

Г.Т. Фрумин

ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

G.T. Frumin

TOXIC OF CHEMICALS SUBSTANCES TO MAN

В статье рассмотрены теоретические и прикладные аспекты проблемы экстраполяции токсикологических данных с животных на человека. Работа построена на анализе обширных литературных данных.

Ключевые слова: токсичность, человек, животные, экстраполяция.

The article considers the theoretical and applied aspects of the extrapolation of toxicological data from animals to humans. It is based on the analysis of extensive data available in the literature.

Key words: toxicity, human, animals, extrapolation.

Введение

На сегодняшний день, по данным «Chemical Abstracts», общее число известных химических соединений перевалило уже за 20 млн. Во всех лабораториях нашей планеты ежедневно синтезируется 200–250 новых химических соединений. Количество же теоретически возможных небольших (мономерных) органических молекул, согласно «Chemical Information Systems», достигает астрономической величины — 10^{68} ! [23]. Из общего числа известных химических веществ и соединений около 60 тыс. находят широкое применение в деятельности человека, в том числе более 500 из них относят к группе опасных химических веществ (ОХВ). Большую часть потока товаров составляет продукция химической, горнодобывающей и перерабатывающей промышленности, которые производятся из большого количества разнообразных химических веществ. Они могут быть и малотоксичными и сильными ядами. Хотя, как считал ещё Парацельс (1493–1541 гг.), «Все вещества отравляющие: нет ни одной, которая не была бы отравляющей. Лишь правильная доза различает яд или снадобья».

Современная токсикология полностью подтверждает сказанное средневековым эскулапом. Для примера приведём данные о некоторых веществах, летальная доза (DL_{50}), которая вызывает смерть в 50 % случаев: поваренная соль — 4 г/кг; калийная селитра — 3,5 г/кг; морфий — 0,9 г/кг; фенobarбитал — 0,115 г/кг; ДДТ — 0,113 г/кг; мышьяк — 0,014 г/кг; никотин — 0,001 г/кг; диоксин — 0,000001 г/кг; ботулинический токсин — 0,000000001 г/кг.

Для современного человека стало привычно жить в обстановке токсикологической напряженности, обусловленной экологическими и технологическими катастрофами, профессиональными вредностями, несчастными случаями в быту, развитием различных заболеваний химической этиологии по суицидальным и криминальным причинам.

В последние годы в ряду ведущих неинфекционных заболеваний острые отравления химической этиологии постоянно являются важным фактором напряженной демографической ситуации в России за счет вызываемой ими высокой заболеваемости и преждевременной смертности мужского и женского населения в трудоспособном возрасте [12].

Практически у всех химических веществ есть свойство токсичности. Свойство токсичности можно признать по И. Канту имманентным, т.е. внутренне присущим всем химическим веществам [19]. Прогноз и количественная оценка повреждающего и летального действия химических веществ на организм человека составляют ключевое звено в планировании и осуществлении мероприятий медицинской службы при ликвидации последствий крупномасштабных химических катастроф. Проблема прогнозирования такого влияния традиционно занимает приоритетное положение в перечне задач, решаемых токсикологией. Можно указать по меньшей мере три направления, по которым развивались исследования в этой области: прогнозирование токсических свойств химических веществ с учетом их физико-химических характеристик, поиск ускоренных методов прогнозирования на основе биологического моделирования, обоснование гигиенических стандартов на базе оценки пороговых воздействий, устанавливаемых в наблюдениях на добровольцах.

Выдающийся вклад в формирование и развитие указанных направлений сделан отечественными токсикологами: Н.В. Лазаревым и его учениками, А.А. Голубевым, С.Д. Заугольниковым, С.Н. Голиковым и рядом других ученых. В результате проведенных работ был решен широкий круг задач по гигиеническому нормированию вредных химических веществ. Все эти исследования имели выраженную профилактическую направленность и практически не касались вопросов прогнозирования и вероятностной оценки повреждающего действия ксенобиотиков в условиях, когда нерегулируемый выброс химических веществ создает опасность для жизни, здоровья и работоспособности людей [13].

Одно из важнейших теоретических направлений современной экологии и управления природопользованием — нормирование антропогенных нагрузок на окружающую среду. Очевидно, что разнообразие последствия хозяйственной деятельности человека для окружающей среды должны быть ограничены таким образом, чтобы природные и природно-техногенные системы могли справляться с этими воздействиями [14, 20].

На протяжении многих десятилетий развития токсикологии, фармакологии и гигиенического нормирования веществ в окружающей среде ученые постоянно сталкивались с необходимостью внести определенность, упорядоченность и логическую обоснованность в выбор методов экстраполяции результатов, полученных в экспериментах на биологических моделях. Проблема, однако, оказалась настолько сложной, многоаспектной и не поддающейся однозначному толкованию, что и по сей день не представляет собой законченной научной системы, несмотря на издание целого ряда токсикологических и фармакологических монографий отечественных и зарубежных авторов, а также многочисленные публикации в периодических изданиях [8].

В связи с изложенным цель данного исследования заключалась в анализе различных подходов к экстраполяции токсикологических данных с животных на человека.

Материалы и методы

В работе были использованы данные литературы [1, 2, 6, 8, 9, 15, 25]. Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием табличного процессора Excel [10]. К настоящему времени сформировалось несколько подходов к предсказанию токсичности химических соединений для человека (опыты на добровольцах, эксперименты на животных, альтернативные биологические модели).

Опыты на добровольцах. Основная цель медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта состоит в том, чтобы понять причины, механизмы развития и исходы заболеваний и совершенствовать профилактические, диагностические и терапевтические вмешательства (методы, процедуры и лечение). Даже лучшие на сегодняшний день вмешательства должны постоянно подвергаться оценке на предмет их безопасности, эффективности, адекватности, доступности и качества.

Под испытанием новых лекарственных препаратов с участием здоровых добровольцев понимается проведение научного эксперимента, представляющего определенный риск для здоровья испытуемого, с целью изучения степени безопасности фармакологических средств, установления переносимости человеком доз и определения основных параметров фармакокинетики. Биомедицинские исследования с участием здоровых добровольцев базируются на научных фактах и результатах экспериментов на животных и могут быть начаты только после рассмотрения Токсикологической комиссией Фармакологического государственного комитета Минздрава Российской Федерации и разрешения Президиума Фармакомитета Минздрава Российской Федерации.

Для иллюстрации отметим, что опыты на добровольцах (врачах одного из московских медицинских институтов) показали, что человек в 5 раз чувствительнее морских свинок и кроликов и в 25 раз чувствительнее крыс к токсическому действию соединений серебра. Наибольшая часть локальных исследований остается за дженериками (почти 50 % среди таких исследований иностранных препаратов и почти 40 % — среди отечественных). Дженерики по своей сути являются полными аналогами существующих сертифицированных лекарств, но они более доступны, чем высокоэффективные антибиотики, обезболивающие препараты или же препараты для восстановления потенции. Необходимость таких препаратов подтверждается высоким на них спросом. Для потребителей появление дженериков предполагает возможность приобрести препараты с нужными качествами и эффектами, но при этом по более низкой цене. Это равноценные по лечебному действию препараты, имеющие в составе одно и то же действующее вещество, но отличающиеся от запатентованного препарата ценой и наименованием.

Еще пример. В 1900 г. не было известно ни одно животное, восприимчивое к желтой малярии, и это заставило проводить работу с добровольцами, которая доказала, что эту болезнь переносят комары. Наблюдения привели к тому, что в Гаване улучшились санитарные и карантинные меры и некогда распространенная желтая малярия была ликвидирована.

Опыты на животных. Животных использовали на протяжении всей истории науки. В 1880 г. Луи Пастер доказал микробную природу некоторых болезней, искусственно вызвав сибирскую язву у овцы. В 1890 г. И.П. Павлов использовал собак для

изучения условных рефлексов. Инсулин впервые выделили из собак в 1922 г., что произвело революцию в лечении сахарного диабета. 3 ноября 1957 г. собака Лайка первая из многих других животных побывала на орбите Земли. В 1970-х гг. с использованием броненосцев были разработаны антибиотики и вакцины против лепры (проказы). В 1974 г. Рудольф Яниш создал первое генетически модифицированное млекопитающее, интегрировав ДНК из вируса SV_{40} в геном мыши. Еще один прорыв в генетике был сделан 1996 г., когда родилась овечка Долли (первое клонированное из соматической клетки млекопитающего).

В XX в. стали обязательны тесты на токсичность лекарств. В XIX в. контроль за лекарствами был менее строгим. Например, в США лекарство могло быть запрещено только после того, как нанесло вред людям. Однако после трагедии «Эликсира сульфаниламида» в 1937 г., когда этот препарат убил более 100 человек, конгресс США потребовал обязательного тестирования лекарств на животных. Другие страны выпустили схожие законы. В 1960-х гг. после талидомидовой трагедии стало обязательным тестирование лекарств на беременных животных.

Токсикологические опыты (опыты на безопасность) проводятся фармацевтическими компаниями, тестирующими медикаменты, или контрактными заведениями по опытам на животных. Проведение экспериментов на лабораторных животных составляет обязательную и большую по объему часть исследований, которые необходимы:

- 1) для построения научных схем дозирования лекарственных веществ в медицине;
- 2) при использовании данных для сохранения экологического равновесия животного мира;
- 3) в познании эволюции видов;
- 4) для направленного поиска новых лекарственных веществ с заданными свойствами [17].

Для уменьшения степени риска при экстраполяции доз ксенобиотика на человека используются различные подходы и методы. Их можно условно разделить на две группы: методы прямого переноса (эмпирические) и расчетные (биометрические).

В основе одного из наиболее распространенных методов прямого переноса доз чужеродных соединений с экспериментальных животных на человека лежит эмпирическое правило, согласно которому доза вещества, установленная в эксперименте на лабораторных животных, должна быть для человека уменьшена в 8–10 раз. В гигиенической практике величина коэффициентов запаса, показывающих, во сколько раз должна быть уменьшена доза вещества при переносе данных на человека, устанавливается в зависимости от характера действия веществ. Так, в СССР эта величина для веществ раздражающего действия равна 2, для пестицидов — 50, а для некоторых пищевых добавок — до 500. В США эти коэффициенты колеблются от 0,2 до 10. Следовательно, коэффициенты экстраполяции в исследованиях по гигиеническому нормированию варьируют от 0,2 до 500, т.е. максимальные отличия достигают 2500 раз.

Некоторые исследователи полагают, что по степени реагирования на острые воздействия веществ человек находится на одном уровне с наименее резистентными к данному веществу лабораторными животными и на основании этого считают возможным переносить на человека наименьшую дозу, которая будет установлена по результатам опытов на 3–4 видах лабораторных животных. Однако и при переносе

доз на человека с наименее резистентного вида лабораторных животных не исключены серьезные ошибки в сторону как завышения, так и занижения их. Например, при прямом переносе смертельной дозы димедрола, к токсическому действию которого наименее резистентна морская свинка ($DL_{50} = 284$ мг/кг), смертельная доза для человека составит 250–300 мг/кг. В то же время случаи отравления людей с летальным исходом наблюдались при приеме димедрола внутрь в дозе, в 20 раз меньшей (около 14 мг/кг). Завышение дозы в десятки раз при таком подходе к переносу отмечено и для многих других веществ.

Часто летальные дозы для человека значительно ниже, чем для животных. В 1938 г. пересчет токсических доз с животных на человека повлек за собой гибель около 100 человек при применении диэтиленгликоля [22].

Из-за больших видовых отличий между видами, то, что является относительно безопасным для крыс, вполне может быть чрезвычайно токсично для человека и наоборот (шоколад, безвредный для человека, токсичен для многих животных). Чем темнее шоколад (соответственно, тем выше содержание какао), тем опаснее он для животного, поскольку содержит большее количество теобромона. Примечательно, что наибольшее количество этого соединения содержится в какао-порошке и в кулинарном шоколаде и, следовательно, является наиболее токсичным для животных. Например, около 25 г кулинарного шоколада достаточно, чтобы вызвать отравление собаки весом 20 кг.

Когда тестируется яд ядовитых существ, например, змей, результаты DL_{50} могут ввести в заблуждение из-за физиологических различий между мышами, крысами и людьми. Многие ядовитые змеи приспособлены к мышам и их яд может быть адаптирован специально для истребления мышей, тогда как мангусты могут быть исключительно устойчивы к заражению.

Токсикологический эксперимент на животных проводится с целью разработать рекомендации для профилактики и лечения отравлений у человека. Однако существуют определенные сложности в переносе данных опыта с животных на человека, так как теоретическая база сравнительной токсикологии еще недостаточна. В этом отношении привлекает своей простотой и обоснованностью расчетный метод экстраполяции доз ксенобиотиков с одного вида животных на другой, предложенный Ю.Р. Рыболовлевым и Р.С. Рыболовлевым [16]. Они установили, что коэффициент видовой устойчивости R к яду находится в зависимости от основного объема Q , работы сердца V и массы мозга K_c . В общем, виде это зависимость выражается формулой:

$$R = (QV/K_c)^{0,5}. \quad (1)$$

Наиболее часто привлекаемые для токсикологического эксперимента животные имеют следующий коэффициент R : лабораторная крыса — 3,62; мышь — 3,2; морская свинка — 2,63; кролик — 2,2; кошка — 1,47; собака — 1,44. Видовая устойчивость человека по сравнению с кошкой и собакой примерно в 2,5 раза ниже: R человека = 0,57.

Проведение регрессионного анализа связи токсичности с коэффициентами видовой устойчивости позволило авторам построить следующее уравнение:

$$DL_{50\text{человек}} = R_{\text{человек}} DL_{50\text{животное}} / R_{\text{животное}}. \quad (2)$$

Американское агентство по защите окружающей среды рекомендует для переноса токсикометрических данных с крыс на человека использовать следующее уравнение:

$$\text{Доза}_{\text{человек}} = \text{доза}_{\text{крыса}} \left(\frac{M_{\text{человек}}}{M_{\text{крыса}}} \right)^{0,667}. \quad (3)$$

Модификация этого метода предполагает использование не только массы тела (M), но и массы внутренних органов, органов-мишеней, различных физиологических показателей, закономерно изменяющихся при переходе от более мелких к более крупным животным. В данной работе использована удельная интенсивность метаболизма, рассчитанная по следующей формуле [26]:

$$P^* = 70 \cdot M^{-0,25}, \quad (4)$$

где P^* — удельная интенсивность метаболизма, $\text{ккал} \cdot \text{сут}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$; M — масса тела, кг.

В работе [18] приведены данные о средних смертельных дозах различных веществ для лабораторных животных (мышей, крыс, морских свинок, кроликов) и человека. На основе этих данных автором статьи было выявлено статистически значимое соотношение между величинами DL_{50} для крыс и человека (рис. 1):

$$DL_{50 \text{ человек}} = 2,4 + 0,3 \cdot DL_{50 \text{ крыса}}, \quad (5)$$

со следующей регрессионной статистикой: $N = 30$ (количество химических соединений); $r = 0,89$ (коэффициент корреляции — теснота связи между переменными); $r^2 = 0,80$ (коэффициент детерминации — объяснимая доля разброса); $\sigma_{y(x)} = 552$ (стандартная ошибка); $F_p = 112,4$ (расчетное значение критерия Фишера); $F_T = 4,18$ (табличное значение критерия Фишера для уровня значимости 95 %).

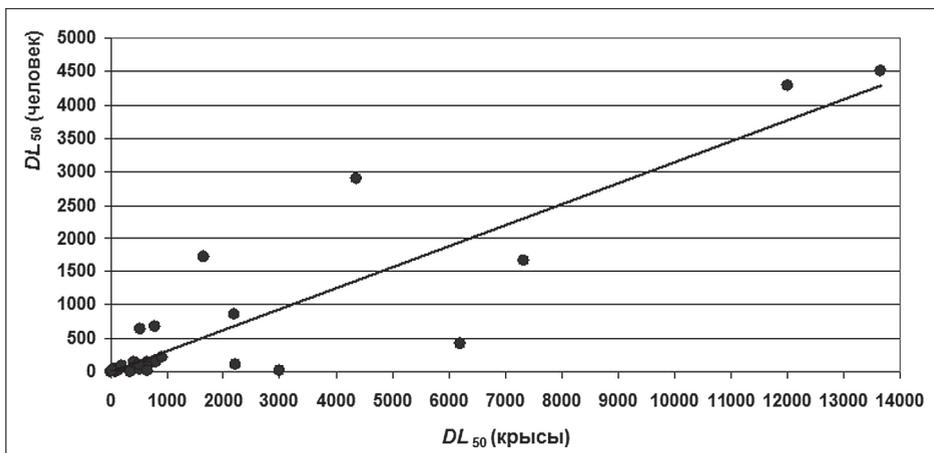


Рис. 1. Соотношение между средними летальными дозами химических веществ для человека и крыс

Как следует из приведенных статистических характеристик, уравнение (5) адекватно ($F_p > F_T$) и может быть использовано для ориентировочного прогнозирования величин средних летальных доз для человека для других химических соединений, так как $F_p > 4F_T$ [5].

Особо отметим, что медико-биологические исследования приобрели гигантские масштабы. Для научных целей, тестирования и обучения в мире ежегодно используется примерно десять миллионов позвоночных животных. В соответствии с данными ЕС 2005 г., ежегодно в Европе в таких опытах используется примерно миллион животных. Каждое вещество испытывают на 5 000 животных, а пестициды - на 12 000. Опыты проводятся без анестезии, так как взаимодействие препаратов может повлиять на обезвреживание животными веществ, следовательно — на результаты. По данным «Британского союза за отмену вивисекции» (BUAV) и Nuffield Council on Bioethics по всему миру ежегодно используется до 100 млн лабораторных животных (из которых около 12 млн в Евросоюзе). В США каждый год используют 20 млн мышей и крыс, а также морских свинок, хомяков, песчанок.

Альтернативные биологические модели. Все громче звучат призывы замены лабораторных животных альтернативными моделями, вплоть до переживающих клеток, одноклеточных организмов, биохимических, квантово-механических конструкций. С 1959 г., после выхода в свет книги У. Рассела и Р. Берча «The Principles of Humane Experimental Technique» в мир науки вошла концепция гуманного использования животных в экспериментах, или более кратко «Концепция 3R» [15].

Результаты и их обсуждение

Для иллюстрации перспектив экстраполяции параметров токсикометрии с животных на человека были рассмотрены два химических соединения: этиловый спирт и VX (боевое отравляющее вещество) [22]. При расчетах токсичности этанола для человека по методу Американского агентства по защите окружающей среды в качестве параметров были использованы интенсивности метаболизма для крыс (0,75 кал/г·ч) и человека (0,25 кал/г·ч) [15]. Для крыс при внутрижелудочном введении $DL_{50} = 9\,000$ мг/кг [4]. Результаты расчетов приведены в табл. 1. По данным литературы средняя летальная доза этилового спирта для человека при поступлении в желудок варьирует в интервале 4 000–8 000 мг/кг [11].

Таблица 1

Экстраполяция средних смертельных доз этилового спирта с крыс на человека при поступлении в желудок

Подход (авторы, организация, метод)	Прогнозируемая величина DL_{50} для человека, мг/кг
Ю.Р. Рыболовлев и Р.С. Рыболовлев (формула 2)	1417
Американское агентство по защите окружающей среды (формула 3)	3388
Регрессионный анализ (формула 5)	2702

Как следует из приведенных данных, прогнозируемая величина DL_{50} этилового спирта при поступлении в желудок человека (3 388 мг/кг), рассчитанная по формуле (3), в наибольшей степени близка к данным литературного источника (4 000–8 000 мг/кг). Результаты прогнозов по формулам (2) и (5) также следует рассматривать как вполне удовлетворительные. Известно, что при установлении смертельных эффектов одних и тех же токсических веществ на одном и том же виде животных, одного пола, возраста, находящихся в одинаковых условиях, конечные результаты могут отличаться от опыта к опыту, как минимум, в 2–3 раза [21].

По формуле (3) были рассчитаны величины DL_{50} для человека при поступлении VX через кожные покровы (табл. 2). В качестве параметров были использованы величины удельных интенсивностей метаболизма. По данным [1], средние летальные дозы VX для человека при накожной аппликации 0,04–0,10 мг/кг. Как следует из приведенных данных, прогнозируемые величины DL_{50} для человека при накожной аппликации VX достаточно хорошо соответствуют вышеприведенному интервалу (0,04–0,10 мг/кг). Исключение составляет прогноз при использовании в качестве тест-объекта мышей.

Таблица 2

Прогнозирование средних смертельных доз VX для человека при поступлении через кожу

Биообъект	DL_{50} , мг/кг	Удельная интенсивность метаболизма, ккал/сут · кг	Прогнозируемая величина DL_{50} для человека, мг/кг
Мыши	0,046	148,0	0,01
Крысы	0,10	94,6	0,04
Морские свинки	0,20	66,2	0,10
Кролики	0,12	48,1	0,07
Собаки	0,054	43,0	0,04

Среди элементов таблицы Д.И. Менделеева выделяют 21 биофил, т.е. такие элементы, которые обязательно входят в состав любого живого организма. Это, прежде всего, кислород, водород, углерод и сера — «великолепная пятерка», из которой формируются белковые молекулы. Далее следуют весьма широко распространенные фосфор, хлор, магний, калий, натрий и железо. Остальные десять элементов принадлежат к микроэлементам: йод, бор, цезий, ванадий, марганец, цинк, молибден, кобальт и селен. При определенных концентрациях важную роль играют те элементы, которые отличаются высокой токсичностью. Например, кадмий регулирует содержание сахара в крови. Острота зрения зависит от степени присутствия селена. Ртуть обнаружена в молекуле ДНК. Возможно, она участвует в передаче наследственной информации. Организму человека необходим и мышьяк, известный с глубокой древности как сильнейший яд. Мышьяк принимает участие в нуклеиновом обмене, т.е. имеет прямое отношение к синтезу белка и необходим для синтеза гемоглобина, хотя и не входит в его состав.

В организме человека и животных обнаружен 81 элемент таблицы Д.И. Менделеева. Финский химик Лаури Суоранта вывел эмпирическую формулу человека. Если рассматривать тело человека как химическое соединение элементов, его формула имеет вид $H_{15750}N_{310}O_{6900}C_{2250}Ca_{63}P_{48}K_{15}S_{15}Na_{10}Cl_6Mg_3Fe_3$.

Для выражения токсичности химического элемента А.А. Кистом была предложена относительная величина — относительная летальная токсичность (ОЛТ), численно равная отношению концентрации элемента в нормальном организме к концентрации этого же элемента при условии равномерного распределения всей дозы, поступившей в организм человека [7]. При этом механизм токсического действия не учитывается. Принимая вес среднего человека, равным 70 кг, вышеуказанные концентрации были пересчитаны на массу всего тела человека. В этом случае относительная летальная токсичность рассчитывается следующим образом:

$$\text{ОЛТ} = Q_{\text{норм}} / Q_{\text{лет}}, \quad (6)$$

где $Q_{\text{норм}}$ — количество химического элемента в нормальном организме, г; $Q_{\text{лет}}$ — количество химического элемента, вызывающее летальный исход, г.

Используя данные литературы, было выявлено следующее количественное соотношение между ОЛТ и содержанием химического элемента в норме в организме человека (см. также рис. 2):

$$\begin{aligned} \lg(\text{ОЛТ}) &= 2,30 + 1,15 \cdot \lg Q_{\text{норм}}, \\ n &= 17; r = 0,98; r^2 = 0,97; \sigma_{Y(X)} = 0,41; F_P = 427,5; F_T = 4,49, \end{aligned} \quad (7)$$

где n — количество значений функции отклика (ОЛТ); r — коэффициент корреляции, характеризующий тесноту связи между переменными; r^2 — коэффициент детерминации (объяснимая доля разброса); $\sigma_{Y(X)}$ — стандартная ошибка; F_P и F_T — расчетное и табличное значения (для $\alpha = 5\%$) критерия Фишера.

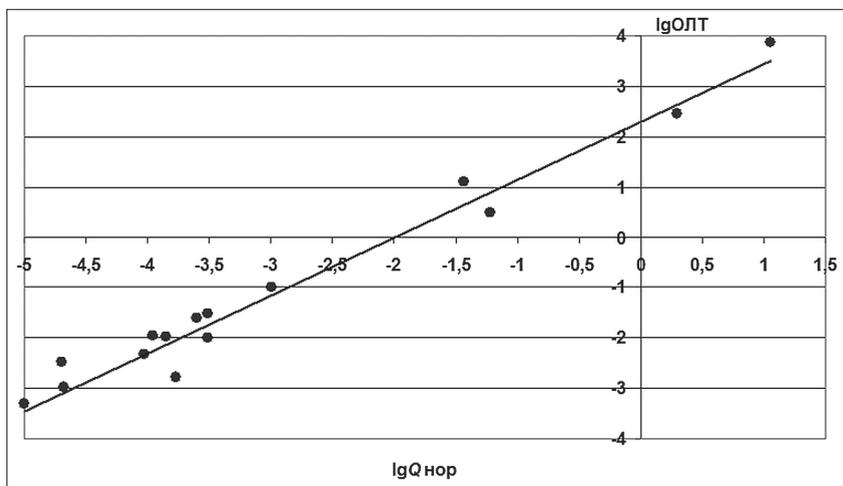


Рис. 2. Соотношение между логарифмами относительной летальной токсичности химических элементов для человека и логарифмами содержания их в норме

Как следует из приведенных статистических показателей, математическая модель (7) адекватна ($F_p > F_T$) и, кроме того, может быть использована для предсказания величин ОЛТ для других химических элементов, так как $F_p > 4F_T$.

Аналогично вышеописанному были выявлены количественные соотношения между величинами ОЛТ и содержанием химических элементов в печени, сердце, волосах, крови, поджелудочной железе, легких, почках, желчном пузыре, надпочечниках, селезенке и коже человека. Кроме того, впервые установлены количественные соотношения между токсичностью химических элементов для человека и их содержанием в теле условного человека (его органах и тканях), а также между токсичностью химических элементов для человека и их содержанием в живом веществе Земли, литосфере и Мировом океане (рис. 3) [24].

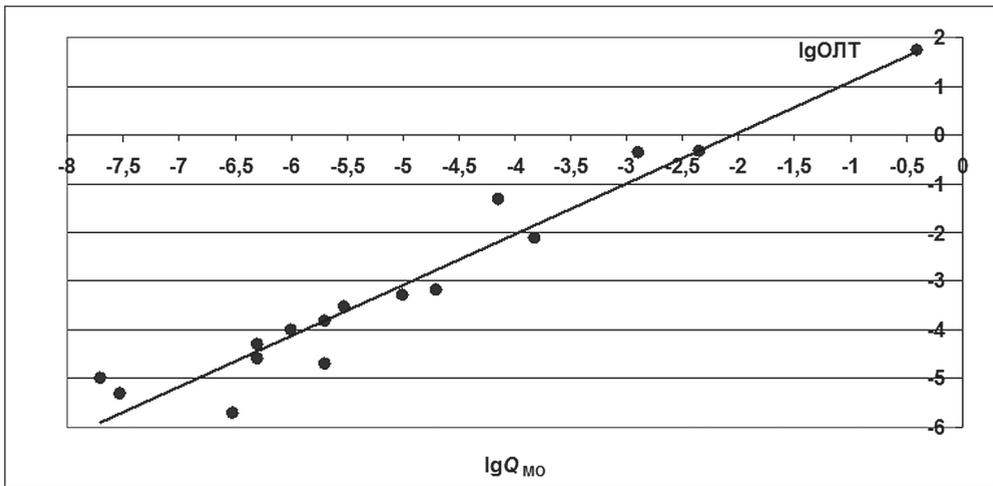


Рис. 3. Соотношение между логарифмами относительной летальной токсичности химических элементов для человека и логарифмами содержания их в Мировом океане

Прямая регрессии, приведенная на рис. 3, описывается следующим соотношением:

$$\lg(\text{ОЛТ}) = 2,30 + 1,15 \cdot \lg Q_{\text{мо}},$$

$$n = 16; r = 0,97; r^2 = 0,94; \sigma_{Y(X)} = 0,55; F_p = 204; F_T = 4,54. \quad (8)$$

Резюмируя изложенное, приходим к следующим выводам:

1. Химические элементы, содержащиеся в организме человека, его органах и тканях в больших количествах, по относительной летальной токсичности более ядовиты, чем химические элементы, содержащиеся в меньших количествах.
2. Выявленные уравнения регрессии могут быть использованы для предсказания относительной летальной токсичности химических элементов для человека в отношении тех элементов, для которых такие данные отсутствуют.

Литература

1. Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. — М.: «Прогресс», 1994. — 175 с.
2. Бова А.А., Горохов С.С. Военная токсикология и токсикология экстремальных ситуаций. — Мн.: БГМУ, 2005. — 662 с.
3. Военная токсикология, радиология и медицинская защита. Под ред. Н.В. Саватеева. — Л.: ВМА им. С.М. Кирова, 1978. — 305 с.
4. Бандман А.Л., Войтенко Г.А., Волкова Н.В. и др. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородосодержащие органические соединения. Под ред. В.А. Филова и др. — СПб.: «Химия», 1994. — 688 с.
5. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. — М.: «Финансы и статистика», 1986. — 366 с.
6. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. — М.: ВПК, 2005. — 608 с.
7. Кист А.А. Феноменология биогеохимии и бионеорганической химии. — Ташкент: ФАН, 1987. — 236 с.
8. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. — М.: Медицина, 2009. — 208 с.
9. Куценко С.А. Основы токсикологии. — СПб.: «Фолиант», 2004. — 720 с.
10. Макарова Н.В., Трофимец В.Я. Статистика в Excel. — М.: «Финансы и статистика», 2002. — 368 с.
11. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты: Серия «Токсикология для врачей». — СПб.: «Фолиант», 2004. — 112 с.
12. Медицинская токсикология: национальное руководство. Под ред. Е.А. Лужникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.
13. Невмержицкий Н.С., Софронов Г.А., Тиунов Л.А. Прогнозирование токсического действия химических веществ. // Военно-медицинский журнал, 1991, № 9, с. 42–45.
14. Редина М.М., Хаустов А.П. Нормирование и снижение загрязнений окружающей среды. — М.: «Юрайт», 2014. — 431 с.
15. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. — М.: «Профиль», 2010. — 358 с.
16. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. // Доклады Академии Наук СССР, 1979, т. 247, № 6, с. 1513–1516.
17. Рыболовлев Ю.Р. Прогнозирование действия ксенобиотиков на человека. // Фармакология и токсикология, 1984, № 1, с. 110–114.
18. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. — М.: Медицина, 1975. — 328 с.
19. Софронов Г.А., Александров М.В., Головки А.И. и др. Экстремальная токсикология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. — 256 с.
20. Тимофеева Л.А., Фрумин Г.Т. Проблемы нормирования качества поверхностных вод. // Учёные записки РГГМУ, 2015, № 38, с. 215–229.
21. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Под общ. ред. А.А. Каспарова, И.В. Саноцкого. — М.: Центр Международных Проектов ГКНТ, 1986. — 428 с.
22. Франке З. Химия отравляющих веществ. Т.1. Перевод с нем. — М.: «Химия», 1973. — 440 с.
23. Фрумин Г.Т. Экологическая токсикология (экотоксикология). — СПб.: РГГМУ, 2013. — 180 с.
24. Фрумин Г.Т. Токсичность химических элементов для человека. // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии. Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 4–6 июня 2015 г. Составитель А.Н. Гребенюк. — СПб.: «Фолиант», 2015, с. 43.
25. Швайкова М.Д. Судебная химия — М.: Медгиз, 1959. — 393 с.
26. Шмидт-Нильсен К. Размеры животных: почему они так важны? Пер. с англ. — М.: «Мир», 1987. — 259 с.