

УДК 615.212 : 615.22

О СООТНОШЕНИИ МЕЖДУ ОБЩЕПРИНЯТОЙ ПРАКТИКОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ПОЛИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЭКСПОЗИЦИЯХ И ТЕОРИЕЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ

*И.А. Минигалиева¹,
Б.А. Кацнельсон¹, В.Б. Гурвич¹,
Л.И. Привалова¹, В.Г. Панов²,
А.Н. Вараксин², М.П. Сутункова¹*

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ФБУН «Институт промышленной экологии» УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Хотя токсикология смесей является научной базой оценки кумулятивных рисков для здоровья, связанных с широко встречающимся комбинированным действием двух или более металлов и их соединений, однако, полного соответствия между ними нет, причём некоторые противоречия являются фундаментальными. Такое положение дел может быть объяснено не только упрощёнными подходами, характерными для методологии оценки риска, но и крайней сложностью теории комбинированной токсичности, основные аспекты которой авторы рассматривают на основе литературных и, главным образом, собственных ранее опубликованных данных.

Ключевые слова: токсичные металлы, типология комбинированной токсичности, оценка рисков.

Введение. Загрязнение производственной и окружающей среды соединениями токсичных металлов и некоторых металлоидов в черной и цветной металлургии, а также при электросварке, лазерной обработке сплавов и гальваностегии является, как правило, многокомпонентным. Между тем, гигиеническое нормирование указанного загрязнения и экспертные оценки связанных с ним рисков для здоровья чаще всего осуществляются обособленно по тем элементам, которые считаются приоритетными в конкретных условиях. Так, например, при оценке риска для здоровья населения (прежде всего, детского) в связи с проживанием в зоне влияния медеплавильного производства доминирует рассмотрение некоторых эффектов действия свинца, а для

здоровья электросварщиков – нейротоксичность марганца и т. д. и т. п. , хотя хорошо известно, что в первом случае среда обитания загрязнена также мышьяком, кадмием, медью и цинком, а во втором играет роль воздействие оксидов не только марганца, но и железа, хрома, никеля, кремния.

Всё это может казаться не создающим особых проблем контроля многокомпонентной вредной экспозиции и оценки связанных с нею многофакторных рисков для здоровья, поскольку в соответствующие обязательные или рекомендательные методические документы ряда стран, в том числе России, заложены подходы, основанные на суммировании (аддитивности) вредного действия совместно присутствующих токсичных

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), кандидат биологических наук, зав. лабораторией промышленной токсикологии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Россия, ilzira-minigalieva@yandex.ru;

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, и.о. зав. отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия, bkaznelson@etel.ru;

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия, gurvich@ymrc.ru;

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией научных основ биологической профилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия, privaloval@yahoо.com;

Панов Владимир Григорьевич (Panov Vladimir Grigoryevich), кандидат физ.-мат. наук, доцент, зав. лабораторией математических методов в экологии и медицине ФБУН «Институт промышленной экологии» УрО РАН, 620990, Екатеринбург, Россия, vpanov@esko.uran.ru;

Вараксин Анатолий Николаевич (Varaksin Anatoly Nikolayevich), доктор физ.-мат. наук, профессор, главный научный сотрудник ФБУН «Институт промышленной экологии» УрО РАН, 620990, Екатеринбург, Россия, varaksin@esko.uran.ru

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), кандидат медицинских наук, зав. лабораторией токсикологии окружающей среды ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия, marinasutunkova@yandex.ru;

веществ. Однако при ближайшем рассмотрении [1, 2] научная трактовка комбинированного действия ядов вообще и металлов, в частности, не оказывается достаточно надёжной и однозначно понимаемой теоретической базой указанных подходов.

Современная токсикологическая наука действительно характеризует комбинированное токсическое действие (КТД), используя понятие «аддитивность» как основное. Однако она описывает и отклонения в ту или иную сторону от этого типа КТД терминами «супераддитивность» («синергизм») и «субаддитивность», в то время как в практической реализации гигиенического нормирования и оценки риска эти варианты КТД фактически игнорируются. Ещё важнее то, что сущность самого явления аддитивности понимается неодинаково разными авторами (например, [3-7] или разными агентствами даже одной и той же страны (например, US EPA и ACGIH в США) в зависимости от явной или подразумеваемой приверженности определённым теоретическим представлениям, которые складываются на базе двух основных парадигм.

Первая из них принимает, что существует особый тип КТД, при котором один и тот же эффект разных веществ, входящих в комбинацию, обусловлен разными точками приложения и/или разными механизмами токсического действия. Поэтому эффект каждого вещества, входящего в комбинацию, может развиваться якобы независимо от одновременного развития того же самого эффекта других её составляющих, так что суммарный эффект комбинированного действия оказывается равным сумме всех эффектов изолированного действия этих составляющих (так называемая «аддитивность эффектов»). При наличии же некоторого взаимовлияния эффектов комбинированных веществ суммарный эффект может оказаться выше или ниже указанной суммы эффектов на определённую величину, зависящую от этого взаимовлияния.

Общим математическим выражением сказанного служит уравнение:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + b_{12}x_1x_2 + \dots + b_{(n-1)n}x_{n-1}x_n + \dots + b_{12\dots n}x_1x_2\dots x_n \quad (1)$$

- которое для простейшего и чаще всего рассматриваемого случая бинарной комбинации принимает вид: $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2$. (2)

Здесь y есть величина рассматриваемого показателя состояния организма при действии токсической комбинации, b_0 - его величина вне такого действия, x_i - доза каждого из n веществ, составляющих комбинацию, b_i - соответствующий коэффициент регрессии для изолированного действия этого вещества, а члены общего вида $b_{12\dots n}x_1x_2\dots x_n$ (для бинарного КТД - только $b_{12}x_1x_2$) соответствуют дозозависимому влиянию

взаимодействия эффектов. Если последнее несущественно, то эти комбинационные (т.н. «перекрестные») члены уравнения значимо не отличаются от нуля, и оно выражает аддитивность эффектов. Если же комбинационный член уравнения имеет статистически значимое положительное или отрицательное значение, то есть эффект комбинации оказывается выше или ниже суммы эффектов, то тип КТД характеризуется, соответственно, как супер- или субаддитивность.

Однако чем больше веществ входит в комбинацию, тем выше вероятность того, что среди многих перекрестных членов вида $b_{12\dots n}x_1x_2\dots x_n$ окажутся как нулевые, так и существенно отличающиеся от нуля, но с разными знаками. В подобных (как показывает опыт, нередких) случаях практически невозможно найти адекватные термины, которые недвусмысленно определяли бы, какой тип КТД имеет место для комбинации в целом. Поэтому понятие аддитивности эффектов и производные от него понятия супер- и субаддитивности реально применимы только к описанию типа бинарного КТД.

Но и в этом случае возникают сложности толкования, если речь идёт об эффекте, по которому действие комбинированных веществ является противоположно направленным, что также наблюдается нередко. В этом случае уравнение (2) принимает вид: $y = b_0 + b_1x_1 - b_2x_2 + b_{12}x_1x_2$, - то есть даже при нулевом значении перекрёстного члена алгебраическое суммирование двух эффектов означает арифметическое вычитание одного из другого, и формальная квази-аддитивность КТД оказывается токсикологическим антагонизмом. Ещё больше запутывается токсических веществ смысл традиционной терминологии, если в случае противонаправленного действия ядов перекрестный член отличен от нуля.

Таким образом, общепринятая типология КТД является однозначной только для характеристики бинарных комбинаций, причём даваемой по однонаправленным эффектам. В более общем случае некоторое уточнение в неё может внести различие между «явным антагонизмом» (под которым предлагается понимать противоположную направленность действия двух токсичных веществ по тому или иному эффекту) и «скрытым антагонизмом», который проявляется субаддитивностью однонаправленных эффектов.

Вторая распространённая парадигма теории КТД принимает, что два или более веществ, входящих в комбинацию, могут иметь одну и ту же точку приложения и один и тот же механизм действия, отличающегося только по силе. Иными словами, они действуют как действовало бы одно и то же вещество в разных дозах. Основной тип КТД в этом случае обозначается как «аддитивность доз» или, по имени автора, впервые сфор-

мулировавшего рассматриваемую парадигму как «аддитивность Лёве» [8].

Если речь идёт о комбинации веществ А и В в дозах d_A и d_B , а D_A и D_B являются изоэффективными дозами этих веществ по определённому эффекту действия (например, равными долями от их соответствующих значений ЛД50), то одна и та же величина этого эффекта будет получена от их комбинированного воздействия в разных количественных соотношениях действующих доз при соблюдении условия:

$$(d_A / D_A) + (d_B / D_B) = 1,0. (3)$$

Если же это равенство не соблюдается, то есть для получения заданной величины эффекта потребуется сумма отношений фактических доз к изоэффективным, которая либо больше, чем 1,0, либо меньше, чем 1,0, то это свидетельствует об антагонизме или синергизме доз, соответственно.

В то время как теоретическое разграничение между вышерассмотренными парадигмами КТД представляется весьма чётким, в научной литературе и, что ещё более важно, в ряде регламентирующих или рекомендательных документов международного и национального уровня нельзя не отметить существенную неопределённость их использования. Так, основные типы КТД были сформулированы в 1981 году специальной экспертной группой Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в соответствии только с парадигмой аддитивности эффектов без всякого упоминания об альтернативной, но уже в 1992 году так называемое Саарисельское соглашение рекомендовало использовать как аддитивность эффектов, так и аддитивность доз. В 2009 году отчёт международной рабочей группы ВОЗ по оценке комбинированных химических воздействий [9] вновь декларировал принципиальное различие между двумя рассмотренными выше парадигмами, но в то же время является примером их смешения. В частности, говоря о синергизме и антагонизме, как об «отклонениях от аддитивности доз», указанный отчёт расшифровывает это понятие в терминах аддитивности эффектов.

Методология оценки рисков для здоровья, которая во многих странах, включая Россию, принята или официально рекомендована для использования, предлагает характеризовать многофакторный риск того или иного нарушения здоровья, вызванного комбинированными вредными экспозициями населения, как сумму однофакторных рисков. Если речь идёт о суммировании рисков (в частности, канцерогенных), количественно характеризующихся как математическая вероятность возникновения или как прогнозируемое дополнительное число случаев заболева-

ния, то сложение этих величин вполне согласуется с парадигмой аддитивности эффектов. Однако для суммарной характеристики многофакторных не канцерогенных рисков используется и так называемый индекс опасности (HI – “hazard index”), представляющий собой сумму коэффициентов опасности (HQ – “hazard quotients”) обособленных вредных веществ, то есть сумму отношений оцененных доз этих веществ к соответствующим референтным (RfD). Этот расчёт внешне сходен с математическим выражением аддитивности доз, но на самом деле не имеет с ним ничего общего как потому, что референтные дозы разных веществ не являются изоэффективными, так и потому, что получаемая величина HI может быть больше или меньше, чем 1,0, но это вовсе не говорит об отклонении от аддитивности доз.

В ряде стран (в том числе, в России) оценка соответствия уровней многокомпонентного загрязнения воздуха рабочих помещений, а иногда и других объектов среды нормативным требованиям (в России – ПДК) проводится по соблюдению или несоблюдению равенства:

$$C_1/ПДК_1 + C_2/ПДК_2 + C_3/ПДК_3 + \dots + C_n/ПДК_n = 1$$

- где C_i фактически наблюдаемые концентрации каждого из n веществ.

Основой такого подхода несомненно является парадигма аддитивности доз, однако, и в этом случае следует помнить, что ПДК для разных веществ в силу методологии и истории их обоснования не могут рассматриваться как изоэффективные концентрации. Для некоторых конкретных случаев синергизма действия двух загрязнителей (независимо от того, что характер их КТД оценивался в экспериментах чаще всего путём сравнения эффектов при заданных дозах) нормативными документами иногда принимается, что рассматриваемая сумма должна быть <1,0, но насколько именно меньше, решается совершенно произвольно.

Анализ международного опыта и обобщение результатов наших собственных исследований [1, 2, 10-15] свидетельствуют о следующем:

1. Вышеназванные парадигмы отражают скорее способ математического моделирования КТД, чем какие бы то ни было фундаментальные различия механизмов токсического действия разных веществ.

2. В рамках обеих парадигм реально отмечаются не только рассмотренные выше три типа КТД (аддитивность, супераддитивность, субаддитивность), но и различные варианты и сочетания этих типов в зависимости от того, о каком именно эффекте токсического действия идёт речь, а также от величины этого эффекта, от уровня и соотношения доз. При действии одной и той же пары токсических веществ можно реально наблюдать до 10 таких вариантов.

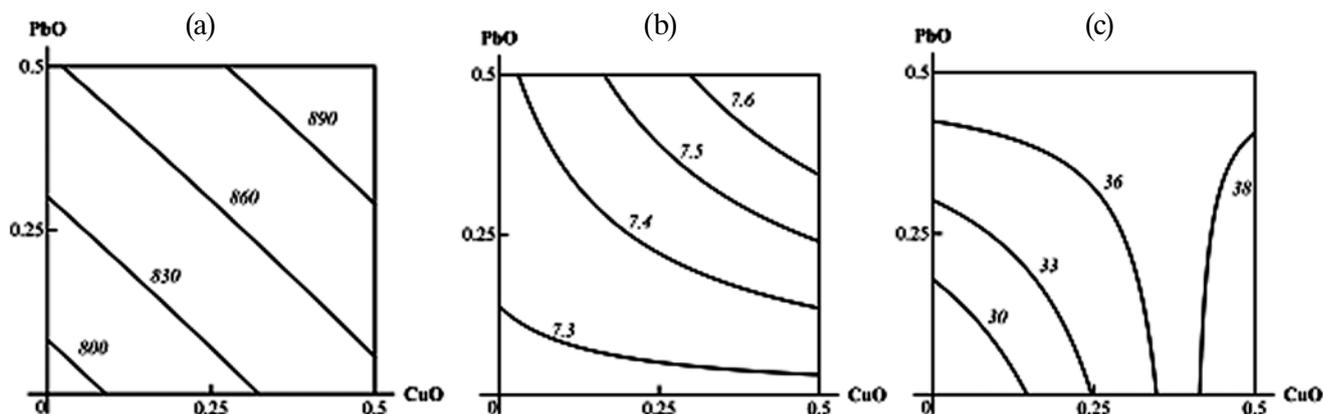


Рисунок 1. Примеры изоболограмм, характеризующих субхроническую комбинированную токсичность наночастиц CuO и PbO по влиянию на: (а) число тромбоцитов (аддитивность); (б) число эритроцитов (супераддитивность при низких и аддитивность при высоких уровнях эффекта) (с) диурез (субаддитивность однонаправленного действия при низких и противонаправленное действие при высоких уровнях эффекта). Дозы CuO и PbO на осях даны в мг на крысу. Числа на кривых соответствуют величине эффекта Y (тромбоциты $\cdot 10^9$ /л; эритроциты $\cdot 10^{12}$ /л; суточный диурез мл) [15].

Выявление подобного многообразия типов КТД при воздействии одной и той же пары токсических веществ (пример которого иллюстрируется изоболограммами Лёве на Рис.1) даёт важную информацию для понимания и прогнозирования клинической картины и эпидемиологии соответствующих комбинированных интоксикаций, но для использования научной информации в практических целях санитарного надзора итоговая оценка каждой изученной комбинации должна быть более или менее однозначной. Решить эту задачу позволяет введение дополнительного понятия «основной», или «определяющий» тип КТД [5, 15], выбор которого опирается на ряд критериев:

- преобладающее значение того типа КТД, который характерен для низких доз;
- в тех случаях, в которых рассматриваемая комбинация в реальных условиях встречается, главным образом, в узком диапазоне соотношений между её компонентами – преобладающее значение того типа КТД, который характерен для этого диапазона;
- в тех случаях, в которых известны органы и системы организма, играющие наибольшую роль в развитии данной комбинированной интоксикации – преобладающее значение того типа КТД, который характерен для эффектов, связанных с действием именно на эти органы и системы;
- в тех случаях, в которых хотя бы одно из веществ, входящих в комбинацию, относится к высоко опасным (в особенности, когда оно обладает генотоксичностью, канцерогенностью, репродуктивной токсичностью) – преобладающее значение того типа КТД, который характерен для соответствующих эффектов.

При воздействии комбинации более, чем двух токсических веществ, целесообразен анализ КТД

для нескольких бинарных сочетаний, вычленимых из такой многокомпонентной комбинации, но однозначная характеристика её в целом оказывается невозможной.

Для трёхфакторных токсических комбинаций нами [13, 15] впервые был предложен и успешно апробирован двухэтапный анализ. На первом этапе оцениваются все варианты КТД для каждого из трёх бинарных сочетаний, входящих в тройную комбинацию (например, для Mn+Ni, Mn+Cr, Ni+Cr в случае оценки комбинации Mn+Cr + Ni), а на втором этапе все эффекты токсического воздействия классифицируются в зависимости от того, оказывается ли на фоне действия третьего фактора тип КТД одной и той же пары веществ более неблагоприятным для организма (класс А), менее неблагоприятным для организма (класс В) или остаётся существенно не изменившимся (класс С). Примеры эффектов, отнесенных к названным классам, даны на рис. 2-4.

В наших экспериментах с трёхчленными комбинациями растворимых солей металлов [13] или металло-оксидных наночастиц [15] была показана удовлетворительная стабильность этой классификации. Она полностью или частично воспроизводилась при рассмотрении в качестве фонового фактора один за другим всех трёх токсических металлов, при том что вероятность случайности такого воспроизведения была чрезвычайно низка. Таким образом, для абсолютного большинства эффектов эта классификация оказалась внутренне непротиворечивой.

Однако уже при увеличении числа компонентов комбинации до 4-х и этот подход к классификации КТД реально не осуществим. Для таких многофакторных смесей наиболее целесообразно отказаться от попыток охарактеризовать сложную картину взаимовлияния всех факторов в целом, а при относительно постоян-

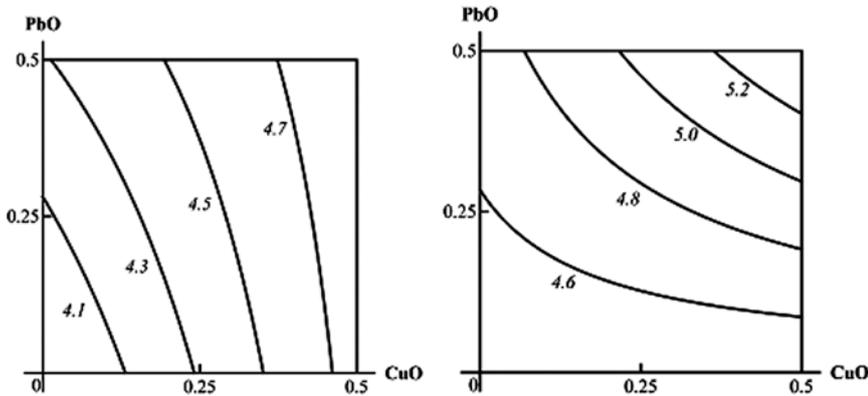


Рисунок 2. Пример трёхфакторного КТД, отнесенного к классу А: аддитивное субхроническое действие наночастиц PbO и CuO на коэффициент Де Ритиса в отсутствие третьего фактора переходит в супераддитивное на фоне действия наночастиц ZnO. Дозы CuO и PbO на осях даны в мг на крысу. Числа на кривых соответствуют величине эффекта Y [15]

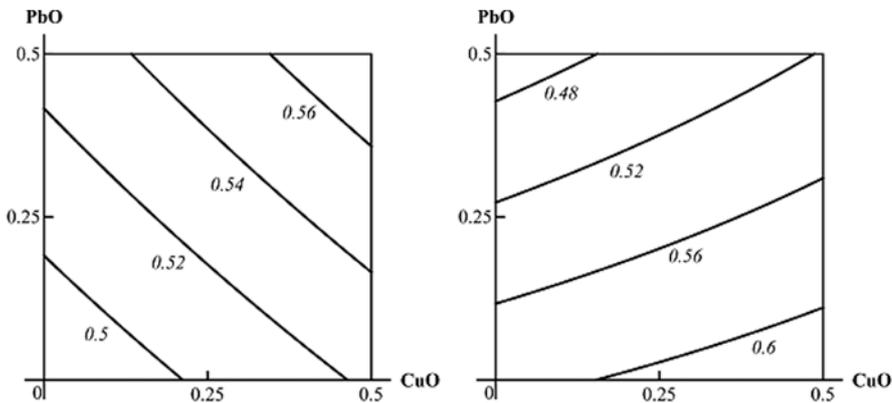


Рисунок 3. Пример трёхфакторного КТД, отнесенного к классу В: аддитивное субхроническое действие наночастиц PbO и CuO на показатель тромбоцита в отсутствие третьего фактора переходит в противонаправленное на фоне действия наночастиц ZnO. Дозы CuO и PbO на осях даны в мг на крысу. Числа на кривых соответствуют величине эффекта Y [15]

Рисунок 4. Пример трёхфакторного КТД, отнесенного к классу С: аддитивное субхроническое действие наночастиц PbO и CuO на коэффициент фрагментации ДНК как в отсутствие третьего фактора, так и на фоне действия наночастиц ZnO. Дозы CuO и PbO на осях даны в мг на крысу. Числа на кривых соответствуют величине эффекта Y [15]

ном соотношении между компонентами – просто рассматривать каждую практически значимую смесь как особое вещество и экспериментально оценивать эффекты его действия на организм, их зависимость от суммарной дозы, безопасные уровни воздействия, эффективность биопротекторов и т. д. На основании такого изучения и могут быть предложены гигиенические нормативы типа ПДК, контролируемые по том или иному индикаторному компоненту смеси. Именно такой подход к токсикологической характеристике и гигиенической регламентации смесей постоянного или относительно постоянного состава развивался советскими токсикологами, а в последнее время и в западной литературе можно найти

высказывания в пользу “изучения токсикологии химических смесей взамен их компонентов [16].

В случае же смесей, для которых указанное соотношение существенно варьирует (что характерно для многокомпонентных загрязнений производственной и окружающей среды), мы рекомендуем выделять приоритетную двух- или трёхкомпонентную комбинацию наиболее токсичных и опасных веществ для анализа закономерностей КТД.

Выше уже были упомянуты некоторые способы количественного учёта типа КТД при решении задач санитарного контроля многокомпонентных загрязнений среды и оценки многофакторных химических рисков для здоровья, предлагаемые в официальных документах национального и международного уровней, и были отмечены существенные неопределённости этих способов и тех допущений, на которых они основаны. Наряду с этим, как мы полагаем, на практике недостаточно учитывается значение хотя и заведомо не количественного, но чрезвычайно важного аспекта использования результатов изучения КТД в рамках системы анализа и управления рисками, состоящего в ниже-

следующем. Оценивая многофакторный риск общепринятым способом суммирования однофакторных рисков, экспертиза должна принимать во внимание имеющиеся данные экспериментального и математического моделирования комбинированной токсичности. Если токсикологическими исследованиями был доказан синергизм токсического действия двух факторов по эффектам, которые могут быть отнесены к основным для определения типа КТД, или если при оценке трёхфакторной токсичности такие основные эффекты были отнесены к классу неблагоприятных класс А), то указанный способ простого сложения заведомо недооценивает суммарный риск. Если же основным типом бинарного КТД является субад-

дитивность, а основные эффекты тройного КТД отнесены к классу благоприятных (класс В), то простое суммирование однофакторных рисков, вполне вероятно, даёт более или менее завышенную оценку многофакторного.

В первом случае рекомендуется считать, что предлагаемые сценарии управления риском должны быть, насколько это осуществимо, ещё более радикальными и надёжными. Так, напри-

мер, в расчёт потребных воздухообменов производственного помещения для снижения ингаляционных экспозиций, основанный на допущении аддитивности доз, должен быть внесен дополнительный запас надёжности. Что же касается второго случая, то он позволяет считать достаточным внутренний запас надёжности профилактических мер, нацеленных на достаточную защиту от аддитивной токсичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu. Some considerations concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 64: 144-156.
2. 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 (134): 37-45. / Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Panov V.G., Privalova L.I., Minigaliyeva 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. *Tox. Vestnik.* 2015; 5 (134): 37-45 (in Russian).
3. Goldoni M., Johansson C. A. Mathematical approach to study combined effects of toxicants in vitro: evaluation of the Bliss independence criterion and the Loewe additivity model. *Toxicol. In vitro.* 2007; 21: 759-7
4. Yeh P.J., Hegreness M.J., Aiden A.P., Kishony R. Drug interactions and evolution of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7: 460-466.
5. Кацнельсон Б. А. Комбинированное действие химических веществ. В кн.: Курляндский Б. А., Филов В. А., ред. *Общая токсикология.* М.: Медицина; 2002: 497-520. / Katsnelson B.A. The combined action of chemicals. In: Kurlyandsky B.A., Filov V.A., eds. *General Toxicology.* Moscow: Meditsina Publishers; 2002: 497-520 (in Russian)
6. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Varaksin A.N., Kazmer J.I., Kireyeva E.P., Panov V.G. An approach to characterizing the type of combined environmental toxicity based on epidemiologically assessed exposure-response relationships. *Open Epidemiol. J.* 2010; 3: 113-122.
7. Howard G.J., Webster T.F. Contrasting Theories of Interaction in Epidemiology and Toxicology. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121: 1-6.
8. Loewe S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs. *Arzneimittelforschung.* 1953; 3: 285-290.
9. Meek M.E., Boobis A.R., Crofton K.M., Heinemeyer G., Kleiner J., Lund B.-O., Olin S., Pavitranon S., Rodriguez C., Van Raaij M., Vickers C., Waight-Sharma N. Assessment of combined exposures to multiple chemicals. Assessment of cumulated exposures to multiple chemicals. In: Report of a WHO/IPCS International Workshop. World Health Organization. Geneva, 2009; 11-
10. Panov V.G., Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu. Further development of mathematical description for combined toxicity: A case study of lead-fluoride combination. *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 297-307.
11. Panov V.G., Varaksin A.N. Identification of combined action types in experiments with two toxicants: a response surface linear model with a cross term. *Toxicology mechanisms and methods.* 2016; 26 (2): 139-150.
12. Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 86: 351-364.
13. Katsnelson B.A., Panov V.G., Minigaliyeva I.A., Varaksin A.N., Privalova L.I., Slyshkina T.V., Grebenkina S.V. 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.
14. Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Panov V.G., Varaksin A.N., Grigoryeva E.V., Meshtcheryakova E.Y. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II,III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. of Mol. Sci.* 2015; 16 (9): 22555-225
15. Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Zubarev I.V., Makeyev O.H., Meshtcheryakova E.Y., Klinova S.V. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicology.* 2017; 380: 72-93.
16. Hernandez A.F., Tsatsakis A.M. Human exposure to chemical mixtures: Challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk assessment. *Food and Chem. Toxicol.* 2017; 103: 188-1

I.A. Minigaliyeva¹, B.A. Katsnelson¹, V.B. Gurvich¹, L.I. Privalova¹, V.G. Panov², A.N. Varaksin², M.P. Sutunkova¹

CONCERNING COORDINATION BETWEEN THE GENERALLY ACCEPTED PRACTICE OF ASSESSING HEALTH RISKS DUE TO MULTI-METALLIC EXPOSURES AND THE THEORY OF COMBINED TOXICITY.

¹The Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Industrial Ecology, the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990, Ekaterinburg, Russian Federation

Assessment of cumulative health risks associated with the widely observed combined effects of two or more metals and their compounds to the organism has the toxicology of mixtures as its scientific basis although there is no full match between such assessment and this basis though some of the contradictions between them are of a fundamental nature. This state of things may be explained not only by simplifications characteristic of the generally recognized methodology of risk assessment but also by extreme complexity of the theory of combined toxicity, the most essential issues of which are considered by authors on the basis of literary and, mostly, their own previously published data.

Keywords: toxic metals, typology of combined toxicity, mathematical modeling, health risk assessment.

Материал поступил в редакцию 04.05.2017 г.