

*На правах рукописи*

**ОЗЕРОВ Дмитрий Сергеевич**

**УСКОРЕННОЕ ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ  
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВОЗДУШНУЮ  
СРЕДУ ПИЛОТИРУЕМЫХ КОСМИЧЕСКИХ СТАНЦИЙ**

14.03.08 – Авиационная, космическая и морская медицина

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук **Мухамедиева Лана Низамовна**, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией «Санитарно-химическая безопасность и токсикология воздуха герметичных помещений» Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ **Пинигин Мигмар Александрович**, ведущий научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор **Шилов Виктор Васильевич**, заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт Военно-воздушных сил» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.111.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) по адресу: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ РФ – ИМБП РАН и на сайте <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/Science/DisserSov/Oserov2019/Oserov-dis.pdf>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

С.В. Поддубко

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность работы

Основной задачей гигиенического обеспечения здоровья и работоспособности человека в космических полетах, является установление гигиенических нормативов (ПДКпка, ОБУВпка) как критериев оценки качества воздушной среды [Кустов В.В. 1961, Генин А.М. 1963, Газенко О.Г. 1975; Ю.Г. Нефедов 1980]. В связи с этим, важнейшим направлением научных исследований является экспериментальное обоснование гигиенических нормативов химических веществ, регламентирующих суммарную химическую нагрузку на организм человека и разработку профилактических гигиенических мероприятий, лимитирующих допустимый уровень загрязнения воздушной среды пилотируемых кораблей в длительных орбитальных и межпланетных полетах.

Мониторинг количественного и качественного состава химических веществ, обнаруженных в воздушной среде МКС за 18-летний период эксплуатации станции показал, что с увеличением длительности ее функционирования спектр детектируемых ксенобиотиков, мигрирующих из полимерных материалов и других источников, расширяется со сдвигом в сторону увеличения веществ 2 и 3 классов опасности, что создает потенциальную возможность реализации токсических эффектов (аддитивный или потенцирующий синергизм) в условиях многокомпонентного химического состава воздушной среды орбитальной станции (ОС) [Мухамедиева Л.Н., Богомоллов В.В., 2009, 2011, 2018].

Согласно критериям, указанным в ГН 1.1.701-98, летучие органические соединения, которые постоянно и количественно обнаруживаются в воздушной среде и представляют токсикологический риск здоровью человека, подлежат гигиеническому нормированию с установлением ПДКпка/ОБУВпка. Однако, обоснование гигиенических нормативов по классической схеме с установлением пороговых и недействующих концентраций хронического ингаляционного действия веществ, потребует проведения длительных экспериментов на лабораторных животных и, следовательно, внедрение гигиенических нормативов будет отставать от практических запросов токсиколого-гигиенического обеспечения безопасности человека в полете.

Вторым аспектом актуальности проблемы является необходимость токсиколого-гигиенического обеспечения наземной подготовки окололунной станции и гибридных надувных модулей, в конструкциях которых будут использоваться перспективные полимерные композиционные материалы, компоненты газовыделения из которых потребуют превентивной оценки с установлением гигиенических нормативов.

В настоящее время в гигиенической практике активно разрабатываются и внедряются методические приемы ускоренного гигиенического нормирования, что позволяет существенно сократить время установления нормативов и

экономические затраты на их обоснование [Саноцкий И.В., 1970; Иванов Н.Г., 1987; Лойт А.О., 2006; Люблина Е.И., Сидорин Г.И., 1977, 1980; Пинигин М.А., 1991, 1995, 2000, 2012; Тепикина Л.А., 1987, 2007; Бидевкина М.В., 2017]. Основу методологии ускоренного нормирования составили положения о критериальной значимости функциональных и метаболических показателей интоксикации в организме на клеточном уровне, которые явились теоретической базой для развития методов ускоренного гигиенического нормирования содержания химических веществ в различных средах [Голиков С.Н. и соавт. 1986; Халепо А.И. и соавт. 2001; Измеров Н.Ф., 2003; Ткачева Т.А., 2004].

Систематизация количественного и качественного состава летучих органических соединений (ЛОС), детектированных в воздушной среде ОС и анализ токсиметрических показателей веществ с оценкой потенциальной токсикологической опасности для человека, показала, что рациональным путём решения проблемы является проведение исследований по оценке возможности использования методов ускоренного гигиенического нормирования с учетом возможности увеличения длительности космических полетов, т.к. существующий ГОСТ рассчитан на длительность полета в пределах одного года. Для внедрения ускоренного нормирования важно понимание распределения концентраций загрязняющих веществ как случайных величин в воздухе космических аппаратов, что до настоящего времени не являлось предметом специального изучения, хотя в атмосферном воздухе и экспериментальных условиях наиболее часто концентрации распределялись по логнормальному закону при множестве источников загрязнения [Пинигин М.А. и др., 1991; Внуков А.К., 1992; Larsen R.I. et al., 1969, 1971; Безуглая Э.Ю., 1975, 1983; Georgopoulos P.G. & Seinfeld, J.H., 1982; Hadley A. & Toumi R., 2003]. Это позволяет оценивать степень загрязнения атмосферного воздуха, особенно с применением определения вероятности появления пиковых концентраций разного уровня и длительности.

В связи с этим, важными этапами разработки ускоренного гигиенического нормирования химических веществ в воздухе ОС, являются изучение закономерности распределения концентраций химических веществ, а также обоснование математических моделей для прогнозирования величин гигиенических нормативов с обязательной проверкой их надежности как расчетным, так и токсикологическими исследованиями с установлением пороговых и недействующих концентраций резорбтивного действия химических веществ на организм при ингаляционном пути поступления.

### **Цель работы:**

Изучить закономерности распределения измеренных концентраций химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых космических станций и на основе установленной корреляционной взаимосвязи, разработать математические модели ускоренного гигиенического нормирования.

## **Задачи исследования:**

1. Изучить характер распределения концентраций химических веществ в модулях Международной космической станции (МКС), основываясь на динамике, общей характеристики формирования качественного и количественного состава воздушной среды на МКС за весь период эксплуатации станции (2001-2019 гг.).
2. Исследовать вероятностно-статистические закономерности распределения измеренных концентраций вредных химических веществ в воздушной среде пилотируемых орбитальных станций.
3. Изучить корреляционную взаимосвязь между установленными гигиеническими нормативами ПДК пилотируемых космических аппаратов (ПДКпка), ПДК атмосферного воздуха и ПДК воздуха рабочей зоны.
4. Разработать математические модели ускоренного нормирования химических веществ, основываясь на установленных количественных зависимостях и частных уравнениях для веществ 2, 3 и 4 классов опасности.
5. Оценить надежность разработанных математических моделей путем сопоставления расчетных и утвержденных величин нормативов ПДКпка и результатов хронических экспериментальных исследований на лабораторных животных.

## **Научная новизна работы**

Впервые экспериментально установлена основная закономерность формирования химического состава воздушной среды пилотируемых космических станций - логнормальный характер распределения концентраций вредных веществ.

Впервые экспериментально установлена высокая корреляционная взаимосвязь между величинами предельно-допустимых концентраций вредных химических веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны (ПДКр.з.), атмосферный воздух населенных мест (ПДКа.в.) и воздушной среды пилотируемых космических аппаратов (ПДКпка).

На основе корреляционно-регрессионного анализа разработана система математических моделей прогноза значений ориентировочно безопасных уровней воздействия вредных веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых космических аппаратов (ОБУВпка) с учётом их величин ПДК, установленных для атмосферного воздуха и воздуха рабочей зоны, а также класса опасности и лимитирующих показателей вредности.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установление характера распределения концентраций химических веществ в воздушной среде пилотируемых космических аппаратов расширит теоретические знания о закономерностях формирования многокомпонентного химического состава, научно обосновывает вариабельность и неравномерность

распределения измеренных концентраций химических веществ в модулях станции в процессе длительной эксплуатации.

Предложенные модели математического прогнозирования гигиенических нормативов вредных веществ, подтвержденные экспериментально на лабораторных животных с установлением пороговых и недействующих концентраций, составят основу для обоснования методических подходов к разработке методологии ускоренного гигиенического нормирования химических веществ при увеличении длительности пилотируемых орбитальных и межпланетных космических полетов до 3 и более лет.

Материалы диссертации реализованы в разработанных и зарегистрированных документах:

1. Методические указания (МУ 2.1.6.093-13) «Порядок проведения расчёта гигиенических нормативов вредных химических веществ в воздушной среде герметичных помещений с учётом непрерывности воздействия и временного фактора». Утверждены Главным государственным санитарным врачом ФМБА России В.В.Романовым 31.12.2013 г.

2. База данных «Химический состав воздушной среды долговременных орбитальных станций» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620328 от 26 февраля 2018 года).

3. База данных «База данных о составе газовыделений из неметаллических материалов» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621072 от 13 июля 2018 года).

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Распределение концентраций химических веществ в воздушной среде пилотируемой станции имеет логнормальный характер и статистически обосновывает вариабельность и неравномерность распределения концентраций по модулям.

2. Между величинами нормативов предельно-допустимых концентраций вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воздушной среды пилотируемых космических аппаратов существует достоверная ( $p < 0.05$ ) высокая прямая корреляционная связь ( $r > 0.7$ ), что позволяет разработать на этой основе математические модели для прогнозирования гигиенических нормативов химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых космических станций.

3. Математические модели расчета гигиенических нормативов химических веществ с частными уравнениями, учитывающие класс опасности и лимитирующий показатель вредности, подтвержденные результатами сравнительного анализа расчетных и официально утвержденных нормативов

ПДКпка, а также результатами хронических токсикологических экспериментов с лабораторными животными с установлением недействующих концентраций, обладают высокой точностью прогноза и могут быть рекомендованы для ускоренного нормирования химических веществ в воздушной среде пилотируемых станций.

### **Апробация работы**

Основные результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 11-й Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённой Дню космонавтики, Москва, 2012; 7-м Международном аэрокосмическом конгрессе IAC'12, Москва, 2012; 37-х Академических чтениях по космонавтике, Москва, 2013; 19-м Симпозиуме Международной академии астронавтики «Humans in Space», Германия, Кельн, 2013; 39-х Общественно-научных чтениях, посвященных памяти Ю.А.Гагарина, г.Гжатск, 2013; XI-й Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полёты в космос», Звёздный городок, 2015; 14-й Международной конференции «Авиация и космонавтика», г.Москва, 2015; III-й Международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях», г. Казань, 2016; Первой Всероссийской научной конференции «Токсикология и радиобиология XXI века», г. Санкт-Петербург, 2017; XII Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полеты в космос», Звездный городок, 24-26 октября 2017 года; XVII Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием, Россия, г.Москва, 10 - 12 декабря 2018 г.

Диссертация апробирована на секции по «Космической медицине» Учёного совета ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН (Протокол № 1 от 5 июня 2019 года).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты проведённых исследований), заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и содержит 131 машинописных страницы, включающих 30 таблиц, 24 рисунка. Список литературы включает 146 работ, из них 111 отечественных и 35 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

#### Объект исследования

Объектом исследования являются летучие органические соединения, идентифицированные в искусственной газовой среде Международной космической станции за 18 лет эксплуатации (с 2001 по 2019 гг.) в пилотируемом режиме. Экспериментальное обоснование математических моделей ускоренного

расчета ОБУВпка основано на результатах анализа 435 проб воздушной среды, в которых идентифицировано до 144 химических веществ различных классов опасности. Общее количество измеренных концентраций - 21 398.

#### Методика отбора и анализа проб воздуха МКС

Санитарно-химические исследования количественного и качественного состава вредных примесей в воздушной среде МКС проводились в два этапа: отбор проб воздуха в пробозаборники и последующий анализ. Интервал между отборами проб на борту МКС в среднем составлял 15-20 суток. Согласно установленному графику, космонавты отбирали две пробы воздуха в модулях Российского Сегмента МКС: Функционально-Грузовой Блок (ФГБ) и спустя 5 - 10 минут в Служебном Модуле (СМ).

Анализ органических химических примесей проводился в ГНЦ РФ ИМБП РАН в соответствии с ГОСТ Р ИСО 16000 «Воздух замкнутых помещений. Часть 6». Метод анализа: газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (модель Agilent 6890/5973N). Хроматографические данные обрабатывались через Agilent MSD Chemstation Data Analysis Software (v.F.01.03.2357, Agilent Technologies, USA) с использованием библиотеки масс-спектров NIST14 (v.2.2, National Institute for Standards and Technology, USA).

#### Статистические исследования

Для оценки характера распределения рассчитывали: среднее арифметическое, медиану, стандартное отклонение, коэффициенты асимметрии и эксцесса. Проводился визуальный анализ гистограмм, построенных с использованием компьютерных программ. Выравнивание асимметрии плотности распределения относительно медианы выполняли с помощью логарифмирования исходных данных. Сравнение выборочного и предполагаемого теоретического распределения производилось с использованием критерия Колмогорова-Смирнова ( $p > 0.2$ ), что позволяло отклонить или принять статистическую гипотезу [Куприенко Н.В. и др., 2009]. Взаимосвязь между переменными изучалась с применением линейной корреляции Пирсона [Салин В.Н., 2006; Елисеева И.И., 2008]. Корреляция (связь) между анализируемыми величинами считалась достоверной при  $p < 0.05$ . Характеристику степени связи между переменными проводили по общей классификации корреляционных связей (шкала Чеддока). Для установления количественной зависимости между переменными и построения моделей расчета прогностических величин ОБУВпка использовали регрессионный анализ с выводом уравнений прямолинейной регрессии [Елисеева И.И., 2011].

Объем проведенных исследований

Таблица 1

Наименование исследования	Материалы	Методы
Изучение статистической закономерности распределения измеренных концентраций	Результаты анализа <b>435</b> проб воздуха, отобранных на МКС Всего: <b>21 398</b> измеренных концентраций химических веществ	Руководство 50.1.037-2002 «Правила проверки согласия опытного распределения с теоретическим»
Разработка математических моделей расчета ОБУВпка	Математические модели разработаны на основании анализа <b>215</b> нормативов ПДК  ГОСТ Р 50804-95; ГН 2.2.5.3532-18; ГН 2.1.6.3492-17.	Корреляционный и регрессионный анализ (Салин В.Н., 2006; Елисеева И.И., 2008) с использованием следующих пакетов программ: Statistica Statsoft ver.8, STATGRAPHICS Centurion XVI version 16.1.11., IBM SPSS Statistics v.2.2.
Оценка надежности математических моделей	Анализ сопоставимости величин нормативов для <b>68</b> химических веществ	Сопоставление величин расчетных и утвержденных нормативов (Лойт А.О., 1967; Люблина Е.И., 1969; Пинигин М.А., 1989; Тепикина Л.А., 2007; Бидевкина М.В., 2017)
	Результаты 3-х хронических экспериментов (по 120 суток) с установлением недействующих концентраций для веществ 2, 3 и 4 классов опасности  <b>360</b> лабораторных крыс	Токсикологические исследования проведены в соответствии с МУ 2163-80 МУ № 4681-88

## Экспериментальные токсикологические исследования на лабораторных животных

Для проверки надежности разработанных математических моделей в данную работу дополнительно включены и проанализированы результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных, выполненных в лаборатории ГНФ РФ-ИМБП РАН. Все исследования были проведены в строгом соответствии с основными биоэтическими Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA). Программы экспериментов на лабораторных животных были одобрены Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Для проведения экспериментальных исследований были выбраны химические вещества, которые являются типичными представителями соединений, загрязняющих воздушную среду МКС и представляют токсикологическую значимость в условиях долговременных ОС: 1,2-дихлорэтан (2 класс опасности/хлорсодержащие углеводороды), изобутанол (3 класс опасности/спирты) и изопропилбензол (4 класс опасности/ароматические углеводороды).

Установление недействующих и пороговых концентраций проводилось по классической экспериментальной схеме, в соответствии с которой лабораторные животные (крысы-самцы линии Wistar) подвергались непрерывному (120 суток) ингаляционному воздействию изучаемых веществ в 3-х разных концентрациях. Каждая концентрация испытывалась на группе животных, состоящей из 30 особей. Контрольная (4-я группа) содержалась в аналогичных условиях, но не подвергалась ингаляционному воздействию.

Для оценки токсического воздействия исследуемых концентраций химических веществ применялся комплекс чувствительных интегральных и специфических показателей. В том числе: ежедневный внешний осмотр и оценка общего состояния животных; измерение массы тела (1 раз в две недели); оценка функционального состояния ЦНС по изменению суммационно-порогового показателя [Сперанский С.В., 1975] и динамике поведенческой (ориентировочной) реакции крыс [МР № 2166-80 по методу Е.С.Балыниной]; оценка функционального состояния печени по активности альдолазы, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс; оценка антитоксической функции печени с помощью пробы Квика-Пытеля [Уланова И.П., 1961]; оценка функционального состояния почек путём измерения спонтанного суточного диуреза, определения удельного веса мочи, концентрации в моче общего белка и хлоридов. В качестве функциональной нагрузки использовался бег лабораторного животного на тредбане (скорость дорожки 9 м/мин). Выносливость к физической нагрузке оценивалась по показателю продолжительности бега животного (в минутах) до его остановки. Патоморфологические исследования внутренних органов проведены с целью

выявления структурных нарушений, вызываемые хроническим ингаляционным воздействием химических веществ [Меркулов Г.А., 1969].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### ВЕРОЯТНОСТНО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ ОС

Одной из фундаментальных особенностей загрязнения воздушной среды вредными химическими веществами является чрезвычайная вариабельность их концентраций во времени и пространстве. Многочисленные исследования показали, что измеренная концентрация носит вероятностный характер, закономерность которого может быть установлена по результатам многолетних наблюдений (Рязанов В.А., Пинигин М.А., Рахманин Ю.А., Безуглая Э.Ю., Larsen R.I. и другие). Статистические распределения концентраций вредных веществ в атмосферном воздухе и воздухе рабочей зоны часто отличны от нормального (Гауссовского) распределения и имеют логнормальный характер, который принимается в качестве теоретической модели в современной методологии нормирования и оценки вредных химических веществ, загрязняющих воздух (Рисунок 1).

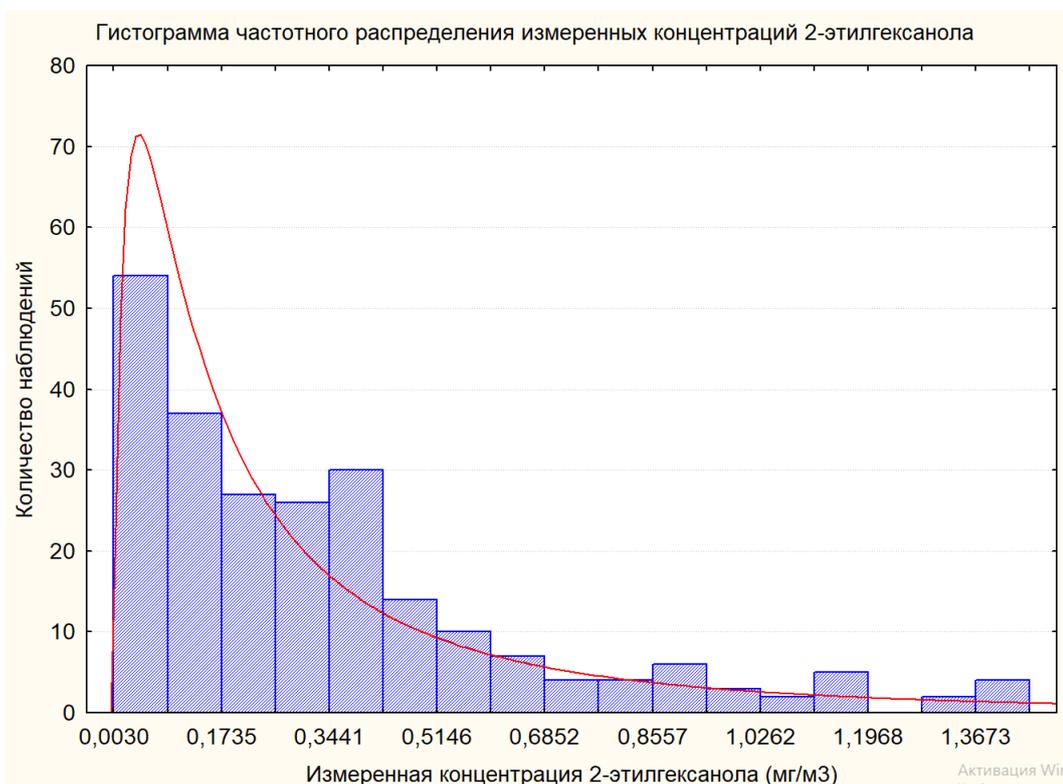


**Рисунок 1. Кривая плотности логнормального (слева) и нормального (справа) распределений.**

Для установления теоретической модели, которая объективно отражает закономерности распределения вредных химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых орбитальных станций, проведен статистический анализ 435 проб воздуха (21 398 измеренных концентраций), отобранных на МКС за весь период эксплуатации с 2001 по 2019 годы. Исследование больших выборок ( $n > 200$ ) измеренных концентраций в воздушной среде ОС позволило с достаточной надежностью установить характер их распределения. Показано, что все изученные химические вещества ( $n=40$ ), относящиеся к разным классам химических соединений (спирты, ароматические углеводороды, кетоны, альдегиды, силоксаны и другие), которые постоянно и количественно загрязняют воздушную среду МКС, имеют явно ненормальную плотность распределения измеренных концентраций. Полученные гистограммы

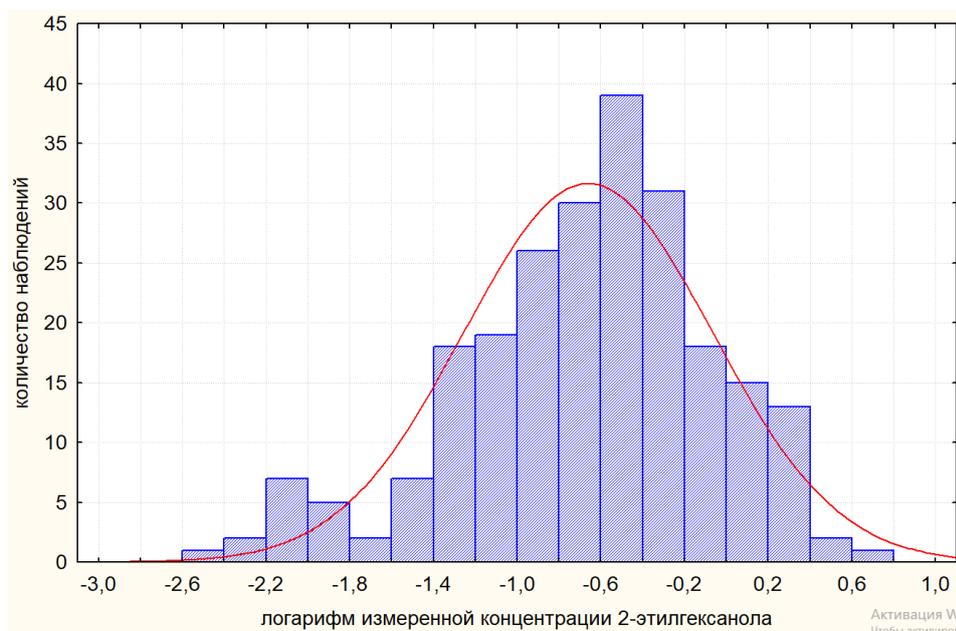
характеризовались унимодальностью, островершинностью и асимметрией в сторону меньших значений, что позволило выдвинуть гипотезу о логнормальном характере распределения концентраций.

Проверка гипотезы о логнормальном характере распределения измеренных концентраций вредных химических веществ, загрязняющих воздушную среду, проведена в соответствии с «Правилами проверки согласия опытного распределения с теоретическим» (Р 50.1.037-2002). Показано, что подавляющее большинство (70 %) химических веществ, загрязняющих воздушную среду МКС, имеют логнормальное распределение измеренных концентраций, что подтверждено применением критерия согласия Колмогорова – Смирнова ( $p > 0.2$ ). Для остальных 30 % химических веществ, уровень значимости критерия согласия Колмогорова – Смирнова был меньше 0.2, что формально не позволяет отнести их распределения концентраций к логнормальному закону. Однако, все данные распределения характеризовались унимодальностью, островершинностью (коэффициент эксцесса значительно  $> 2$ ) и асимметрией (коэффициент асимметрии  $> 1$ ) в сторону меньших значений (Рисунок 2).



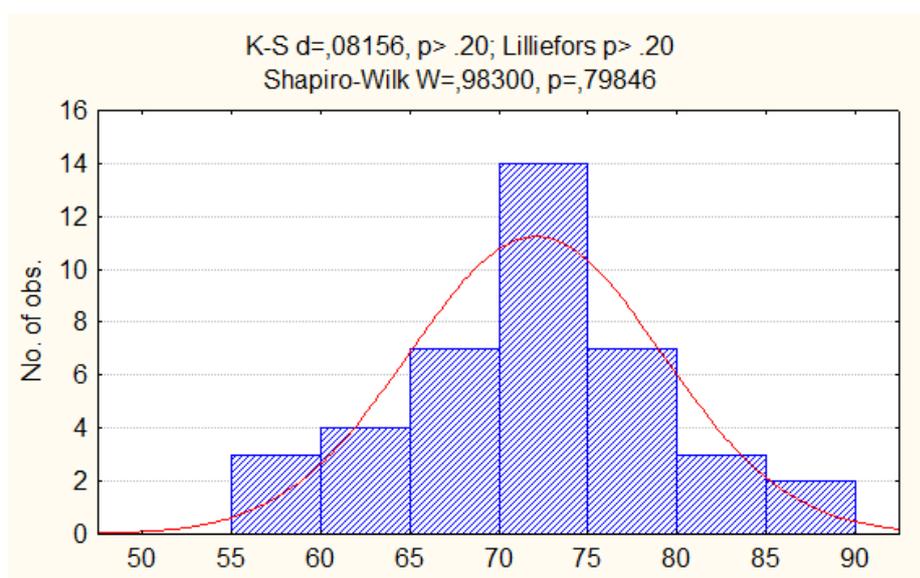
**Рисунок 2. Типичная гистограмма распределения измеренных концентраций для вредных веществ, загрязняющих воздушную среду МКС (на примере 2-этилгексанола).**

После логарифмирования величин измеренных концентраций, распределения приобретали «колоколообразную» форму с выравниванием асимметрии плотности относительно медианы и сглаживанием островершинности, что свидетельствует о логнормальном характере распределения концентраций данных химических веществ (Рисунок 3).



**Рисунок 3. Типичная гистограмма распределения после логарифмирования измеренных концентраций (на примере 2-этилгексанола).**

Исследование средних значений показало, что среднеарифметическая величина, для всех выборок изученных химических веществ, не совпадает с медианой (50-й перцентиль) и в среднем соответствует 72-му перцентилю при стандартном отклонение 7 (Рисунок 4).



**Рисунок 4. Распределение значений перцентилей, которые соответствуют среднеарифметическим величинам для исследованных выборок химических веществ.**

Установленная закономерность представляется крайне важной с теоретической и практической точки зрения, т.к. обосновывает допустимую длительность временного и безопасного появления концентраций на уровне выше установленных ПДК<sub>пк</sub> для годового периода осреднения. Например, среднегодовая ПДК может быть превышена не более, чем в 30 % случаев или не

более чем на 109,5 дней в течение года при соблюдении ограничительных условий в рамках принятой логнормальной модели.

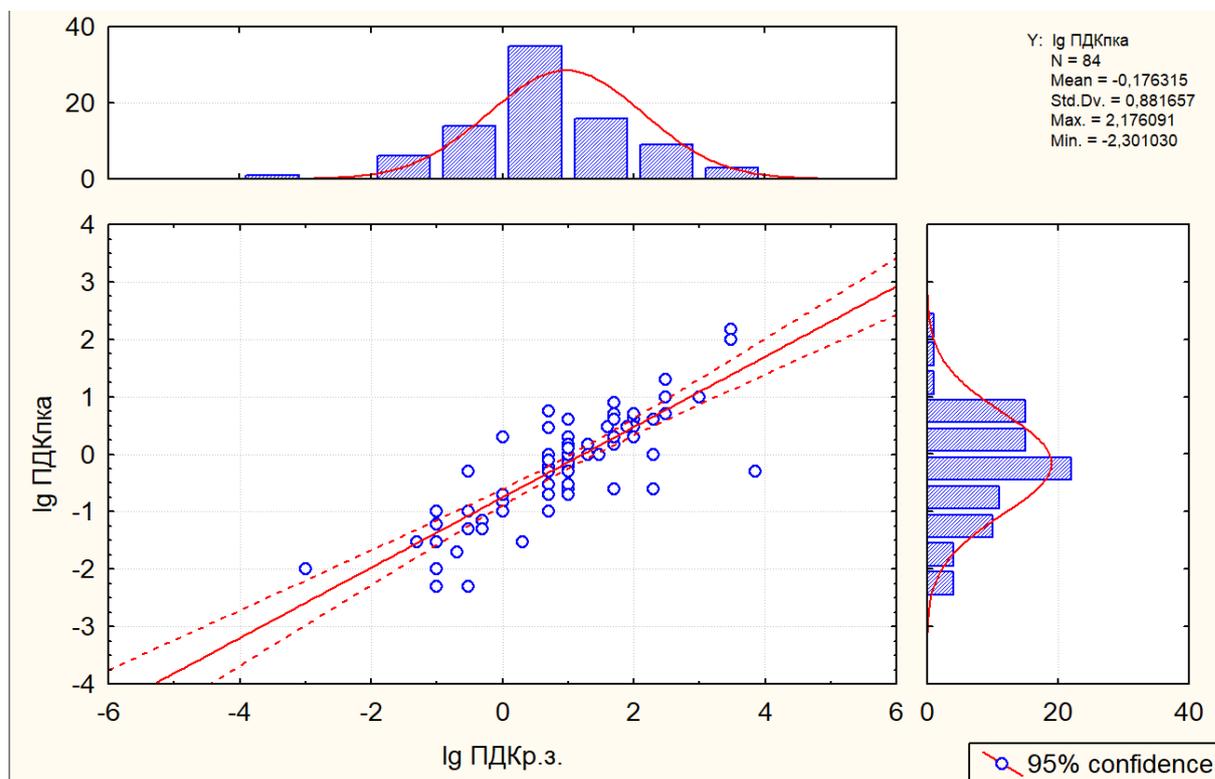
Показано, что логнормальный характер распределений и соответствие среднеарифметического значения  $72 \pm 7$  перцентилу сохраняется и при более коротких периодах осреднения. Для этого, общий массив измеренных концентраций каждого из 40 исследованных веществ был разделен на два периода: 1-й с 2001 по 2009 гг. и 2-й с 2010 по 2019 гг. и проведен сравнительный статистический анализ средних значений, структуры, степени вариации и формы полученных распределений. Форму гистограмм оценивали визуально и рассчитывали: среднее арифметическое, медиану, коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также перцентили среднеарифметических значений. Результаты анализа свидетельствуют о сохранении установленной закономерности для различных периодов осреднения.

Исследованиями показано, что логнормальный характер распределения измеренных концентраций сохраняется для всех классов химических веществ при различных периодах осреднения и логнормальная модель принимается в качестве теоретической модели распределения. Установленная закономерность согласуется с теоретической моделью принятой в общегигиенической практике для нормирования воздуха рабочей зоны и населенных мест, что позволило перейти к следующему этапу изучения возможности применения ускоренного (расчетного) гигиенического нормирования вредных химических веществ, загрязняющих воздушную среду ОС.

### РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ УСКОРЕННОГО (РАСЧЕТНОГО) НОРМИРОВАНИЯ ВРЕДНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ ОРБИТАЛЬНЫХ СТАНЦИЙ

В настоящее время ускоренные (расчетные) методы широко используются при математическом прогнозировании токсичности и величин нормативов в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе и подробно освещены в многочисленных публикациях [Каган Ю.С., 1972, 1976; Кротов Ю.А., 1975; Авалиани С.Л., 1980; Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О., Ставчанский И.И., 1978; Иванов Н.Г., 1986, 1987; Штабский Б.М., 1996; Заева Г.Н., 2003; Смирнов В.Г., 2003; Тепикина Л.А., 2007; Бидевкина М.В., 2017]. В основу предложенных методов расчётного нормирования положен общий принцип - выявление корреляционных зависимостей с получением уравнений прямолинейной регрессии. Расчет ПДК проводят на основании простых физико-химических показателей (молекулярная масса, плотность, коэффициент преломления, температура плавления и кипения и др.), различных показателей токсичности (LC50, LD50, пороговые концентрации), на основе взаимосвязи «структура – биологическая активность» (QSAR – quantitative structure-activity relationships), но, наилучшее приближение к экспериментально установленным ПДК дают расчеты, основанные на корреляционных связях между нормативами, установленными для схожих условий обитания [Смирнов В.Г., 2003; Тепикина

Л.А., 2007]. В наших исследованиях, это установленные нормативы для воздуха рабочей зоны (ПДКр.з.) и населенных мест (ПДКа.в.). Учитывая вышесказанное, проведен корреляционный анализ между утвержденными величинами нормативов ПДКпка (из ГОСТ Р 5084-95) и ПДКр.з. (из ГН 2.2.5.3532-18), а также ПДКа.в. (из ГН 2.1.6.3492-17). На Рисунке 5 представлен результат корреляционного анализа между величинами ПДК для пилотируемых космических аппаратов и ПДК для воздуха рабочей зоны.



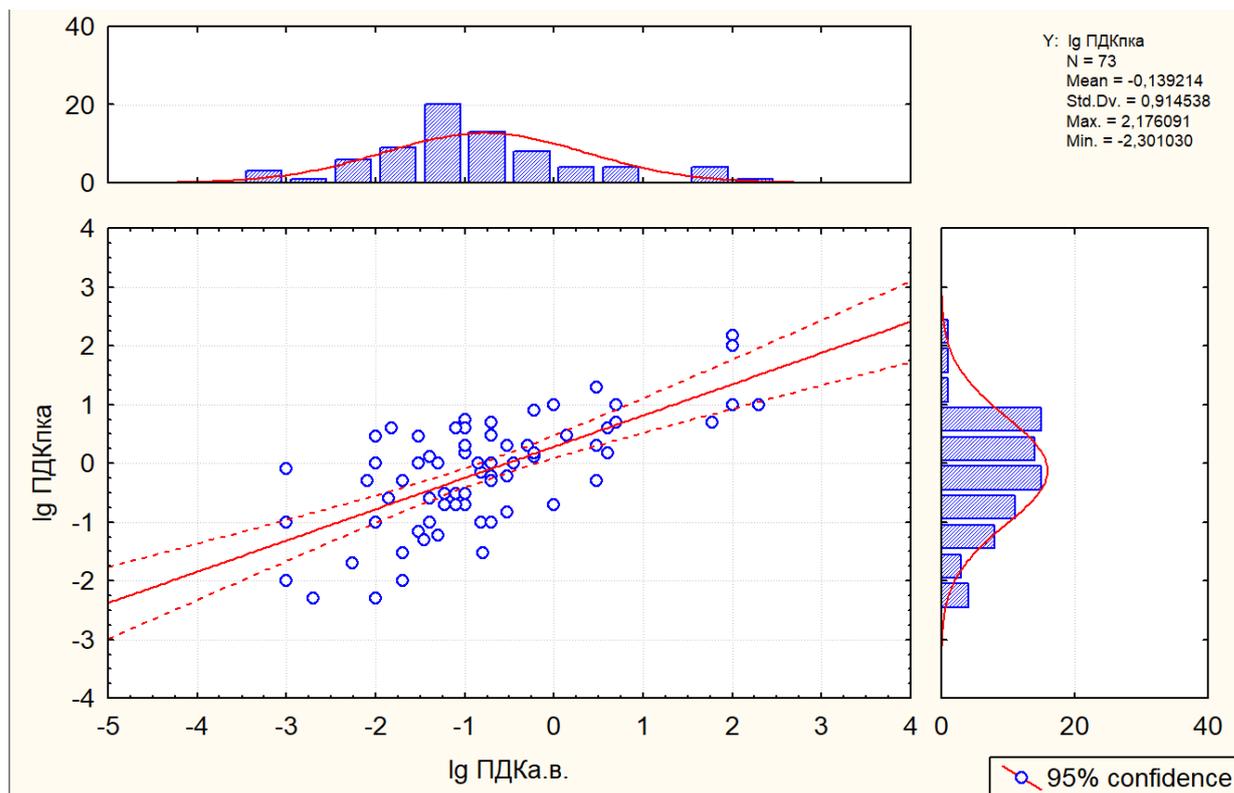
**Рисунок 5. Взаимосвязь между ПДКпка и ПДКр.з. (n = 84, r = 0,82)**

Высокий коэффициент корреляции ( $r=0,82$   $p<0,0001$ ) свидетельствует о тесной связи между массивами данных экспериментально обоснованных и официально утвержденных величин ПДКпка и ПДКр.з. и позволяет получить уравнение прямолинейной регрессии (1) с уровнем значимости ( $p<0,0001$ ).

$$\lg \text{ОБУВпка} = 0,75 \lg \text{ПДКр.з.} - 0,85 \quad (1)$$

На Рисунке 6 представлен результат корреляционного анализа между величинами ПДКпка и ПДК для атмосферного воздуха населенных мест. Полученный коэффициент корреляции ( $r=0,77$   $p<0,01$ ) также свидетельствует о высокой прямой корреляционной взаимосвязи между ПДКпка и ПДКа.в. и расчет ОБУВпка проводится по формуле (2).

$$\lg \text{ОБУВпка} = 0,59 \lg \text{ПДКа.в.} + 0,48 \quad (2)$$



**Рисунок 6. Взаимосвязь между ПДКкпк и ПДКа.в. (n = 73, r = 0,77)**

Из литературных данных следует, что более точные прогнозы будут давать уравнения, когда исследуемый вариационный ряд группируется по классу опасности, лимитирующему показателю вредности, органотропности или другим показателям [Голубев А.А. и др., 1973; Тепикина Л.А., 2007; Бидевкина М.В., 2017]. В этом случае, отмечается более равномерное распределение величин в изучаемом диапазоне. При использовании формул (1) и (2), основанных на взаимосвязи между величинами нормативов без их группирования по классам, прогнозируемые безопасные уровни (ОБУВпкк) будут завышены для 2 класса опасности и занижены для 4 класса опасности. Поэтому, для повышения точности расчетных нормативов были изучены корреляционные связи между величинами нормативов после группирования химических веществ по классам опасности и лимитирующим показателям вредности. Полученные результаты представлены в Таблице 2.

## Формулы для расчета ОБУВпка

Группирующий показатель	Кол-во проанализированных нормативов ПДК	Величина коэффиц. корреляции при $p < 0.05$	Полученные формулы
<b>для расчета ОБУВпка по величине ПДКр.з.</b>			
Общая формула	84	0,82	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,75 \lg \text{ПДКр.з.} - 0,85$
2 класса опасности	23	0,79	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,80 \lg \text{ПДКр.з.} - 0,80$
3 класса опасности	30	0,75	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,12 \lg \text{ПДКр.з.} - 0,27$
4 класса опасности	25	0,84	$\lg \text{ОБУВпка} = 1,15 \lg \text{ПДКр.з.} - 1,89$
<b>для расчета ОБУВпка по величине ПДКа.в.</b>			
Общая формула	73	0,77	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,59 \lg \text{ПДКа.в.} + 0,48$
Рефлекторный л.п.в	31	0,70	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,39 \lg \text{ПДКа.в.} + 0,46$
рефлекторно-резорбтивный л.п.в.	34	0,70	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,57 \lg \text{ПДКа.в.} + 0,58$
Резорбтивный л.п.в.	8	0,76	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,83 \lg \text{ПДКа.в.} + 0,07$
4 класса опасности	23	0,75	$\lg \text{ОБУВпка} = 0,9 \lg \text{ПДКа.в.} + 0,06$

л.п.в. – лимитирующий показатель вредности

Помимо общих уравнений, в систему расчета включены частные уравнения, учитывающие классы опасности и лимитирующие показатели вредности. Предложенные формулы характеризуются высокими коэффициентами корреляции ( $r \geq 0.7$ ), что свидетельствует о тесной связи величин нормативов, разделенных по группам.

Представленная система расчета основана на математическом анализе статистически значимых связей между экспериментально обоснованными ПДК для космических пилотируемых аппаратов, воздуха рабочей зоны и воздуха атмосферы населенных мест и позволяет прогнозировать ориентировочно-безопасные уровни воздействия для вредных химических веществ загрязняющих воздушную среду обитаемых помещений пилотируемых космических станций при непрерывном ингаляционном воздействии на человека в течение 1 года. Следует отметить, что точность расчета зависит от перечня исходных данных, который включает в себя сведения о величинах ПДК, классах опасности и лимитирующих показателях вредности, дифференцировано для нормативов воздуха рабочей зоны и воздуха атмосферы населенных мест. Расчет может быть произведен и в том случае, когда имеются данные только по величине ПДКр.з. или только по величине ПДКа.в., или даже только при наличии ОБУВ.

Естественно, неопределенности при этом возрастают и точность расчета в таком случае будет ниже.

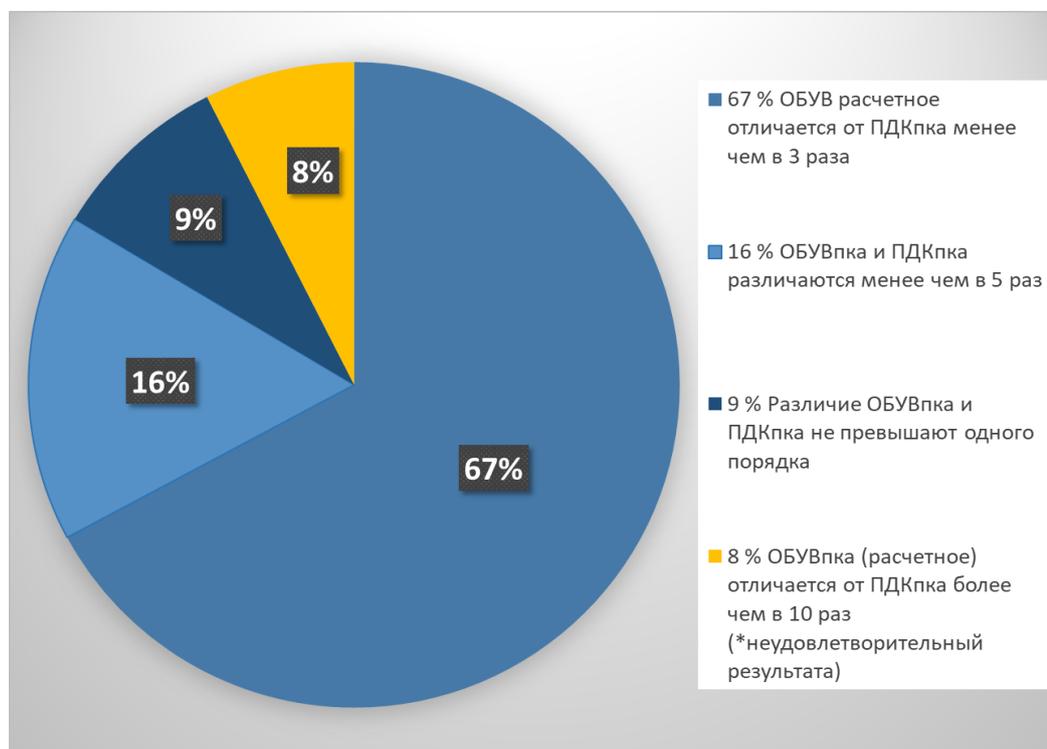
## АПРОБАЦИЯ НАДЕЖНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОРИЕНТИРОВОЧНЫХ БЕЗОПАСНЫХ УРОВНЕЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ ПИЛОТИРУЕМЫХ ОРБИТАЛЬНЫХ СТАНЦИЙ

Подтверждение надежности математической системы прогнозирования ОБУВпка для веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых орбитальных станций проводилось двумя методами.

1-й метод. Сравнительный анализ сопоставимости расчетных ОБУВпка с экспериментально обоснованными нормативами ПДКпка из ГОСТ Р 50804-95.

Сущность проверки адекватности математической модели заключалась в сопоставлении расчетных и экспериментальных величин нормативов. Если подобная проверка дает удовлетворительные результаты, а именно, расчётные и экспериментальные величины нормативов различаются не более, чем на порядок, то подтверждается пригодность модели для практического использования [Уланова И.П., Саноцкий И.В., Халепо А.П., Сидоров К.К., 1967; Заугольников С.Д., Лойт А.О., Иваницкий А.М., 1967; Люблина Е.И., 1969; Заугольников С.Д., 1978; Смирнов В.Г., 2003; Тепикина Л.А., 2007].

Сравнительный анализ показал высокую сопоставимость значений расчетных величин ОБУВпка и экспериментально обоснованных ПДКпка, утвержденных в ГОСТ Р 50804-95 (Рисунок 7).



**Рисунок 7. Сравнительный анализ ПДКпка, утвержденных в ГОСТ Р 50804-95 и расчетных величин ОБУВпка, полученных с помощью разработанной системы прогнозирования.**

Из представленной диаграммы (Рисунок 7) следует, что для 92 % химических веществ, величина расчетного норматива (ОБУВпка) достаточно сопоставима с официально утвержденными ПДКпка (ГОСТ Р 50804-95) и различия составляют менее одного порядка. При этом, для 67% химических веществ установлено либо полное совпадение результатов, либо величины нормативов различались менее, чем в 3 раза. Для 16 % химических веществ нормативы различались не более, чем в 5 раз. Только для 5 веществ (бутановая, гексановая, пентановая кислота, 2-бутанон и амилацетат) величины нормативов различались на порядок (более чем в 10 раз). Учитывая, что значения расчетных ОБУВпка для данных веществ получились ниже, чем ПДКпка из ГОСТ Р 504805-95, можно заключить, что предлагаемая система прогнозирования имеет тенденцию к занижению нормативов, что не повышает токсикологический риск, а наоборот снижает его.

2-й метод. Сравнительный анализ сопоставимости расчетных ОБУВпка с недействующими концентрациями, полученными по результатам проведенных хронических (120 суток) токсикологических экспериментов с лабораторными крысами при непрерывном ингаляционном воздействии веществ 2, 3 и 4 классов опасности.

Резорбтивное действие 1,2-дихлорэтана (2 класс опасности) исследовали при воздействии концентраций 10, 2 и 0.5 мг/м<sup>3</sup>. По результатам эксперимента установлено, что концентрация 2 мг/м<sup>3</sup> является пороговой, т.к. вызывала достоверное ( $p < 0.05$ ) изменение ориентировочной реакции, проявляющееся в снижении процента «заглядываний» по отношению к контролю и уменьшением содержания гликогена в гепатоцитах, подтвержденное патоморфологическими исследованиями. Отсутствие статистически достоверных изменений в изученных показателях, характеризующих нейро- гепато- и нефротоксичность, по сравнению с контрольной группой, при сохранении выносливости животных к физической нагрузке, соответствующей контрольной группе, позволило классифицировать концентрацию 0.5 мг/м<sup>3</sup> как недействующую.

Хроническое ингаляционное воздействие изобутанола (3 класс опасности) изучалась при воздействии концентраций 3, 0.5 и 0.2 мг/м<sup>3</sup>. Установлено, что изобутанол в концентрациях 3 и 0.5 мг/м<sup>3</sup> оказывал нейротоксическое действие на ЦНС, характерное для наркотиков 1 типа действия, со сменой фаз возбуждения и торможения. Концентрация 3 мг/м<sup>3</sup> вызывала угнетение детоксикационной функции печени, что проявлялось в увеличении длительности гексеналового наркоза, обусловленное активацией монооксигеназной системы гепатоцитов. При воздействии изобутанола в концентрациях 3 и 0.5 мг/м<sup>3</sup> наблюдалось достоверное снижение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, принимающих непосредственное участие в метаболизме спиртов (перенос в клетках альдегидных и кетонных групп органических соединений). Концентрация 3 мг/м<sup>3</sup> принята как действующая, а 0.5 мг/м<sup>3</sup> – пороговая. Концентрация изобутилового спирта (0,2 мг/м<sup>3</sup>) не вызывала статистически значимых функциональных изменений в

исследованных показателей экспериментальных животных и классифицирована как недействующая.

Резорбтивное действие изопропилбензола (4 класс опасности) исследовалось в концентрациях 25, 5 и 1 мг/м<sup>3</sup>. Концентрация изопропилбензола 25 мг/м<sup>3</sup> отнесена к действующей по статистически достоверным изменениям в показателях, характеризующих нейротоксическое (увеличение суммационно-порогового показателя и снижение количества «заглядываний в норки») и гепатотоксическое действие (увеличение активности альдолазы в крови). Ингаляционное действие изопропилбензола в концентрации 5 мг/м<sup>3</sup> вызывало функциональные (сокращение длительности бега на третбане) и морфологические изменения (уменьшение содержания гликогена в гепатоцитах), что подтверждало токсичность хронического воздействию изопропилбензола в концентрации 5 мг/м<sup>3</sup> и позволило отнести данную концентрацию к пороговой. Минимальная концентрация изопропилбензола (1 мг/м<sup>3</sup>) не вызывала статистически значимых изменений в исследуемых показателях, характеризующих нейротоксичность, гепатотоксичность и нефротоксичность изопропилбензола, что явилось основанием классифицировать указанную концентрацию как недействующую.

Сравнительным анализом сопоставимости расчетных ОБУВпка и экспериментально обоснованными недействующими концентрациями вредных химических веществ показано, что различия между величинами расчётных ОБУВпка и недействующих концентраций составили: для 2 класса опасности - 3 раза, для 3 класса опасности - 2,5 раза и 4 класса опасности - 2 раза, что подтверждает надёжность установленных математических зависимостей (Таблица 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ сопоставимости расчётных и экспериментальных величин.

Исследованное химическое соединение	Экспериментально установленная недействующая концентрация	Расчётная величина ОБУВпка	Сопоставление расчетной и экспериментальной величины
1,2-дихлорэтан (2 кл.опасности)	0,5±0,1 мг/м <sup>3</sup>	1.7 мг/м <sup>3</sup>	3 : 1
изобутанол (3 кл.опасности)	0.2±0,05 мг/м <sup>3</sup>	0.5 мг/м <sup>3</sup>	1 : 2,5
изопропилбензол (4 кл.опасности)	1±0,25 мг/м <sup>3</sup>	1.7 мг/м <sup>3</sup>	1 : 2

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате исследования научные данные создают основу для обоснования методических подходов к разработке методологии ускоренного гигиенического нормирования химических веществ при увеличении длительности пилотируемых орбитальных и межпланетных космических полетов до 3 и более лет. Для совершенствования системы токсиколого-гигиенического обеспечения безопасности человека в длительном космическом полете необходимо решить следующие проблемы:

- разработать и внедрить в практику дифференцированные ПДК<sub>пк</sub> веществ с различными периодами осреднения фактических концентраций (суточные, месячные, годовые), с характеристикой временно допустимого превышения;
- экспериментально обосновать математические модели ускоренного нормирования с учетом характера комбинированного действия ксенобиотиков: аддитивный и/или потенцирующий синергизм.

## ВЫВОДЫ

1. Концентрации вредных химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых орбитальных станций, распределяются в соответствии с логнормальным законом, который правомерен для различных классов и периодов осреднения химических соединений.

2. Система уравнений прямолинейной регрессии для прогноза ОБУВ<sub>пк</sub> химических веществ основана на высокой корреляционной связи ( $r > 0,7$ ) между величинами ПДК<sub>р.з.</sub>, ПДК<sub>а.в.</sub> и официально утвержденными ПДК<sub>пк</sub>.

3. Апробация разработанных математических моделей, проведенная сравнительным анализом между ПДК<sub>пк</sub> (ГОСТ Р 50804-95) и расчетными ОБУВ<sub>пк</sub>, показала высокую сопоставимость значений расчетных величин. В 67% наблюдений установлено либо полное совпадение результатов, либо величины нормативов различались менее чем в 3 раза. В 16 % случаев нормативы различались не более чем в 5 раз, в 9% случаев не более чем в 10 раз.

4. Надежность установленных расчетных ОБУВ<sub>пк</sub> для веществ 2, 3 и 4 классов опасности подтверждена минимальными различиями с недействующими концентрациями, обоснованными экспериментально на лабораторных животных. Различия между величинами расчётных (ОБУВ<sub>пк</sub>) и недействующих концентраций составили: для 1,2-дихлорэтана 3 раза, изобутанола 2,5 раза и изопропилбензола 2 раза.

5. Внедрение математических моделей ускоренного нормирования, позволит обеспечить запросы практики в разработке гигиенических нормативов химических веществ впервые обнаруженных в воздухе МКС, проведение санитарно-гигиенической экспертизы перспективных полимерных материалов и грузов доставляемых на станцию, что является важным для обеспечения безопасности и предупреждения изменения качества воздушной среды ОС.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных  
журналах,

рекомендованных ВАК России:

1. **Озеров Д.С.**, Носовский А.М., Мухамедиева Л.Н. и др. Статистические закономерности распределения концентраций вредных веществ в воздухе пилотируемых орбитальных станций // Космическая техника и технологии. - 2016. - № 1 (12). - С. 104-112.
2. Пахомова А.А., **Озеров Д.С.**, Мухамедиева Л.Н. и др. Мониторинг, особенности формирования и гигиеническая характеристика состава химических веществ в воздушной среде международной космической станции // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2017. - Т. 51. № 1. - С. 58-64.
3. **Озеров Д.С.**, Мухамедиева Л.Н., Баринов В.А., Сидорин Г.И. Экспериментальное обоснование методологии ускоренного гигиенического нормирования химических веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых орбитальных станций // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2018. - Т. 52. № 5. - С. 62-69.
4. Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Иванова С.М., Ярлыкова Ю.В., **Озеров Д.С.**, Шафиркин А.В. Фосфолипиды бислоя мембран эритроцитов при сочетанном воздействии ингаляции химических веществ и ионизирующего излучения // Авиакосмическая и экологическая медицина. - 2019. - Т. 53. № 4. - С. 80-87.

### Тезисы докладов научных конференций

1. **Озеров Д.С.** / Ускоренный метод гигиенического нормирования содержания химических веществ в воздушной среде пилотируемых космических аппаратов // XI Конференция молодых ученых, специалистов и студентов, посвященная Дню космонавтики. Материалы конференции. – М.: ФГБУН ГНЦ РФ – ИМБП РАН. – 2012. – С. 37 – 38.
2. Мухамедиева Л.Н., Пахомова А.А., **Озеров Д.С.** / Обеспечение токсикологической безопасности экипажа в космических полетах // Тезисы докладов. Седьмой международный аэрокосмический конгресс IAC'12. Москва. 2012. С. 254-255
3. **Озеров Д.С.**, Баринов В.А. / Обоснование расчета гигиенических нормативов (ПДК) вредных химических веществ в воздухе пилотируемых космических аппаратов при длительности полета сроком до 1 года // Актуальные проблемы Российской космонавтики. Материалы XXXVII академических чтений по космонавтике. Москва. 2013. С. 612.
4. **Озеров Д.С.** / Гигиеническое нормирование воздушной среды пилотируемых космических аппаратов для обеспечения безопасной жизнедеятельности космонавтов в длительных межпланетных перелетах //

Материалы XXXIX общественно-научных чтений, посвященных памяти Ю.А.Гагарина. г.Гагарин. 2013. С. 222 – 227.

#### **Статьи в научных сборниках и периодических научных изданиях**

1. **Озеров Д.С.,** Мухамедиева Л.Н., Баранцева М.Ю., Баринов В.А., Сидорин Г.И., Сходкина Н.И. / Экспериментальное обоснование уравнений расчёта предельно-допустимых концентраций химических веществ в воздушной среде пилотируемых космических аппаратов // В сборнике: Проблемы медицины в современных условиях сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Казань. - 2016. С. 157-159.

2. **Озеров Д.С.,** Баринов В.А., Мухамедиева Л.Н. / Методология ускоренного гигиенического нормирования химических веществ, загрязняющих воздух пилотируемых орбитальных станций // В книге: Пилотируемые полеты в космос Материалы XI Международной научно-практической конференции. 2015. С. 454-456.

3. **Озеров Д.С.,** Баринов В.А., Мухамедиева Л.Н. / Экспериментальное обоснование расчётного метода гигиенического нормирования химических веществ 2 класса опасности, загрязняющих воздух пилотируемых орбитальных станций // В книге: Пилотируемые полеты в космос Материалы XII Международной научно-практической конференции. Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина. 2017. С. 261-262.

### Список используемых сокращений:

БД	- база данных
ГН	- гигиенический норматив
ГОСТ	- государственный стандарт
ГХ МС	- газовая хромато-масс-спектрометрия
ЛОС	- летучие органические соединения
МКС	- Международная космическая станция
МУ	- Методические указания
ОБУВпка	- ориентировочно безопасный уровень воздействия для вредных веществ, загрязняющих воздух пилотируемых космических аппаратов
ОС	- орбитальная станция
ПДК	- предельно-допустимая концентрация
ПДКпка	- предельно-допустимая концентрация для вредных веществ, загрязняющих воздушную среду пилотируемых космических аппаратов
ПДКа.в.	- предельно-допустимая концентрация для вредных веществ, загрязняющих атмосферный воздух населенных мест
ПДКр.з.	- предельно-допустимая концентрация для вредных веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны
СМ	- служебный модуль Российского сегмента МКС
ФГБ	- функционально-грузовой блок Российского Сегмента МКС
ЦНС	- центральная нервная система
LC50	- среднесмертельная концентрация
LD50	- среднесмертельная доза