

УДК 546.16:613.64:615.9

# О ЕДИНООБРАЗИИ ФЕНОМЕНОЛОГИИ И МАТЕМАТИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ ТАК НАЗЫВАЕМОГО «СОЧЕТАННОГО» ДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ ДЕЙСТВИЯ ФТОРИДА И ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ)

Б.А. Кацнельсон<sup>1</sup>,  
М.П. Сутункова<sup>1</sup>, Н.А. Цепилов<sup>1</sup>,  
В.Г. Панов<sup>2</sup>, А.Н. Вараксин<sup>2</sup>,  
В.Б. Гурвич<sup>1</sup>, И.А. Минигалиева<sup>1</sup>,  
И.Е. Валамина<sup>3</sup>, О.Г. Макеев<sup>3</sup>,  
Е.В. Мещерякова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Екатеринбургский Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора (ФБУН ЕМНЦПОЗРПП), 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт промышленной экологии Уральского Отделения РАН (ИПЭ УрО РАН), 620219, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Уральский государственный медицинский университет (УГМУ), 620028, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Три группы крыс получили на протяжении 6 недель 18 в/б инъекций фтористого натрия в дозе, эквивалентной 0,1 ЛД<sub>50</sub>. Две из них и две из трёх групп, получивших такие же инъекции физ. раствора, подвергались воздействию на всё тело постоянного магнитного поля (ПМП) с индукцией 25 мТл в течение 2 или 4 часов в день по 5 раз в неделю. После завершения экспозиций было оценено большое число функциональных и биохимических показателей, а также гистологическая картина бедренной кости с морфометрией. Математический анализ, основанный на модели поверхности отклика, показал, что в полном соответствии с ранее найденным для комбинированной токсичности разных химических веществ, сочетанное вредное действие химического и физического факторов характеризуется типологическим разнообразием в зависимости не только от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, но также от дозы и уровня эффекта. С этой точки зрения, все те показатели, по которым наблюдались статистически значимые эффекты хотя бы в одной группе крыс, определяли четыре типа действия: (I) преимущественно однофакторное; (II) однонаправленное аддитивное; (III) синергизм (однонаправленное супераддитивное); (IV) антагонизм, включая как однонаправленное субаддитивное, так и все количественные варианты противонаправленного.

**Ключевые слова:** фторид, постоянное магнитное поле, сочетанное вредное действие.

**Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich)**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, bkaznelson@etel.ru

**Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna)**, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией токсикологии окружающей среды отдела токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, marinasutunkova@yandex.ru

**Цепилов Николай Александрович (Tsepilov Nikolay Aleksandrovich)**, врач по гигиене труда отдела организации медицины труда ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, sepilov@ymrc.ru

**Панов Владимир Григорьевич (Panov Vladimir Grigoryevich)**, к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования в экологии и медицине ИПЭ УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, vpanov@escko.uran.ru

**Вараксин Анатолий Николаевич (Varaksin Anattoliy Nikolayevich)**, д. ф.-м.н. профессор, заведующий лабораторией математического моделирования в экологии и медицине ИПЭ УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, varaksin@escko.uran.ru

**Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich)**, д.м.н., директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, gurvich@ymrc.ru

**Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna)**, к.б.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией промышленной токсикологии отдела токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, ilzira-minigalieva@yandex.ru

**Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina Irene Evgenevna)**, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург, ivalamina@mail.ru

**Макеев Олег Германович (Makeyev Oleg Hermanovich)**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной и генной терапии Института медицинских клеточных технологий, ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург, oomt305@mail.ru

**Мещерякова Екатерина Владимировна (Meshcheryakova Ekaterina Vladimirovna)**, младший научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург, katusha-ugma@rambler.ru

**Введение.** В отечественной гигиенической терминологии довольно давно стихийно сложилось и постепенно стало почти официальным различие понятий «комбинированное действие вредных веществ», под которым подразумевается одновременное или последовательное действие на организм нескольких веществ при одном и том же пути поступления; «комплексное действие вредных веществ», когда они поступают в организм одновременно, но разными путями, и «сочетанное действие» – одновременное или последовательное воздействие на организм факторов различной природы (химических, физических, биологических). Нечёткая определённость критериев этой классификации, бросается в глаза (почему, например, разные пути поступления ядов в организм имеют якобы значение только тогда, когда оно происходит одновременно, между тем как поступление разных ядов одним путём, а также воздействие факторов разной природы учитываются как при одновременном, так и при последовательном варианте?).

К тому же, лингвистическая неопределённость указанных терминов крайне затрудняет понимание их зарубежными гигиенистами и токсикологами, поскольку слово «сочетание» переводится на европейские языки как combination (англ.), combinaison (фр.), Kombination (нем.) и т.п., так что термины «комбинированное» и «сочетанное» действие оказываются синонимами. Переведя же на английский, например, язык термин «комплексное действие» как «complex action», мы дадим носителю языка понять только то, что оно является сложным, а не простым, но ведь это же можно сказать ещё с большим основанием о комбинированном действии, а никакому намёку на разные пути поступления термин не даёт ни в оригинале, ни в переводном варианте.

Неудивительно, что похожей терминологической классификации мы не находим в зарубежной научной литературе и, например, характерное для алюминиевой промышленности сочетание вредных факторов химической (фториды, ПАУ) и физической природы (магнитные поля) давно было описано как комбинированное вредное действие [1].

Главное однако, не в этих языковых барьерах, преодолеть которые при необходимости как-то можно было бы<sup>1</sup>, а в том, действительно ли существуют принципиальные различия между рассматриваемыми вариантами вредных экспозиций. Известно, что механизмы комбинированной токсичности меньше всего связаны с химическим взаимодействием ядов в месте поступления (хотя в некоторых случаях и оно играет роль), но зна-

чительно больше – с прямым и опосредованным взаимовлиянием сложных и многоуровневых механизмов, контролирующих их токсикокинетику (включая биотрансформацию) и токсикодинамику ([2-6] и др.). В такой ситуации ни совпадение или несовпадение путей введения ядов, ни одновременность или последовательность их воздействия едва ли могут играть ключевую роль и служить существенными классификационными критериями.

Наряду с этим, интегральные и неспецифические ответы организма на действие вредных факторов разной природы (в частности, химической и физической) имеют очень много общего, а что касается более специфических ответов, то по ним два разных яда могут отличаться друг от друга даже сильнее, чем какой-то конкретный яд от конкретного физического фактора. Поэтому логично предположить, что механизмы «сочетанного» и «комбинированного» действия могут и не различаться настолько радикально, чтобы оправдать отнесение их к двум разным классам токсикологических явлений.

В свете именно этого утверждения, мы поставили перед собой задачу оценить то, в какой мере сложная и неоднозначная типология комбинированной токсичности и способы её математического описания, за последние годы изученные нами на нескольких бинарных токсичных комбинациях солей свинца, кадмия, фтора, марганца, никеля, хрома, а также наночастиц оксидов марганца и никеля [7–11] и обобщённых недавно на страницах этого журнала [5], могут оказаться вполне адекватными для специально изученного в аналогичном по дизайну субхроническом эксперименте типичного случая «сочетанного» воздействия токсичного химического вещества (фторида натрия) и физического агента (постоянного магнитного поля – ПМП).

Для анализа этой проблемы, имеющей широкое методологическое значение, мы выбрали то сочетание факторов, которому подвергается большое число рабочих, занятых в электролитическом производстве алюминия [1,12,13]. Отметим, что несмотря на тенденцию к значительному повышению силы тока на электролизёрах, достигшей сотен кА, индукция ПМП на рабочих местах остаётся, по данным замеров, проводившихся нашим Центром, в большинстве точек не выше 40 мТл. Это на порядки ниже, чем привлёкшие к себе намного большее внимание исследователей магнитные поля, воздействующие на пациента при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – обычно от 0,2 до 3,0 Тл, а на наиболее мощных современных установках – до 8-9 Тл. Однако суммарная длительность профессиональной ПМП-экспози-

<sup>1</sup> Такая попытка была сделана в 1982 международной рабочей группой, подготовившей «English-Russian glossary of selected terms in preventive toxicology : interim document».

ции гораздо больше, чем при МРТ, причём даже вышеуказанные низкие уровни магнитной индукции в цехах электролиза алюминия на несколько порядков превышают среднюю мощность магнитного поля Земли (0,05 мТл на широте 50°). Между тем, возможность неблагоприятных биологических и патологических эффектов возмущений этого поля («магнитных бурь») хорошо известна.

В обширной литературе, включающей достаточно авторитетные обзорные документы [14,15] посвящённые полисистемному действию на организм, как правило, значительно более сильных ПМП, предлагается большое число первично физических, а также биологически опосредованных механизмов, с которыми может оно быть связано. Однако экспериментальные данные, подтверждающие соответствующие эффекты этого действия, довольно противоречивы. Ещё менее надёжно что-либо известно о вредных эффектах слабых постоянных (или крайне низкочастотных) магнитных полей и почти ничего – о комбинированном/сочетанном действии таких полей и токсических веществ. Впрочем, согласно мета-анализу литературных данных, ПМП, вероятнее всего, усиливает действие химических канцерогенов [16]

Что же касается фтора (присутствующего в воздухе электролизных цехов в форме газообразных и твёрдых фторидов различной растворимости), то его токсическое действие исследовалось и обобщалось в огромном числе работ, относящихся как к клинике профессионального или эндемического флюороза, так и к его экспериментальному моделированию (например [17,18]).

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент был проведен на аутбредных белых крысах-самках, по 15 особей в каждой группе, в соответствии с «Правилами лабораторной практики Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 г №708н»). В трёх группах создавалась субхроническая фторидная интоксикация повторными в/б инъекциями 0,5 мл раствора NaF в разовой дозе 3.19 мг F/кг, эквивалентной 0,1 ЛД<sub>50</sub>, 3 раза в неделю на протяжении 6 недель; ещё три группы параллельно получали такие же инъекции физ.раствора. На протяжении тех же 6 недель по две группы из числа получавших и не получавших токсическое воздействие подвергались по 5 раз в неделю 2- или 4-часовому воздействию ПМП 25±0,05 мТл на всё тело в специально сконструированной установке соленоидного типа. Удвоение времени разовой экспозиции мы рассматриваем как эквивалент удвоения поглощённой дозы магнитной энергии. Предварительное распределение крыс между 6-тью группами было рандомизированным, но о его адекватности косвенно свидетельствует практическое совпадение исходных показателей средней массы тела (от 208,3±2,8 г до

211,3±2,7 г в группах, подвергнутых воздействию ПМП и/или фторида, и 208,0±3,6 г, в группе, получавшей только инъекции физ.раствора, далее обозначаемой как контрольная).

Каждые 2 недели проводили определение массы тела и СПП, «норковый рефлекс» и сбор суточной мочи для определения объёма диуреза, плотности, содержания фтора (потенциометрически), а в последней пробе – также копропорфирина, дельта-аминолевулиновой кислоты и креатинина. Животных умерщвляли быстрой декапитацией, органы взвешивали, а в собранной крови определяли комплекс гематологических показателей с помощью автоматического анализатора МУТНІС-18, число ретикулоцитов стандартной методикой, активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов цитохимически, а также ряд биохимических показателей: общий белок сыворотки, альбумин, глобулины, триглицериды, холестерин, липопро-теиды низкой и высокой плотности, билирубин, церулоплазмин, креатинин, восстановленный глутатион, малонилдиальдегид (МДА), щелочная фосфатаза, аланин- и аспартат-аминотрансферазы (АлТ, АсТ), гамма-глутамилтрансфераза, тироксин, триодтиронин, тиреотропный гормон гипофиза, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, прогестерон, дегидроэпандростерон сульфат, эстрадиол, нейрон-специфическая эналаза.

Гистоморфологическое исследование бедренной кости было проведено только в контрольной группе и в группах, подвергавшихся воздействию фторида и/или 4-часовых ПМПх-экспозиций (по 4 крысы от каждой группы). Морфометрия включала в себя: планиметрическую оценку доли губчатой кости эпифиза, приходящейся на трабекулы (с помощью сетки Автандилова [19]), измерение толщины росткового хряща, костной стенки диафиза, надкостницы, числа остеоцитов на единицу площади среза через диафиз (с помощью программы распознавания образов CellSens (Olympus, Münster, Germany)).

Статистическая значимость различий между средне-групповыми показателями оценивалась по *t*-тесту Стьюдента. Как и в наших последних работах по комбинированной токсичности [9-11, 20] для математического моделирования «сочетанного» действия ПМП и фторида мы использовали метод построения поверхности отклика – Response Surface Methodology (RSM), который является обобщением методов, основанных на дисперсионном анализе (ANOVA) и на математической теории планирования эксперимента, использовавшихся нами первоначально [7] Уравнение, описывающее функцию поверхности отклика  $Y = Y(x_1, x_2)$ , в нашем случае имеет вид:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2 \quad (1)$$

где  $y$  – показатель, по которому оценивается

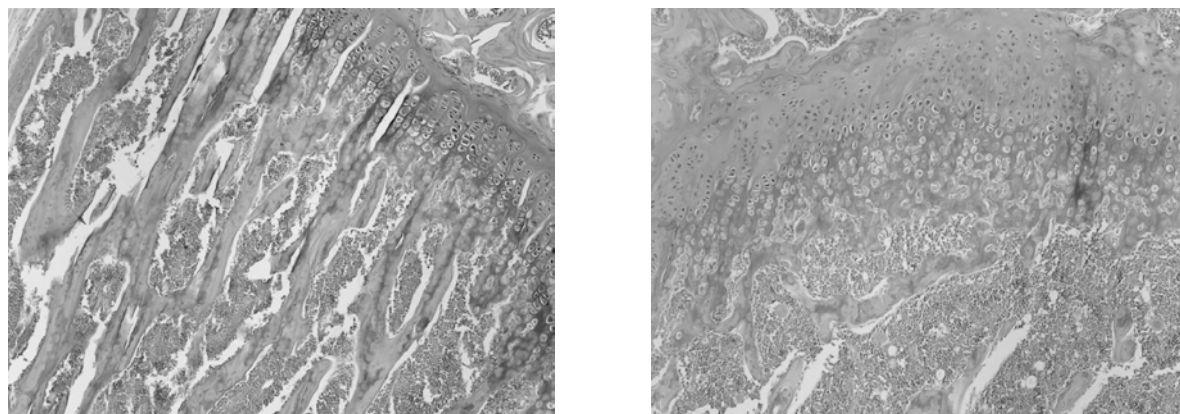
эффект,  $x_1$  и  $x_2$  - дозы агентов. Коэффициенты уравнения подбирались методом наименьших квадратов по экспериментальным данным. Следует иметь в виду, что согласно теории RSM, даже 2-уровневая модель (1), в которой один из уровней равен нулю, позволяет предсказывать значение отклика у для любой комбинации доз действующих факторов в границах фактического диапазона. Сечение поверхности на заданном уровне отклика даёт изоболограммы комбинированного действия двух факторов.

**Результаты и обсуждение.** Ограниченный объём этой статьи не позволяет привести в ней все фактические результаты измерений по 50 функциональным и биохимическим показателям в 6 группах крыс. Отметим лишь, что статистически значимые сдвиги по сравнению с контрольными величинами получены по 13 таким показателям при действии одного фторида, только по одному при действии меньшей, но по 17 – при действии большей дозы ПМП, в то время как при сочетании этих же доз ПМП с фторидом – соответственно, по 9 и 11. Как эти сдвиги, так и те, по которым статистическая значимость была недостаточной, по многим показателям оказались при действии ПМП и фторида однонаправленными (например, увеличение СПП, снижение числа заглядываний в «норки», снижение относительной массы печени, увеличение содержания билирубина в сыворотке, числа эритроцитов и гематокрита, гранулоцито-моноцитарный лейкоцитоз и др.), но по некоторым другим – противоположными (например, относительная масса селезёнки была значительно увеличена при действии фторида, не изменена при действии меньшей и значимо снижена при действии большей дозы ПМП). Оба фактора вызвали увеличение коэффициента фрагментации ДНК

в клетках костного мозга (в случае ПМП – дозозависимое), но только фторид – в циркулирующих ядерных клетках крови. Отметим, что ДНК-фрагментирующее действие ПМП недавно показано «ин витро» [21] Заметное и статистически значимое увеличение концентрации фтора в моче (равной в контроле  $0,21 \pm 0,01$  мкг/мл) было выявлено уже при первом измерении и сохранялось до конца эксперимента, но только в группах, получавших NaF обособленно ( $1,58 \pm 0,28$  мкг/мл) или в сочетании с ПМП в меньшей ( $1,73 \pm 0,24$  мкг/мл) или большей дозировке ( $1,38 \pm 0,28$  мкг/мл). Это позволяет рассматривать любые сдвиги показателей в первой подопытной группе по сравнению с контрольной как признаки развивающейся фтористой интоксикации<sup>2</sup>. Однако практически, ни один из них не является для неё специфичным, как видно хотя бы из вышеприведенного сопоставления с группами, получавшими только ПМП. Следует подчеркнуть, что и этот фактор, несмотря на относительно низкий уровень и малую длительность воздействия, не превышающие параметры, характерные для производства алюминия, оказался безусловно действующим на организм, хотя, в основном, и столь же не специфично.

В этой связи, особо следует остановиться на изменениях, обнаруженных при гистологическом изучении кости (см. пример на рис. 1 и среднegrupповые морфометрические характеристики в табл. 1).

Разнообразное вредное действие фтора на скелет давно известно и по клиническим (см. обзор [17]), и по экспериментальным данным (например, [10,22-25]), хотя и не во всём полностью согласующимся. Неслучайно, профессиональное и особенно эндемическое заболевания, связанные с хронической фторидной интоксикацией, нередко обозначаются как остеофлюороз. Однако, хо-



**Рис. 1.** Эпифизарная пластинка (ростковый хрящ) и губчатая костная ткань метафиза бедренной кости (а) контрольной крысы и (б) крысы, подвергавшейся воздействию ПМП в большей дозе (резкое утолщение росткового хряща; нерегулярность и некоторое истончение трабекул). Увеличение  $\times 100$ ; окраска гематоксилином и эозином.

<sup>2</sup> В аналогичном по длительности эксперименте с дозами NaF, в 4 раза меньшими, концентрация фтора в моче была не в 7-8 раз, как в данном случае, а лишь в 3,6 раза выше контрольной, а статистически значимые сдвиги наблюдались лишь по 5 функциональным показателям [22].

Таблица 1

**Некоторые морфометрические показатели состояния бедренной кости крыс при обособленном и «сочетанном» воздействии фторида натрия и 4-часовых экспозиций к постоянному магнитному полю (ПМП) ( $\bar{x} \pm s_x$ )**

Indices	Группы крыс:			
	Контрольная	При действии NaF	При действии ПМП	При действии NaF + ПМП
Толщина костной стенки диафиза, мм	1,25 ± 0,02	1,25 ± 0,02	1,19 ± 0,02	1,18 ± 0,03*
Толщина надкостницы диафиза, мм	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,08 ± 0,02
Число остеоцитов на мм <sup>2</sup> плотной костной ткани.	28,00 ± 0,91	24,13 ± 0,77*	20,96 ± 0,66*	19,95 ± 0,86*
Толщина эпифизарной пластинки, мм	0,49 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,59 ± 0,03*	0,51 ± 0,02
Доля трабекул в губчатой костной ткани (% площади препарата)	36,09 ± 2,42	46,07 ± 2,53*	27,35 ± 2,37*	49,20 ± 2,30*

Примечание. Статистически значимые отличия отмечены значками: \* любой группы от контрольной; группы «NaF + ПМП» от группы «ПМП»

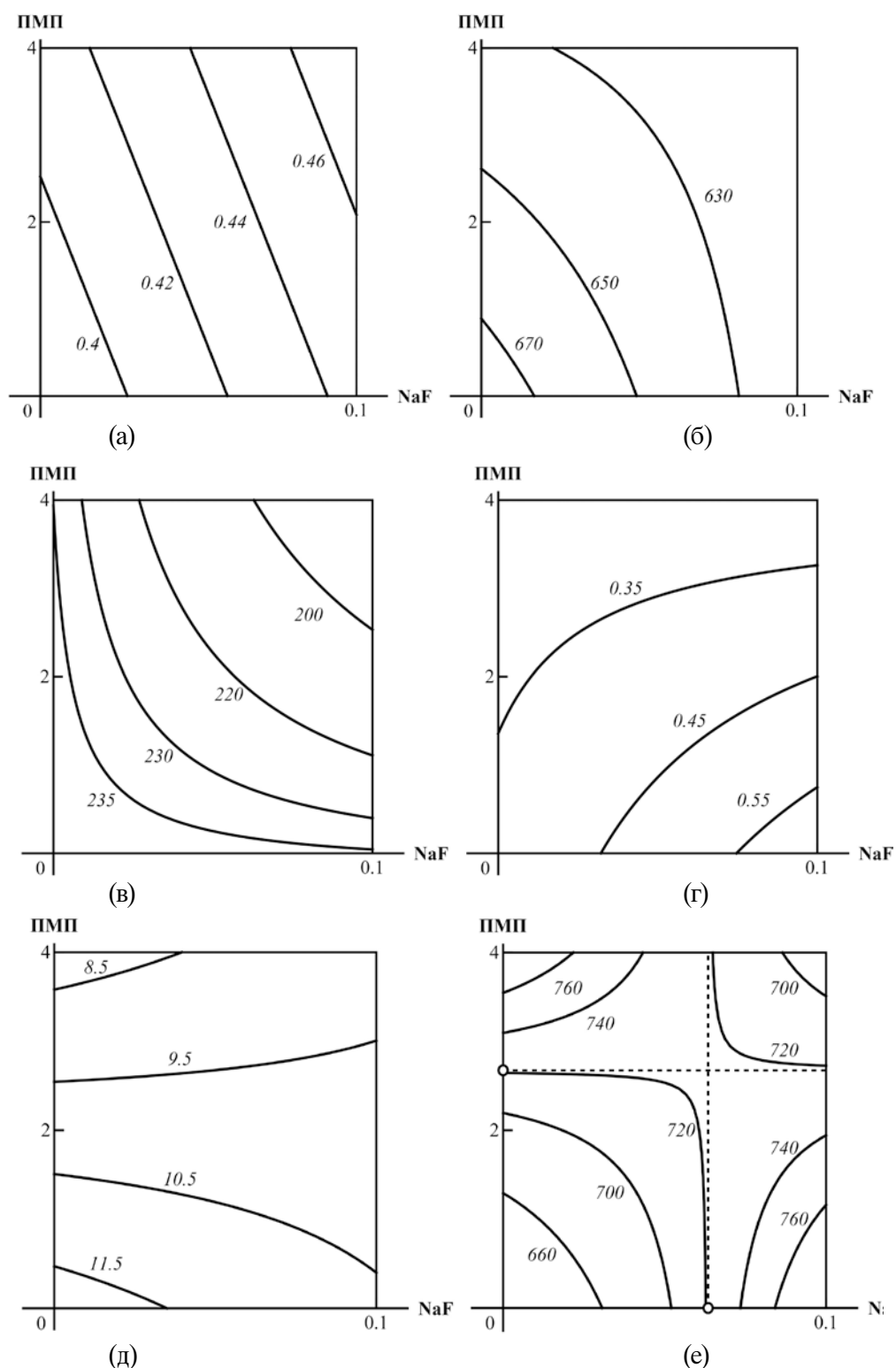
тя механизмы его развития и связаны с особенностями токсикокINETИКИ и токсикодинамики фтора, заданная природой ограниченность числа возможных остеопатологических эффектов на гистологическом и анатомическом уровне, делает и их не абсолютно специфичными для флюоро-роза, во всяком случае, экспериментального. Так, весьма сходные изменения наблюдались и при действии другого остеотропного элемента, а именно свинца [22].

Значительно меньше имеется клинических и экспериментальных данных об остеопатологическом действии физических факторов, если не считать механических вибраций. Всё же в литературе имеются указания на некоторые эффекты такого рода при воздействии различных магнитных полей как «ин vivo» [26,27], так и «ин vitro» [28]. Показано также утолщение дистальной эпифизарной пластинки бедренной кости у кроликов под влиянием постоянного электрического тока [29]. Таким образом, костная ткань вполне могла оказаться и действительно оказалась одной из мишеней взаимодействия патологических процессов, вызываемых такими столь разными по своей природе факторами как остеотропный химический элемент фтор и магнитное поле.

В целом, мы не обнаруживаем при «сочетанном» действии этих двух факторов на организм ничего, что принципиально отличалось бы от результа-

тов субхронических экспериментов с несколькими бинарными комбинациями токсических веществ, ранее изучавшихся нами (см. Введение). Это подтверждается и результатами математического анализа, который, как и во всех таких случаях, выявил неоднозначность типа сочетанного/комбинированного действия в зависимости от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, а также от дозы фактора и уровня эффекта. Некоторые примеры этой неоднотипности сочетанного действия ПМП и фторида иллюстрируются изоболоми на рисунке 2, и читателю достаточно сравнить их с ранее опубликованными в это журнале примерами изобол комбинированной токсичности [5], чтобы убедиться в их принципиально единообразии.

**Заключение.** Судя по большому числу использованных функциональных и биохимических показателей, из которых только часть дала статистически значимые сдвиги, а также по гистологическим изменениям костной ткани и по их морфометрической оценке, субхроническая интоксикация при использованной дозировке фторида натрия и нарушения, вызываемые в организме периодическим кратковременным воздействием постоянного магнитного поля (ПМП) относительно низкой индукции, имеют много общих черт. Лишь по части показателей эффекта (в том числе, по относящимся к изменениям в губчатой костной ткани



**Рис. 2.** Изоболы, построенные на основе уравнения (1) и выявившие: (а) аддитивность однонаправленного действия ПМП и NaF на коэффициент фрагментации геномной ДНК клеток костного мозга; (б) субаддитивность («скрытый» антагонизм) их однонаправленного действия на активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови; (в) супераддитивность однонаправленного действия (синергизм) на активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови; (г) противоположенное действие («явный» антагонизм) на массу селезёнки; (д) аддитивность однонаправленного действия на число заглядываний в «норки» при относительно высоких уровнях отклика и противоположенное действие при относительно низких; (е) четыре типа «сочетанного» действия факторов на число тромбоцитов в крови в зависимости как от дозы, так и от уровня отклика. На осях дозы фторида даны в масштабе их отношения к  $LD_{50}$ , а дозы ПМП – в часах разовой экспозиции. Числа на изоболах соответствуют тому уровню эффекта  $y$ , на котором проведено сечение поверхности отклика.

метафиза и в эпифизарной ростковой пластинке) действие ПМП и фторида качественно различно.

Математический анализ, основанный на модели поверхности отклика, показал, что в полном соответствии с ранее найденным для комбинированной токсичности разных химических веществ, сочетанное вредное действие химического и физического факторов характеризуется типологическим разнообразием в зависимости не только от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, но также от уровня эффекта и дозы.

С этой точки зрения, по всем тем показателям, по которым имелся хотя бы один статистически значимый коэффициент уравнения (1), описывающего названную модель, могут быть определены четыре основных класса «сочетанного» действия ПМП и фторида: (I) преимущественно однофакторное; (II) однонаправленное аддитивное; (III) синергизм (однонаправленное супераддитивное); (IV) антагонизм, включая как однонаправленное субаддитивное, так и все варианты противо-

направленного. При этом классы. (II) и (III) в совокупности включают в себя лишь около 25% показателей. Тем не менее, высокая биологическая значимость некоторых из них (фрагментация ДНК, абсолютное число гранулоцитов и моноцитов крови, число остеоцитов в компактной кости, активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови) позволяет считать изученное сочетание факторов представляющим в целом более высокий риск для здоровья, чем каждый из них в отдельности.

Этот практический аспект исследования важен для рабочих в электролитическом производстве алюминия, которые подвергаются хроническому воздействию фторидов в сочетании с ПМП. С теоретических же и методологических позиций, результаты проведенного исследования интересны тем, что подкрепляют наше критическое отношение к терминологическому разграничению «комбинированного» и «сочетанного» действия вредных факторов как мало обоснованному.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Langauer-Lewowicka H, Braszczynska Z. Evaluation of the combined effect of various harmful physical and chemical factors on the nervous system]. *Neurol Neurochir Pol.* 1983 Jan-Feb;17(1):91-[in Polish]
- Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. М.: Медицина; 19
- Толоконцев Н.А., Филов В.А., ред. Основы общей промышленной токсикологии. Л-д: Медицина; 1976.
- Кацнельсон Б.А. Комбинированное действие химических веществ. В кн. «Общая токсикология», Курляндский Б.А. и Филов В.А., ред. - М.: «Медицина», 2002: 497-520
- 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
- Timbrell J. Principles of Biochemical Toxicology, 3rd ed., Taylor & Francis Ltd., 2000
- 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.
- Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Panov V.G., Varaksin A.N., Makeyev O.H., Sutunkova M.P., Loginova N.V., Kireyeva E.P., Grigoryeva E.V., Slyshkina T.V., Ganebnikhy E.V., Grebenkina S.V. Toxicodynamic and toxicokinetic descriptors of combined chromium (VI) and nickel toxicity. *Int. J. Toxicol.* 2014; 33 (6): 498-5
- Mnigaliev 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.V. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16 (9): 22555-225
- 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 (a case study of lead-fluoride combination). *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 297-3
- 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
- Валова Г.А., Ползик Е.В., Щербанов С.В., Гурьева О.Л. Факторы риска заболевания флюорозом у рабочих алюминиевых и криолитовых заводов. *Гигиена и санитария* 1993; №4: 22-25.
- Kvande H., Drablos P. A. The aluminum smelting process and innovative alternative technologies. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 56(5): 23-
- Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. *Static Magnetic Fields, Report of the independent Advisory Group on Non-ionizing Radiation*, 20
- SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). 2015
- Juutilainen J., Kumlin T., Naarala J. Do extremely low frequency magnetic fields enhance the effects of environmental carcinogens? A meta-analysis of experimental studies. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006; 82(1): 1-
- IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 227: Fluorides. Geneva, WHO, 2002.
- Кацнельсон Б.А., Дегтярёва Т.Д., Мусийчук Ю.И. Фтор и его соединения. В кн. Филов В.А. (ред.) «Вредные вещества в окружающей среде. Справочно-энциклопедическое издание. Элементы V-VIII групп периодической системы и их неорганические соединения», Санкт-Петербург, НПО «Профессионал», 2006: 265-296.
- Авгандилов Г.Г., ред. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990
- 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. *Toxicol. Mech. Methods.* 2016; 19:1-12
- Teodori L., Giovanetti A., Albertini M.C., Rocchi M., Permiconi B., Valente M.G., Coletti D. Static magnetic fields modulate X-ray-induced DNA damage in human glioblastoma primary cells. *Radiat. Res.* 2014; 55(2): 218-2
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Yeremenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Varaksin A.N., Panov V.G., Kazmer J.I. Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex of bioprotectors. *Med. Lavoro* 2012; 103 (2): 146-159.
- Bély M., Ferencz G., Itai K., Tsunoda H. Experimental osteofluorosis and arthrofluorosis in rats. *Fluoride* 1997; 30 (2): 113-114.
- Ream L.J. The effects of short-term fluoride ingestion on bone formation and resorption in the rat femur. *Cell Tissue Res.* 1981; 221: 421-430.
- Shanthakumari, D., Subramanian, S.. Effect of fluoride intoxication on bone tissue of experimental rats. *Res. J. Environ. Sci.* 2007; 1: 82-92.
- Akdag, M.Z., Dasdag, S., Erdal, N., Buyukbayram, H., Gurgul, S., The effect of long-term extremely low-frequency magnetic field on geometric and biomechanical properties of rats' bone. *Electromagn. Biol. Med.* 2010; 29(1-2): 9-18
- Márquez-Gamiño S., Sotelo F., Sosa M., Caudillo C., Holguín G., Ramos M., Mesa F., Bernal J., Córdova T. Pulsed electromagnetic fields induced femoral metaphyseal bone thickness changes in the rat. *Bioelectromagnetics* 2008; 29(5): 406-4
- Štöfola Š., Škorvanek M., Štöfola P., Rosocha J., Vaško, G., Sabo, J. Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. *Physiol. Res.* 2007; 56: 45-
- Sato, O., Akai, M.. Effect of direct-current stimulation on the growth plate. In vivo study with rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1988; 109: 9-13.
- Langauer-Lewowicka H, Braszczynska Z. Evaluation of the combined effect of various harmful physical and chemical factors on the nervous system]. *Neurol Neurochir Pol.* 1983 Jan-Feb;17(1):91-[in Polish]
- Kustov V.V., Tiunov L.A., Vasilyev G.A. "Combined action of industrial poisons." Moscow, "Meditsina" Publishers, 1975 (in Russian)
- Tolokontsev N.A., Filov V.A. (Eds). "Fundamentals of the general industrial toxicology". Leningrad, "Meditsina" Publishers, 1976 (in Russian)
- B.A. Katsnelson. The combined action of chemicals, in: B.A. Kurlyandsky, V.A. Filov (Eds.), *General Toxicology*, Meditsina Publishers, Moscow, 2002, pp. 497-520 (in Russian).
- Katsnelson B.A., Varaksin A.N., Panov V.G., Privalova L.I., Minigaliyeva A., Kireyeva E.P. Experimental modeling and mathematical description of the chronic combined toxicity as a foundation of

- multifactor chemical health risks analysis. *Tox. Vestnik* 2015; 5 (134): 37-45 (in Russian).
6. *Timbrell J.* Principles of Biochemical Toxicology, 3rd ed., Taylor & Francis Ltd., 2000
7. *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.
8. *Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Panov V.G., Varaksin A.N., Makeyev O.H., Sutunkova M.P., Loginova N.V., Kireyeva E.P., Grigoryeva E.V., Slyshkina T.V., Ganebnnykh E.V., Grebenkina S.V.* Toxicodynamic and toxicokinetic descriptors of combined chromium (VI) and nickel toxicity. *Int. J. Toxicol.* 2014; 33 (6): 498-5
9. *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., Meshcheryakova E.V.* Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (9): 22555-225
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 (a case study of lead-fluoride combination). *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 297-3
11. *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
12. *Valova G.A., Polzik E.V., Shcherbakov S.V., Gurjeva O.L.* Risk factors of fluorosis in workers of aluminum and cryolite plants. *Higijena I Sanitaria* 1993; №4: 22-25 (in Russian)
13. *Kvande H., Drabløs P. A.* The aluminum smelting process and innovative alternative technologies. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 56(5): 23-
14. Health Protection Agency Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Static Magnetic Fields, Report of the independent Advisory Group on Non-ionizing Radiation, 20
15. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Opinion on Potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). 2015
16. *Juutilainen J., Kumlin T., Naarala J.* Do extremely low frequency magnetic fields enhance the effects of environmental carcinogens? A meta-analysis of experimental studies. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006; 82(1): 1-
17. IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 227: Fluorides. Geneva, WHO, 2002.
18. *Katsnelson, B.A., Degtyareva, T.D., Musichuk, Yu.I., 20*Noxious substances in the environment» (A reference information publication). Elements from groups V-VIII of the period system and their inorganic compounds, in: *Filov, V.A. (Ed.), Fluoride and its compounds.* NPO «Professional», SPb., 2006: 265-2(in Russian)
19. *Avtandilov, G.G.* "Medical morphometry", Meditsina Publishers, Moscow. 1990 (in Russian)
20. *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. *Toxicol. Mech. Methods.* 2016; 19:1-12
21. *Teodori L., Giovanetti A., Albertini M.C., Rocchi M., Perniconi B., Valente M.G., Coletti D.* Static magnetic fields modulate X-ray-induced DNA damage in human glioblastoma primary cells. *Radiat. Res.* 2014; 55(2): 218-2
22. *Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Yeremenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Varaksin A.N., Panov V.G., Kazmer J.I.* Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex of bioprotectors. *Med. Lavoro* 2012; 103 (2): 146-159.
23. *Bély M., Ferencz G., Itai K., Tsunoda H.* Experimental osteofluorosis and arthrofluorosis in rats. *Fluoride* 1997; 30 (2): 113-114.
24. *Ream, L.J.* The effects of short-term fluoride ingestion on bone formation and resorption in the rat femur. *Cell Tissue Res.* 1981; 221: 421-430.
25. *Shanthakumari, D., Subramanian, S.* Effect of fluoride intoxication on bone tissue of experimental rats. *Res. J. Environ. Sci.* 2007; 1: 82-92.
26. *Akdag, M.Z., Dasdag, S., Erdal, N., Buyukbayram, H., Gurgul, S.* The effect of long-term extremely low-frequency magnetic field on geometric and biomechanical properties of rats' bone. *Electromagn. Biol. Med.* 2010; 29(1-2): 9-18
27. *Márquez-Gamiño S., Sotelo F., Sosa M., Caudillo C., Holguín G., Ramos M., Mesa F., Bernal J., Córdova T.* Pulsed electromagnetic fields induced femoral metaphyseal bone thickness changes in the rat. *Bioelectromagnetics* 2008; 29(5): 406-4
28. *Štolfa Š., Škorvanek M., Štolfa P., Rosocha J., Vaško, G., Sabo, J.* Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. *Physiol. Res.* 2007; 56: 45-
29. *Sato, O., Akai, M.* Effect of direct-current stimulation on the growth plate. In vivo study with rabbits. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1988; 109:

*B.A. Katsnelson<sup>1</sup>, M.P. Sutunkova<sup>1</sup>, N.A. Tsepilov<sup>1</sup>, V.G. Panov<sup>2</sup>, A.N. Varaksin<sup>2</sup>, V.B. Gurvich<sup>1</sup>, I.A. Minigaliyeva<sup>1</sup>, I.E. Valamina<sup>3</sup>, O.H. Makeyev<sup>3</sup>, E.V. Meshcheryakova<sup>3</sup>*

## ABOUT UNIFORMITY OF THE PHENOMENOLOGY AND THE MATHEMATICAL DESCRIPTION OF SO-CALLED «JOINED» ACTION OF HAZARDS AND COMBINED TOXICITY (ON THE EXAMPLE OF A COMBINATION OF THE FLUORIDE AND THE STATIC MAGNETIC FIELD)

<sup>1</sup>Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Industrial Ecology, the Urals Branch of the Russian Academy of Sciences, 620219, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Sodium fluoride solution was injected i.p. to three groups of rats at a dose equivalent to 0.1 LD<sub>50</sub> three times a week up to 18 injections. Two out of these groups and two out of three groups were sham-injected with normal saline and were exposed to the whole body impact of a 25 mT static magnetic field (SMF) for 2 or 4 hr a day, 5 times a week. Following the exposure, various functional and biochemical indices were evaluated along with histological examination and morphometric measurements of the femur in the differently exposed and control rats. The mathematical analysis of the combined effects of the SMF and fluoride based on the a response surface model demonstrated that, in full correspondence with what we had previously found for the combined toxicity of different chemicals, the combined adverse action of a chemical plus a physical agent was characterized by a tipological diversity depending not only on particular effects these types were assessed for but on the dose and effect levels as well. From this point of view, the indices for which at least one statistically significant effect was observed could be classified as identifying (I) mainly single-factor action; (II) additive unidirectional action; (III) synergism (superadditive unidirectional action); (IV) antagonism, including both subadditive unidirectional action and all variants of contradirectional action.

**Keywords:** fluoride, static magnetic field, combined adverse action.

Материал поступил в редакцию 18.04.2016 г.