

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКОГО И РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРОВ В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ
ОБИТАЕМЫХ ГЕРМЕТИЧНЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

Озеров Д.С., Мухамедиева Л.Н., Лашуков П.В., Баранцева М.Ю.,
Пахомова А.А.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических
проблем РАН, Москва, Россия*

Резюме. Математическое моделирование и расчет коэффициента сочетанного действия химического и радиационного факторов низкой интенсивности проведены по результатам двухфакторных, длительных экспериментов на мышах при моделировании изолированного и сочетанного действия смеси химических веществ в низких концентрациях (ПДК) и ионизирующего излучения в дозе (30 сГр). Биологический эффект воздействия оценивался по комплексу биохимических показателей, отражающих критическую оценку влияния ионизирующего излучения и метаболические нарушения при воздействии химического фактора. Анализ данных показал доминирующую роль химического фактора в развитии биологического эффекта сочетанного действия. Экспериментальная математическая модель сочетанного радиационно-химического действия разработана с использованием матрицы планирования двухфакторного эксперимента. Расчет коэффициента сочетанного действия основан на биохимических показателях, достоверно ($p < 0.05$) отреагировавших на изолированное и сочетанное действие факторов (метаболические показатели эритроцитов, активность гликолиза, количество клеток костного мозга с хромосомными абберациями). Предложен коэффициент сочетанного действия химического и радиационного факторов низкой интенсивности (Ксч) в диапазоне от 1.1 до 1.6, который может быть использован для ускоренного гигиенического нормирования вредных химических веществ, загрязняющих обитаемые герметичные помещения различного назначения.

Ключевые слова: гигиеническое нормирование; воздушная среда; сочетанное действие; химический и радиационный факторы; герметичные помещения

**MATHEMATICAL MODELING OF COMBINED EXPOSURE TO CHEMICAL AND
RADIATION FACTORS IN THE AIR OF HABITATED
HERMETIC PREMISES**

Ozerov D.S., Mukhamedieva L.N., Barantseva M.Yu., Lashukov P.V.,
Pakhomova A.A.

*State Scientific Center of the Russian Federation - Institute of Biomedical Problems of the Russian
Academy of Sciences, Moscow*

Summary. The article presents the results of two-factor, long-term experiments on laboratory animals (mice) with a simulation of the combined exposure to the mixture of harmful chemicals that pollute the indoor air of inhabited hermetic premises and ionizing radiation at a low dose (30 cGy). The biological effect has been assessed by a set of biochemical indicators reflecting the metabolic disorders caused by exposure to ionizing radiation and chemical factor. The dominant role of the chemical factor is shown. The mathematical model of the combined radiation-chemical exposure has been developed using the matrix of a two-factor experiment. The combined exposure coefficient (Ксч) was calculated on the base of biochemical parameters that significantly ($p < 0.05$) reacted to the isolated and combined exposure of factors (such are metabolic parameters of erythrocytes, glycolysis activity, the number of bone marrow cells with chromosomal aberrations). The combined exposure coefficient of chemical and radiation factors of low intensity is proposed in the range from 1.1 to 1.6. The coefficient can be used for accelerated calculation of hygienic standards for harmful chemicals polluting habitable hermetic premises.

Key words: hygienic regulation; indoor air; combined exposure; chemical and radiation factors; pressurized rooms

Введение. В обитаемых герметичных помещениях (долговременные космические станции, атомные подводные лодки и др.) человек подвергается комбинированному воздействию смеси химических веществ в сочетании с ионизирующим излучением в диапазоне низких концентраций и малых доз, требующее гигиенического нормирования при длительном воздействии.

Основным источником газовой выделений вредных химических веществ в воздушную среду герметичных помещений являются полимерные материалы. Токсикологическая оценка биоповреждения с установлением характера сочетанного действия (аддитивность или потенцирование) и оценкой напряженности регуляторных систем адаптации является малоизученным направлением в области гигиенического нормирования факторов малой интенсивности при длительном воздействии [1-4]. Для реализации прикладных задач

гигиенического нормирования нерешенной остается проблема количественной оценки сочетанного действия факторов. Современные подходы к изучению сочетанного действия нескольких факторов (метод изоболограмм, метод с использованием обобщенного логарифмического показателя, метод D.Finney и др.) отражены в ряде публикаций [5-10]. Согласно общепринятой методологии, при установлении характера сочетанного действия нескольких факторов, сопоставляют биологические эффекты, полученные при изолированном и совместном воздействии в экспериментах, максимально моделирующих реальные условия обитания [8,9]. Установление коэффициента сочетанного действия факторов позволит прогнозировать гигиенические нормативы расчетными методами ускоренного гигиенического нормирования, которые существенно сократят время разработки нормативов и экономические затраты на их обоснование.

Целью данного исследования являлось экспериментальное обоснование коэффициента сочетанного действия химического и радиационного факторов в диапазоне низких концентраций и малых доз.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования на животных. Моделирование сочетанного радиационно-химического воздействия осуществляли последовательным воздействием гамма-облучения в суммарной дозе 30 сГр и комбинации химических веществ (ацетон, ацетальдегид, этанол) на уровне 1 – 1,5 ПДК_{кпк} в серии из 4-х экспериментов продолжительностью от 30 до 60 суток:

- 1) 30-суточный эксперимент по изучению комбинированного воздействия ксенобиотиков в низких концентрациях на организм крыс;
- 2) 30-суточный эксперимент по исследованию комбинированного воздействия химических веществ в низких концентрациях на организм мышей;
- 3) 30-суточный эксперимент по изучению биологического действия фракционированного гамма-облучения на организм мышей в низких дозах;
- 4) 60-суточный эксперимент по моделированию длительного сочетанного воздействия химических веществ и ионизирующего излучения на организм мышей.

Ингаляционное воздействие смеси вредных химических веществ (ацетон, ацетальдегид, этанол) на животных проводили на испытательном стенде для токсикологических исследований (УМБИ-1) ГНЦ РФ-ИМБП РАН, оборудованном гермокамерой с рабочим объемом 12 м³. В экспериментах использовано два вида лабораторных животных: 300 половозрелых мышей-самцов массой 20-23г линии F1(CBA×C57BL6) и 64 крысы-самца массой 180-220 г линии Wistar. Выбор затравочной смеси определялся приоритетным перечнем химических веществ, которые вносят основной вклад (от 85 до 95%) в загрязнение воздушной среды пилотируемых космических аппаратов

[11]. К вышеуказанным веществам относятся: ацетон, ацетальдегид и этанол. Кроме того, данные химические соединения обладают однонаправленным биологическим действием.

Затравку химической смесью проводили непрерывно в течение 30 суток. Концентрации ацетона, ацетальдегида и этанола в гермокамере колебались в пределах 0,67-1,4; 0,86-1,75; 3,78-9,91 (мг/м³) соответственно. Концентрации указанных химических веществ определяли 2 раза в сутки. Анализ проб воздуха проводили методом газовой хроматографии (газовые хроматографы – Хьюлетт-Паккард, модели HP 58890 и Вариант-Аэрограф, модели 2860).

Облучение мышей низкими дозами гамма-излучения проводили в лаборатории радиобиологии тяжелых ионов в Дубне. Животных подвергали общему равномерному гамма-облучению на установке РХ-γ-30 с источником излучения Co⁶⁰. Мощность дозы составляла 0,32 сГр/мин, длительность экспозиции - 3 мин. За это время животные получали дозу ~ 1,0 сГр ежедневно. Суммарная доза облучения была выбрана с учетом коэффициента экстраполяции радиочувствительности мышей (K=3) и составила ~ 30,0 сГр за 30 дней.

Забой животных производили на 10, 20, 30 сутки экспериментального периода и на 14, 30 сутки периода восстановления. В те же сроки забивали животных контрольной группы, не подвергавшихся облучению и химическому воздействию.

Для оценки биологических эффектов химического и радиационного факторов, использовали интегральные, морфологические, цитогенетические и биохимические показатели (Таблица 1).

Эксперименты выполнены с соблюдением правил гуманного отношения к животным в строгом соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте (1986 г.).

Таблица 1.

Показатели, изученные в серии экспериментов по изолированному и сочетанному действию химического и радиационного факторов

Исследованные показатели		Метод исследования
Костный мозг	количество ядродержащих клеток костного мозга	Методика по [Mantz J.M., 1957]
	количество клеток костного мозга с хромосомными aberrациями (ХА) в виде мостов и фрагментов, %	Анафазный метод на стадии поздней анафазы - ранней телофазы [Груздев Г.П., 1968]

Периферическая кровь	аспартатаминотрансфераза (АСТ), МЕ/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ), МЕ/л, креатинфосфокиназа (КФК), МЕ/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), МЕ/л, альфа-гидроксибутиратдегидрогеназа (ОБДГ), МЕ/л, щелочная фосфатаза (ЩФ), МЕ/л, холинэстераза (ХЭ), МЕ/л, амилаза, МЕ/л, глюкоза, ммоль/л, холестерин, ммоль/л, триглицериды, моль/л, креатинин, мкмоль/л, мочевина, моль/л, мочевая кислота, мкмоль/л, общий белок и альбумин, г/л	Стандартные коммерческие наборы фирмы “DiaSys” (Германия)
	малоновый диальдегид (МДА), нмоль/мл	Метод [Yagi K., 1976] на спектрофлуориметре модели 650-60 фирмы “Hitachi” (Япония)
	каталаза, МЕ/л	Метод [Корольок М.А. и соавт., 1988] на спектофотометре “Beckman DU 530” (США)
	алкогольдегидрогеназа, МЕ/л	Оптический тест Варбурга
Метаболизм эритроцитов (показатели энергетического обмена)	аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), лактат, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и гексокиназа (ГК), мкМ/г Нв	Спектрофотометрические методы [Beutler, E.M.D., 1971]
Метаболизм эритроцитов (показатели антиоксидантной защиты)	восстановленный глутатион (gSH), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ), мкМ/г Нв	

Математическое моделирование. Математическое моделирование и расчет коэффициента сочетанного действия химического и радиационного факторов (Ксч) выполнены в соответствии с общими положениями теории планирования эксперимента [7]. А именно, получение линейных математических моделей сочетанного действия основано на

полном факторном эксперименте, проведенном по формуле: $N = 2^k$, где N – число опытов, k – число факторов, 2 – число уровней. В нашем случае, $k = 2$, что соответствует двухфакторному эксперименту с числом уровней - 2. При анализе хронического воздействия 2-ух факторов использовано четыре группы животных: 1-я группа – контрольная, 2-я группа – изолированное воздействие химического фактора, 3-я группа – изолированное воздействие радиационного фактора и 4-я группа – сочетанное воздействие химического и радиационного факторов в тех же дозах и концентрациях, что и при изолированном воздействии. Полученные экспериментальные данные рассматривались с помощью матрицы планирования двухфакторного эксперимента, представленной на Рисунке 1. Кодированные значения факторов в матрице задавались двумя величинами: +1 (наличие фактора) и -1 (отсутствие фактора).

№ п/п	факторы		ответная реакция y_j
	x_1	x_2	
1	-1	-1	y_1
2	+1	-1	y_2
3	-1	+1	y_3
4	+1	+1	y_4

Рисунок 1 - Матрица планирования двухфакторного эксперимента (x_1 – химический фактор, x_2 – радиационный фактор, y_j – ответная реакция, выраженная в % по сравнению с контролем)

Результаты определения j -того показателя во всех четырех экспериментах подвергались регрессионному анализу с выводом уравнения вида:

$$y_j = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_{12} \quad (1)$$

где j – величина изучаемого показателя;

b – коэффициенты регрессии

Уравнение (1) позволяет количественно оценить степень выраженности эффекта сочетанного действия химического и радиационного факторов. По увеличению или уменьшению величины b_0 , в сравнении с контролем, можно судить о направленности сочетанного действия. Линейный коэффициент b_1 характеризует влияние химического фактора, b_2 - радиационного фактора. Коэффициент b_{12} отражает эффект взаимодействия факторов. Знаки при коэффициентах указывают на направленность влияния.

Вычисление коэффициентов b_j проводилось по следующим формулам:

$$b_0 = (y_1 + y_2 + y_3 + y_4) / 4 \quad (2)$$

$$b_1 = (-y_1 + y_2 - y_3 + y_4) / 4 \quad (3)$$

$$b_2 = (-y_1 - y_2 + y_3 + y_4) / 4 \quad (4)$$

$$b_{12} = (y_1 - y_2 - y_3 + y_4) / 4 \quad (5)$$

где y_1 – усредненное значение j -того показателя в 1-ом опыте, y_2 – тоже во 2-м опыте и т.д.

Характер сочетанного действия химического и радиационного факторов устанавливали с помощью множественного регрессионного анализа по показателям, статистически значимо ($p < 0.05$) отличающихся от контроля, с последующим расчетом коэффициентов сочетанного действия.

Статистическая обработка полученных результатов и установление математических моделей проводилась с использованием программного пакета Statistica StatSoft ver.10 и непараметрических ранговых критериев (Манна-Уитни, Пирсона). Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Алгоритм построения математических моделей и расчета коэффициента сочетанного действия химического и радиационного фактора включал следующие этапы:

1. Определение показателей, достоверно реагирующих на воздействие химического и радиационного факторов
2. Расчет усредненного значения достоверно изменившегося показателя и внесение расчётной величины в матрицу двухфакторного эксперимента
3. Проведение расчета линейных коэффициентов b_0 , b_1 , b_2 и b_{12} с использованием формул 2 – 5.
4. Вывод уравнений линейной регрессии для каждого из значимых показателей, путем подстановки расчетных коэффициентов регрессии в уравнение (1)
5. Расчет коэффициента сочетанного действия ($K_{сч}$) химического и радиационного факторов

В серии хронических экспериментов на лабораторных животных изучены динамические изменения биоэнергетических и пластических функций организма, цитогенетические нарушения и пролиферативная активность клеток костного мозга, энергетический обмен и антиоксидантная активность в эритроцитах периферической крови.

Установлено, что наиболее информативными являются показатели, отражающие ферментативную активность энергетического обмена в эритроцитах (АТФ, ЛДГ), активность перекисного окисления липидов (МДА), цитогенетические нарушения (хромосомные aberrации «мосты» и «фрагменты») и пролиферативную активность клеток костного мозга (Таблица 2).

Таблица 2.

Информативные показатели сочетанного действия химического и радиационного факторов низкой интенсивности

Показатель		Сутки воздействия				
		контроль	10	20	30	+14 суток ВП*
АТФ, мкМ/г Нв	Химия	3,19□0,2	3,5□□□□	3,6□□□□	2,1□□□□	2,15□□□□ □
	Радиация	3,7□□□□	3,9□□□□	7,2□□□□	3□□□□	3,28□□□□ □
	Хим+рад	3,19□□□□ □	3,3□□□□ □	2,9□□□□	3□□□□□	1,9□□□□□ □
ЛДГ, МЕ/л	Химия	46,88□□	48,02□□□ □	45,03□□□ □	43,96□□□ □	39,27□□
	Радиация	38,9□□□□	27,32□□□ □	44,17□□□ □	25,11□□□ □	33,78□□□ □
	Хим+рад	41,15□□□ □	41,34□□□ □	62,2□□□ □	31,97□□□ □	21,4□□□ □
Хромосомн ые aberrации, %	Химия	0,9□□□□	1,5□□□□	2,8□□□□	2,7□□□□	1,9□□□□
	Радиация	1□□□□	1,7□□□□	1,4□□□□	2,6□□□□	1,6□□□□
	Хим+рад	1,4□□□□	2,1□□□□	1,6□□□□	2,7□□□□	2,2□□□
Кол-во кариоцитов, млн	Химия	62,7□□□□	69,7□□□ □	63,5□□□ □	54,5□□□ □	43,1□□□ □
	Радиация	59,7□□□□	30□□□□	41,2□□□ □	52,1□□□ □	48,4□□□ □
	Хим+рад	59,9□□□□	36,3□□□ □	68□□□□	49,6□□□ □	59,7□□□ □
МДА, нмоль/мл	Химия	12□□□□	20,6□□□ □□	12□□□□	9,3□□□□	3,6□□□□
	Радиация	15,2□□□□	24,5□□□ □	18,2□□□ □	25,5□□□ □	26,2□□□ □
	Хим+рад	2,83□□□□ □	2,9□□□□	3,44□□□ □□	3□□□□□	2,38□□□ □□

*ВП – восстановительный период

Линейные математические модели, составленные по экспериментальным данным, представлены в Таблице 3 в виде регрессионных уравнений, полученных с применением методов математического планирования на основании двухфакторной матрицы [7,8].

Во избежание противоречия, возникающего при интерпретации полученных математических моделей, для расчета коэффициента (Ксч) учитывались только те показатели, которые статистически значимо ($p < 0.05$) отличались от контроля во всей серии экспериментов и имели однонаправленный эффект. Из расчетов исключались показатели с противоположно направленными эффектами и математической моделью вида $y_j = b_0 + b_1x_1 - b_2x_2 + b_{12}x_{12}$, где даже при нулевом значении перекрестного члена алгебраическое суммирование двух эффектов означает арифметическое вычитание одного из другого. Подробно данное противоречие рассмотрено в статье Б.А. Кацнельсона [12].

Таблица 3.

Математические модели сочетанного действия химического и радиационного факторов по показателям, достоверно ($p < 0.05$) реагирующим на воздействие

Показатель	Математическая модель	Направленность эффекта
активность лактатдегидрогеназы	$y_{\text{ЛДГ}} = -17,5 - 11x_1 - 9,5x_2 - 3x_{12}$	снижение
содержание аденозинтрифосфорной кислоты	$y_{\text{АТФ}} = -21 - 15x_1 - 5x_2 + 0,25x_{12}$	снижение
количество клеток костного мозга с хромосомными абберациями в виде мостов и фрагментов	$y_{\text{ХА}} = 89 + 39x_1 + 39x_2 - 10,8x_{12}$	увеличение
количество ядросодержащих клеток костного мозга	$y_{\text{КЦ}} = -13 - 3x_1 + 3x_2 + 13x_{12}$	снижение
концентрация малонового диальдегида	$y_{\text{МДА}} = -3 - 40x_1 + 32x_2 - 5x_{12}$	разнонаправленно е

Анализ математических моделей, представленных в Таблице 3, позволяет количественно оценить степень выраженности эффекта сочетанного действия химического и радиационного факторов для каждого показателя. По увеличению или уменьшению величины коэффициента регрессии b_0 , можно судить о направленности сочетанного действия (например, повышение или понижение активности фермента и т.д.), а также о степени чувствительности данного показателя к воздействию. Линейный коэффициент b_1 характеризует влияние химического фактора, b_2 - радиационного фактора. Коэффициент b_{12}

отражает эффект взаимодействия факторов. Знаки при коэффициентах указывают на направленность влияния.

Из Таблицы 3 следует, что самым чувствительным показателем к сочетанному воздействию является количество клеток костного мозга с хромосомными aberrациями в виде мостов и фрагментов. Известно, что повреждение генетического аппарата клеток является одним из основных радиационно-токсических эффектов, являясь маркером предрасположенности возникновения многих заболеваний. Повышение количества хромосомных aberrаций в кариоцитах костного мозга при изолированном воздействии химического фактора, происходило, в основном, за счет фрагментов (96,4%), тогда как количество мостов составляло 3,6%, свидетельствуя о сниженной способности хромосом к воссоединению с образовавшимися фрагментами или друг с другом. При воздействии гамма-облучения в низких дозах количество хромосомных aberrаций повышалось, в основном за счет мостов (66,7%), свидетельствуя о более высокой способности клеток к восстановлению. Таким образом, изолированное воздействие химических веществ оказывало более выраженное повреждающее воздействие на хромосомный аппарат клеток костного мозга по сравнению с гамма-облучением в низких дозах.

О чувствительности показателя хромосомных aberrаций свидетельствует высокое значение коэффициента регрессии $b_0 = 89$, по сравнению с коэффициентами, полученными для других показателей. Положительное значение коэффициента указывает на увеличение количества хромосомных aberrаций при сочетанном воздействии. Данные математической модели подтверждаются реальными значениями показателя, полученными в экспериментах. Так, при химическом воздействии количество aberrаций увеличивалось с 1% (контроль) до 2%. Аналогичные данные получены при радиационном воздействии. Сочетанное действие обоих факторов приводило к достоверному увеличению хромосомных aberrаций в 1,5 раза, что свидетельствует о частичной суммации эффектов, т.к. при полной суммации или потенцировании, количество хромосомных aberrаций должно увеличиваться в 2 и более раз.

Помимо показателя хромосомных aberrаций, при расчете Ксч учитывали достоверное ($p < 0.05$) снижение активности ЛДГ и АТФ в эритроцитах периферической крови, являющиеся показателями энергетического обмена и характеризующие компенсаторные реакции организма на воздействие повреждающих факторов. Математические модели сочетанного действия данных показателей представлены в Таблице 3. В математической модели ($y_{\text{АТФ}} = -21 - 15x_1 - 5x_2 + 0,25x_{12}$) следует отметить низкое значение коэффициента ($b_{12} = +0.25$) с положительным знаком. Данный коэффициент отражает эффект взаимодействия двух факторов. Положительный знак и низкое значение указывает на аддитивность эффектов по показателю содержания АТФ. Расчетное значение суммации

эффектов для показателя АТФ составляет 42%, экспериментальное – 41%. Из этого следует заключить, что характер сочетанного действия, по показателю содержания АТФ, соответствует полной сумме и количественно оценивается в 41-42%, по сравнению с 31% для изолированного химического воздействия и 11% для изолированного радиационного воздействия.

Обращает на себя внимание, что величины значения коэффициентов b_1 , характеризующих влияние химического фактора, выше коэффициентов b_2 , соответствующих радиационному фактору. Это указывает на то, что комбинированное действие смеси химических веществ оказывает более выраженное влияние на изменение показателей, по сравнению с гамма-облучением в низких дозах и свидетельствует о доминирующей роли химического фактора.

Таким образом, в серии проведенных экспериментов установлено, что при многообразии исследованных параметров и показателей, для расчета Ксч могут быть использованы следующие показатели, достоверно реагирующие на все виды воздействия (изолированное и сочетанное): активность лактатдегидрогеназы, содержание аденозинтрифосфорной кислоты и количество клеток костного мозга с хромосомными aberrациями в виде мостов и фрагментов.

Показатель количества кариоцитов и концентрация МДА исключены из расчета Ксч. Количество ядросодержащих клеток костного мозга достоверно уменьшалось при изолированном воздействии химического фактора. Воздействие радиационного фактора также приводило к снижению количества кариоцитов костного мозга на 20%. Однако, при сочетанном действии химического и радиационного факторов достоверного изменения кариоцитов не наблюдалось.

Это также следует из полученных математических моделей, установленных для показателя количества кариоцитов и концентрации МДА (Таблица 3), где коэффициенты b_1 и b_2 имеют противоположные знаки, что приводит к математическому противоречию [12].

Заключение. Расчет коэффициента (Ксч) сочетанного действия химического и радиационного факторов низкой интенсивности подтвержден достоверной ($p < 0,05$) динамикой показателей энергообмена эритроцитов периферической крови (снижение АТФ на 10% и снижение ЛДГ на 25%) и достоверным увеличением количества хромосомных aberrаций костного мозга на 57% по сравнению с изолированным воздействием. Коэффициента (Ксч) сочетанного действия химического и радиационного факторов низкой интенсивности находится в диапазоне от 1,1 до 1,6.

Для уточнения диапазона Ксч будут проведены дополнительные экспериментальные исследования сочетанного действия с увеличенной дозой радиации при сохранении концентраций в смеси химических веществ и установлением зависимости «доза-эффект».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мухамедиева Л.Н. Космическая токсикология становление. Современный статус. М.: *Перспектива*; 2016.
2. Газенко О.Г., Генин А.М. Человек под водой и в космосе. В сб.: «Материалы симпозиума по проблемам токсикологии в замкнутых экологических системах». М.: «Воениздат»; 1967.
3. Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. М.: *Медицина*; 1975.
4. Завирский А.В. Эффективность применения радиозащитных препаратов при комбинированном воздействии ионизирующим излучением и монооксидом углерода. СПб.: 2021.
5. Стокингер Г.Е. Обоснованность и опасность экстраполирования предельно допустимых концентраций вредных веществ применительно к условиям непрерывного воздействия. В кн.: *Человек под водой и в космосе. М.: Воениздат*; 1967.
6. Евсеева Т.И., Гераськин С.А., Майстренко Т.А., и др. Проблемы количественной оценки биологических эффектов совместного действия факторов радиационной и химической природы. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008; 48 (2): 203-211.
7. Григорьев Ю.Д. Методы оптимального планирования эксперимента: линейные модели. — СПб.: *Издательство «Лань»*; 2015.
8. МУ МЗ СССР № 4050-85 «Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий»
9. Кацнельсон Б.А., Новиков С.М. Методические подходы к изучению комбинированного действия промышленных вредных веществ. *Санитария и Гигиена*. 1986; 1: 59-63.
10. Шафиркин А.В., Носовский А.М. Прогноз устойчивости организма при хроническом облучении с различной мощностью дозы с использованием обобщенного логарифмического показателя. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2001; 3(35): 32-35.

11. Мухамедиева Л.Н. Закономерности формирования и гигиеническое регламентирование многокомпонентного загрязнения воздушной среды пилотируемых орбитальных станций. М.: 2003.
12. Кацнельсон Б.А., Вараксин А.Н., Панов В.Г. Экспериментальное моделирование и математическое описание хронической комбинированной токсичности как основа анализа многофакторных химических рисков для здоровья. *Токсикологический вестник*. 2015; (5): 37-45.

References

1. Muhamedieva L.N. *Kosmicheskaja toksikologija stanovlenie. Sovremennyj status*. M.: *Perspektiva*; 2016 (in Russian).
2. Gzenko O.G., Genin A.M. Chelovek pod vodoj i v kosmose. V sb.: «Materialy simpoziuma po problemam toksikologii v zamknutyh jekologicheskix sistemah». M.: «Voenizdat»; 1967 (in Russian).
3. Kustov V.V., Tiunov L.A., Vasil'ev G.A. Kombinirovannoe dejstvie promyshlennyh jadov. M.: *Medicina*; 1975 (in Russian).
4. Zavirskij A.V. Jefferektivnost' primeneniya radiozashhitnyh preparatov pri kombinirovannom vozdejstvii ionizirujushhim izlucheniem i monooksidom ugleroda. S-Pb.: 2021 (in Russian).
5. Stokinger G.E. Obosnovannost' i opasnost' jekstrapolirovanija predel'no dopustimyh koncentracij vrednyh veshhestv primenitel'no k uslovijam nepreryvnogo vozdejstvija. V kn.: Chelovek pod vodoj i v kosmose. M.: *Voenizdat*; 1967: 133-156 (in Russian).
6. Evseeva T.I., Geras'kin S.A., Majstrenko T.A., i dr. Problemy kolichestvennoj ocenki biologicheskix jefferektov sovmestnogo dejstvija faktorov radiacionnoj i himicheskoy prirody. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*. 2008; 48(2): 203-211 (in Russian).
7. Grigor'ev Ju.D., Metody optimal'nogo planirovanija jeksperimenta: linejnye modeli: Uchebnoe posobie. SPb.: *Izdatel'stvo «Lan'»*; 2015 (in Russian).
8. MU MZ SSSR № 4050-85 «Postanovka jeksperimental'nyh issledovanij po izucheniju haraktera kombinirovannogo dejstvija himicheskix veshhestv s cel'ju razrabotki profilakticheskix meroprijatij» (in Russian).
9. Kacnel'son B.A., Novikov S.M. Metodicheskie podhody k izucheniju kombinirovannogo dejstvija promyshlennyh vrednyh veshhestv. *Sanitarija i Gigiena*. 1986; 1: 59-63 (in Russian).

10. Shafirkin A.V., Nosovskij A.M. Prognoz ustojchivosti organizma pri hronicheskom obluchenii s razlichnoj moshhnost'ju dozy s ispol'zovaniem obobshhennogo logarifmicheskogo pokazatelja. *Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. 2001; 3(35): 32-35 (in Russian).
11. Muhamedieva L.N. Zakonomernosti formirovanija i gigienicheskoe reglamentirovanie mnogokomponentnogo zagrjaznenija vozdushnoj sredy pilotiruemyh orbital'nyh stancij. M.: 2003 (in Russian).
12. Kacnel'son B.A., Varaksin A.N., Panov V.G. Jeksperimental'noe modelirovanie i matematicheskoe opisanie hronicheskoy kombinirovannoj toksichnosti kak osnova analiza mnogofaktornyh himicheskikh riskov dlja zdorov'ja. *Toksikologicheskij vestnik*. 2015; (5): 37-45 (in Russian).