оценки риска при воздействии химических факторов среды обитания внесло существенный вклад в оценку ком-

бинированного действия смесей. Так, например, в рамках Международной программы по химической безопасности Всемирной организации здравоохранения (МПХБ/ВОЗ) разработан поэтапный методический подход к оценке риска для здоровья при действии смеси веществ [1]. Он основан на концепции аддитивности доз для эффектов комбинированного действия и предполагает комплексную и повторяющуюся оценку экспозиции (от простой полуколичественной до детализированной с использованием натурных замеров) и риска (от суммирования доз всех компонентов до детализации активности и способа действия веществ с применением зависимостей «доза – ответ»). Реализация методической схемы позволяет устанавливать приоритеты и перераспределять ресурсы при управлении рисками [1, 14]. Вместе с тем результаты углублённой оценки показали, что применяемый подход простого сложения не в полной мере учитывает суммарный риск при комбинированном действии (возможна как недооценка, так и переоценка), о чём свидетельствует измеримый эффект смеси даже при небольших концентрациях её отдельных компонентов [7, 22, 26].

Европейским союзом по биомониторингу человека (HBM4EU) были усовершенствованы подходы к оценке риска комбинированного действия смеси химических веществ и предложен альтернативный способ с возможным применением персонализированных коэффициентов и индексов опасности исходя из количественных уровней химических веществ, их метаболитов в биологических средах организма (оцениваемых как биомаркёры экспозиции), их референтных концентраций и максимального кумулятивного отношения. В результате становится возможным определение индивидуумов, подверженных комбинированному действию веществ, с учётом ранжированной категории риска [7, 27–30]. При этом доступно исключение из смеси вещества, оказывающего предположительно доминирующее влияние, что позволяет опровергнуть или подтвердить достаточность мер по управлению рисками [31]. Данный подход основан на предположении об аддитивных эффектах смеси и игнорирует возможность более сложных типов действия, которые бы увеличивали или уменьшали риски, однако имеет и ряд преимуществ. Это предоставление информации о реальном воздействии химической смеси на человека, кластерах одновременно встречающихся веществ, количественно оценённых даже в ультрамалых концентрациях с помощью современного инструментально-методического обеспечения (атомная абсорбция, хромато-масс-спектрометрия, высокоеффективная жидкостная хроматография) [31]. Предложенный подход позволил ранжировать и категорировать факторы риска комбинированной экспозиции, вызывающие негативные эффекты. Это повысило объективность результатов оценки санитарно-гигиенической ситуации и эффективность мероприятий по предотвращению и минимизации негативных последствий для здоровья, связанных с комбинированным действием химических веществ [27, 32–34]. Дополнил возможности предыдущих методов исследований корреляционно-сетевой подход, позволяющий одновременно выделять группы биомаркёров экспозиции у одного и того же индивидуума и определять попарные зависимости между ними, выявляя схожесть в химической структуре [25, 35, 36].

Углубление и детализация исследований комбинированного действия применительно к реальным условиям, необходимость повышения точности потребовали включения в систему оценки не только биомаркёров экспозиции, но и биомаркёров негативных эффектов, характеризующих прямое или опосредованное действие химических веществ [37–39]. При этом выявление и оценка адекватности и правдоподобности ассоциации негативных эффектов с факторами экспозиции потребовали анализа системы причинно-следственных связей «экспозиция – негативный ответ» [7, 11, 40–44]. Для этого стали применять модели многофакторной множественной регрессии, которые в отличие от линейных позволили расширить и интегрировать более одной переменной отклика и две или более переменных

⁹ Toxicological Profiles Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [Электронный ресурс]. Доступно: [https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.html](https://www.atsdr.cdc.gov/toxicological-profiles/about/?CDC_AAref_Val=https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.html) (дата обращения: 23.01.2025 г.).

¹⁰ Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) [Электронный ресурс]. Доступно: <https://www.ccohs.ca/products/rtecs> (дата обращения: 23.01.2025 г.).

¹¹ Risk Assessment Information System (RAIS) Информационная система оценки рисков [Электронный ресурс]. Доступно: <https://rais.ornl.gov/> (дата обращения: 23.01.2025 г.).

¹² Автоматизированная распределённая информационно-исковая система (АРИПС) «Опасные вещества» рисков [Электронный ресурс]. Доступно: <https://www.rphv.ru/arips> (дата обращения: 23.01.2025 г.).

предиктора [44]. Например, метод случайного леса (random forest), продвинутый алгоритм машинного обучения, способен эффективно обрабатывать данные с большим числом признаков и классов для задач классификации, регрессии и кластеризации [45].

Цифровизация моделей зависимости развития негативных эффектов от воздействия смеси химических веществ требует интеграции разрозненных результатов углублённых медико-биологических, эпидемиологических и экспериментальных исследований [46–48]. Задачи анализа большого объёма данных, обладающих значительной структурной сложностью, неоднозначность их интерпретации, прогнозирования негативных ответов при воздействии химических веществ в различных комбинациях потребовали обращения к интеллектуальным технологиям [49]. К одной из наиболее популярных моделей искусственной нейронной сети с контролируемым обучением и высокой вычислительной мощностью относится многослойный персептрон: на входе подаётся информация о факторах воздействия, а на выходе исследователь получает информацию о состоянии здоровья индивидуума [50, 51]. Обращение к моделям искусственного интеллекта неуклонно расширяется в результате внедрения биомаркёров в эпидемиологические и углублённые клинические исследования, что повышает точность и достоверность полученных результатов при оценке риска и его реализации в условиях комбинированного действия смесей химических веществ [48, 52]. Предложенные подходы не позволяют в полной мере количественно оценивать дополнительные к изолированному действию риски комбинированной экспозиции, учёт которых необходим для корректировки гигиенических нормативов [53, 54]. Задача снижения потерь ожидаемой продолжительности жизни человека как одна из главных

национальных целей развития страны требует дальнейшего развития методологических подходов к количественной оценке дополнительного риска, обусловленного комбинированным действием, для совершенствования методологии гигиенического нормирования химических веществ и различных их комбинаций в объектах среды обитания.

Заключение

Существующие алгоритмы оценки комбинированной токсичности веществ реализуются на достаточно высоком уровне: устанавливают более сложные, чем простая суммация, взаимодействия веществ (антагонизм, синергизм и его частные случаи – потенцирование и эмерджентность); рассчитывают риски, обусловливающие негативные последствия комбинированной экспозиции; применяют многочленные регрессионные и нейросетевые модели для повышения качества анализа причинно-следственных связей, степени соответствия реальным условиям и объективности оценки. Однако имеющиеся общенаучные достижения в данной области исследований не отменяют необходимости дальнейшего развития методологических подходов к количественной оценке дополнительного риска, обусловленного комбинированным действием, для совершенствования методологии гигиенического нормирования химических веществ и различных их комбинаций в объектах среды обитания. Это позволит переосмыслить классическую стратегию гигиенического нормирования содержания химических веществ и смесей для совершенствования системы государственного регулирования в сфере минимизации рисков и причинения вреда здоровью – ключевого компонента сувениритета Российской Федерации.

Литература

(п.п. 1–3, 6, 7, 9, 14, 17–19, 22–32, 34–36, 38, 39, 41–43, 45–52 см. References)

4. Шевляков В.В., Сычик С.И. Особенности комбинированного действия смеси химических аллергенов. *Анализ риска здоровью*. 2019; (2): 130–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.15> <https://elibrary.ru/jckvpr>
5. Скворонская С.А., Мешков Н.А., Вальцева Е.А., Иванова С.В. Приоритетные факторы риска для здоровья населения крупных промышленных городов. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(4): 459–67. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4-459-467> <https://elibrary.ru/sjqpcz>
8. Мирзакаримова М.А. Сравнительная гигиеническая оценка комбинированного действия сложных смесей химических загрязнений атмосферного воздуха. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(6): 528–31. <https://elibrary.ru/zarpebt>
10. 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>
11. Минигалиева И.А. Некоторые закономерности комбинированной токсичности металлооксидных наночастиц. *Токсикологический вестник*. 2016; (6): 18–24. <https://elibrary.ru/xcsjqb>
12. Ракитский В.Н., Авалиани С.Л., Новиков С.М., Шашина Т.А., Додина Н.С., Кислицин В.А. Анализ риска здоровью при воздействии атмосферных загрязнений как составная часть стратегии уменьшения глобальной эпидемии неинфекционных заболеваний. *Анализ риска здоровью*. 2019; (4): 30–6. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.03> <https://elibrary.ru/filvrk>
13. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007; 7(3): 2090–120. <https://elibrary.ru/jvwcbj>
15. 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/xqjlb>
16. Белецкая Э.Н., Онзу Н.М. Комбинированное действие свинца и цинка на эмбриональное развитие лабораторных крыс. *Гигиена и санитария*. 2014; 93(6): 55–9. <https://elibrary.ru/tfanxj>
20. Богданов Р.В., Бондаренко Л.М., Васильевич В.М., Земцова В.О., Евтрева А.А., Занкевич В.А. Основные результаты экспериментального изучения комбинированного действия стирола и диоктилфталата. *Здоровье и окружающая среда*. 2022; (32): 146–53. <https://elibrary.ru/uqelev>
21. 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>
33. Рахманин Ю.А., Малышева А.Г. Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(6): 4–8. <https://elibrary.ru/ruhbtp>
37. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Чашин В.П., Гудков А.Б. Научные принципы применения биомаркеров в медико-экологических исследованиях. *Экология человека*. 2019; (9): 4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14>
40. Шевчук Л.М., Толкачёва Н.А., Пшегрова А.Е., Семёнов И.П. Гигиеническая оценка влияния на здоровье населения загрязнения атмосферного воздуха с учетом комбинированного действия химических веществ в зоне расположения предприятия химической промышленности. *Анализ риска здоровью*. 2015; (3): 40–6. <https://elibrary.ru/ujjkab>
44. Цинкер М.Ю., Кириянов Д.А., Клейн С.В. Статистическое моделирование для оценки влияния факторов среды обитания на индикаторные показатели здоровья населения Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013; (11): 10–3. <https://elibrary.ru/trjuwb>
53. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдубекова Ю.В., Пескова Е.В., Булатова Н.И., Степанков М.С. Маркеры аэрогенной комбинированной экспозиции металлооксидными соединениями и трансформированного протеомного профиля плазмы крови у детей. *Анализ риска здоровью*. 2023; (1): 137–46. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.13> <https://elibrary.ru/lnzlzh>
54. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кольдубекова Ю.В., Пережогин А.Н., Степанков М.С., Булатова Н.И. Выявление омик-маркеров негативных эффектов, ассоциированных с аэрогенным комбинированным воздействием соединений алюминия и фтора. *Анализ риска здоровью*. 2022; (1): 123–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.13> <https://elibrary.ru/timblr>

References

1. Meek M.E., Boobis A.R., Crofton K.M., Heinemeyer G., Raaij M.V., Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2011; 60(2 Suppl. 1): S1–14. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.03.010>
2. Rodea-Palomares I., González-Pleiter M., Martín-Betancor K., Rosal R., Fernández-Piñas F. Additivity and interactions in ecotoxicity of pollutant mixtures: some patterns, conclusions, and open questions. *Toxics*. 2015; 3(4): 342–69. <https://doi.org/10.3390/toxics3040342>
3. Baecker D. Systems are theory. *Cybernetics & Human Knowing*. 2017; 24(2): 9–39. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2512647>
4. Shevlyakov V.V., Sychyk S.I. Peculiarities related to combined effects produced by chemical allergens mixture. *Health Risk Analysis*. 2019; (2): 130–7. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.15.eng>
5. Skovronskaya S.V., Meshkov N.A., Valtseva E.A., Ivanova S.V. Priority risk factors for population health in large industrial cities. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(4): 459–67. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-4-459-467>
6. Altenburger R., Scholz S., Schmitt-Jansen M., Busch W., Escher B.I. Mixture toxicity revisited from a toxicogenomic perspective. *Environ. Sci. Technol.* 2012; 46(5): 2508–22. <https://doi.org/10.1021/es2038036>
7. Mustafa E., Valente M.J., Vinggaard A.M. Complex chemical mixtures: Approaches for assessing adverse human health effects. *Curr. Opin. Toxicol.* 2023; 34(3): 100404. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2023.100404>
8. 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 Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(6): 528–31. <https://elibrary.ru/zapebt> (in Russian)
9. Lin X., Gu Y., Zhou Q., Mao G., Zou B., Zhao J. Combined toxicity of heavy metal mixtures in liver cells. *J. Appl. Toxicol.* 2016; 36(9): 1163–72. <https://doi.org/10.1002/jat.3283>
10. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V., Mamontov R.A., Sinitysyna O.O. Methods for estimating the combined effect of substances. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2012; 91(2): 86–9. <https://elibrary.ru/pfhlgl> (in Russian)
11. Minigalieva I.A. Some regularities of metal oxide NPs combined toxicity. *Toksikologicheskii vestnik*. 2016; (6): 18–24. <https://elibrary.ru/xcsjqb> (in Russian)
12. Rakitskii V.N., Avallani S.L., Novikov S.M., Shashina T.A., Dodina N.S., Kisletsin V.A. Health risk analysis related to exposure to ambient air contamination as a component in the strategy aimed at reducing global non-infectious epidemics. *Health Risk Analysis*. 2019; (4): 30–6. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.4.03.eng>
13. Prozorovskii V.B. Statistic processing of data of pharmacological investigations. *Psikhofarmacologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2007; 7(3): 2090–120. <https://elibrary.ru/jwcbj> (in Russian)
14. Dietrich C., Wang M., Ebeling M., Gladbach A. An efficient and pragmatic approach for regulatory aquatic mixture risk assessment of pesticides. *Env. Sci. Eur.* 2022; 34(1): 16. <https://doi.org/10.1186/s12302-022-00594-3>
15. Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Panov V.G., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Kireyeva 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)
16. Beletskaya E.N., Onul N.M. The combined effect of lead and zinc on the embryonic development of laboratory rats. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2014; 93(6): 55–9. <https://elibrary.ru/tfanxj> (in Russian)
17. Sturla S.J., Boobis A.R., FitzGerald R.E., Hoeng J., Kavlock R.J., Schirmer K., et al. Systems toxicology: from basic research to risk assessment. *Chem. Res. Toxicol.* 2014; 27(3): 314–29.
18. Ducrot V., Billot E., Péry A.R., Garric J., Charles S. From individual to population level effects of toxicants in the tubicifid Branchiura sowerbyi using threshold effect models in a Bayesian framework. *Environ. Sci. Technol.* 2010; 44(9): 3566–71. <https://doi.org/10.1021/es903860w>
19. Klaminder J., Hellström G., Fahlman J., Jonsson M., Fick J., Lagesson A., et al. Drug-Induced Behavioral Changes: Using Laboratory Observations to Predict Field Observations. *Front. Environ. Sci.* 2016; 4: 81. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2016.00081>
20. Bogdanov R., Bondarenko L., Vasilkevich V., Ziyamtsova V., Yeutserava A., Zankevich V. Main results of the experimental study of the combined action of styrene and diethylphthalate. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2022; (32): 146–53. <https://elibrary.ru/uqeefv> (in Russian)
21. Minigalieva I.A., Katsnelson 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)
22. Van Der Ven L.T.M., Van Ommeren P., Zwart E.P., Gremmer E.R., Hodemaekers H.M., Heusinkveld H.J., et al. Dose addition in the induction of craniofacial malformations in zebrafish embryos exposed to a complex mixture of food-relevant chemicals with dissimilar modes of action. *Environ. Health Perspect.* 2022; 130(4): 47003. <https://doi.org/10.1289/EHP9888>
23. Jeong H., Byeon E., Kim D.H., Maszczyk P., Lee J.S. Heavy metals and metalloid in aquatic invertebrates: A review of single/mixed forms, combination with other pollutants, and environmental factors. *Mar. Pollut. Bull.* 2023; 191: 114959. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2023.114959>
24. Katsnelson B.A., Panov V.G., Minigalieva I.A., Varaksin A.N., Privalova L.I., Slyshkina T.V., et al. Further development of the theory and mathematical description of combined toxicity: An approach to classifying types of action of three-factorial combinations (a case study of manganese-chromium-nickel subchronic intoxication). *Toxicology*. 2015; 334: 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.05.005>
25. Caporale N., Leemans M., Birgersson L., Germain P.L., Cheroni C., Borbely G., et al. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science*. 2022; 375(6582): eabe8244. <https://doi.org/10.1126/science.eabe8244>
26. Ma Y., Taxvig C., Rodríguez-Carrillo A., Mustieles V., Reiber L., Kiesow A., et al. Human risk associated with exposure to mixtures of antiandrogenic chemicals evaluated using *in vitro* hazard and human biomonitoring data. *Environ. Int.* 2023; 173: 107815. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107815>
27. Luijten M., Vlaanderen J., Kortenkamp A., Antignac J.P., Barouki R., Bil W., et al. Mixture risk assessment and human biomonitoring: Lessons learnt from HBM4EU. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2023; 249: 114135. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114135>
28. Gilles L., Govarts E., Rodriguez Martin L., Andersson A.M., Appenzeller B.M.R., Barbone F., et al. Harmonization of human biomonitoring studies in Europe: characteristics of the HBM4EU-aligned studies participants. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(11): 6787. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116787>
29. Price P.S., 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. Eur.* 2012; 24(1). <https://doi.org/10.1186/2190-4715-24-26>
30. Kortenkamp A., Scholze M., Ermler S., Priskorn L., Jørgensen N., Andersson A.M., et al. Combined exposures to bisphenols, polychlorinated dioxins, paracetamol, and phthalates as drivers of deteriorating semen quality. *Environ. Int.* 2022; 165: 107322. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107322>
31. Huber C., Nijssen R., Mol H., Philippe Antignac J., Krauss M., Brack W., et al. A large scale multi-laboratory suspect screening of pesticide metabolites in human biomonitoring: From tentative annotations to verified occurrences. *Environ. Int.* 2022; 168: 107452. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107452>
32. Ougier E., Ganzleben C., Lecoq P., Bessem J., David M., Schoeters G., et al. Chemical prioritisation strategy in the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) – Development and results. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2021; 236: 113778. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113778>
33. Rakhamian Yu.A., Malysheva A.G. The concept of the development of the state of chemical-analytical environmental monitoring. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2013; 92(6): 4–8. <https://elibrary.ru/ruhbtp> (in Russian)
34. Hopf N.B., Rousselle C., Poddalgoda D., Lamkarkach F., Bessem J., Schmid K., et al. A harmonized occupational biomonitoring approach. *Environ. Int.* 2024; 191: 108990. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108990>
35. Gillis N., Plemons R.J. Sparse nonnegative matrix underapproximation and its application to hyperspectral image analysis. *Linear Algebra Appl.* 2013; 438(10): 3991–4007. <https://doi.org/10.1016/j.laa.2012.04.033>
36. Schwedler G., Conrad A., Rucic E., Koch H.M., Leng G., Schulz C., et al. Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014–2017. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2020; 229: 113397. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.09.004>
37. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Chashchin V.P., Gudkov A.B. Scientific principles of use of biomarkers in medico-ecological studies (review). *Ekologiya cheloveka*. 2019; (9): 4–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2019-9-4-14> <https://elibrary.ru/wswnqj> (in Russian)
38. Ladeira C. Environmental and occupational exposure to chemical agents and health challenges I – what message can bring to regulatory science? *Toxics*. 2024; 12(11): 778. <https://doi.org/10.3390/toxics12110778>
39. Rodríguez-Carrillo A., Rosenmai A.K., Mustieles V., Couderq S., Fini J.B., Vela-Soria F., et al. Assessment of chemical mixtures using biomarkers of combined biological activity: A screening study in human placentas. *Reprod. Toxicol.* 2021; 100: 143–54. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.01.002>
40. Shevchuk L.M., Tolkacheva N.A., Pshegoda A.E., Semenov I.P. Hygienic assessment of impact on public health air pollution in view of the combined actions of chemicals in the area of the chemical industry. *Health Risk Analysis*. 2015; (3): 40–6. <https://elibrary.ru/qswbad> (in Russian)
41. Ågerstrand M., Beronius A. Weight of evidence evaluation and systematic review in EU chemical risk assessment: Foundation is laid but guidance is needed. *Environ. Int.* 2016; 92–93: 590–6. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.008>

Review article

42. Babin É., Cano-Sancho G., Vigneau E., Antignac J.P. A review of statistical strategies to integrate biomarkers of chemical exposure with biomarkers of effect applied in omic-scale environmental epidemiology. *Environ. Pollut.* 2023; 330: 121741. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121741>
43. Taguri M., Featherstone J., Cheng J. Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered mediators. *Stat. Methods. Med. Res.* 2018; 27(1): 3–19. <https://doi.org/10.1177/0962280215615899>
44. Tsinker M., Kiriyev D.A., Klein S.V. Application of statistical modelling for the assessment of environment influence on the population health in Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2013; (11): 10–3. <https://elibrary.ru/rpujwib> (in Russian)
45. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. Random forests. In: *The Elements of Statistical Learning*. New York: Springer; 2009: 587–604.
46. Zare Jedd M., Hopf N.B., Viegas S., Price A.B., Paini A., van Thriel C., et al. Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring. *Environ. Int.* 2021; 146: 106257. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106257>
47. Louro H., Heinälä M., Bessems J., Buekers J., Vermeire T., Woutersen M., et al. Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2019; 222(5): 727–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.05.009>
48. Escher B.I., Hackermüller J., Polte T., Scholz S., Aigner A., Altenburger R., et al. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ. Int.* 2017; 99: 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.029>
49. Cassee F.R., Muijser H., Duistermaat E., Freijer J.J., Geerse K.B., Marijnissen J.C., et al. Particle size-dependent total mass deposition in lungs determines inhalation toxicity of cadmium chloride aerosols in rats. Application of a multiple path dosimetry model. *Arch. Toxicol.* 2002; 76(5–6): 277–86. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0344-8>
50. Aboumerhi K., Güemes A., Liu H., Tenore F., Etienne-Cummings R. Neuromorphic applications in medicine. *J. Neural. Eng.* 2023; 20(4): 041004. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aceca3>
51. Pan Yu. Different types of neural networks and applications: evidence from feedforward, convolutional and recurrent neural networks. In: *Highlights in Science Engineering and Technology.* 2024; 85: 247–55. <https://doi.org/10.54097/6rn1wd81>
52. Ladeira C. The use of effect biomarkers in chemical mixtures risk assessment – are they still important? *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2024; 896: 503768. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2024.503768>
53. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Peskova E.V., Bulatova N.I., Stepankov M.S. Markers of combined aerogenic exposure to metal oxides and transformed plasma proteomic profiles in children. *Health Risk Analysis.* 2023; (1): 137–46. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.1.13.eng>
54. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Koldibekova Yu.V., Perezhogin A.N., Stepankov M.S., Bulatova N.I. On detecting omic-markers of negative effects associated with combined aerogenic exposure to aluminum and fluoride compounds. *Health Risk Analysis.* 2022; (1): 123–32. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.1.13.eng>

Сведения об авторах

Зайцева Нина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: zem@fcrisk.ru

Кольдабекова Юлия Вячеславовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. с выполнением обязанностей зав. лаб. метаболизма и фармакокинетики отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: koldibekova@fcrisk.ru

Тетерина Дафья Михайловна, лаборант-исследователь лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики, ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: teterina2000@gmail.com

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Scientific Director of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Marina A. Zemlyanova, Dsci (Medicine), Professor, Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: zem@fcrisk.ru

Juliya V. Koldibekova, PhD (Biology), senior researcher with the duties of head of the laboratory of metabolism and pharmacokinetics of the department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3924-4526> E-mail: koldibekova@fcrisk.ru

Daria M. Teterina, laboratory assistant-researcher of the laboratory of biochemical and nanosensor diagnostics of the Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0004-7214-0413> E-mail: teterina2000@gmail.com