

УДК 54.02 : 615.9

О РОЛИ БИОПРОФИЛАКТИКИ В СИСТЕМЕ МЕР УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ И ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ РИСКАМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Б.А. Кацнельсон¹, Л.И. Привалова¹,
В.Б. Гурвич¹, С.В. Кузьмин^{1,2},
Е.П. Киреева¹, И.А. Минигалиева¹,
М.П. Сутункова¹, Н.В. Логинова¹,
О.Л. Малых², С.В. Ярушин¹,
Ю.И. Солобоева¹

¹ФБУН «Медицинский научный центр
профилактики и охраны здоровья рабочих
промпредприятий», 620014,

г. Екатеринбург, Российская Федерация

²Управление Роспотребнадзора
по Свердловской области, 620078,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Химическое загрязнение среды обитания может быть стойким и даже практически неустрашимым, а для некоторых химических веществ надёжно безопасные низкие уровни экспозиции на рабочем месте технически недостижимы или предположительно не существуют. Как дополнение к снижению вредных экспозиций на столько, на сколько оно возможно, «биологическая профилактика» нацелена на усиление защитных механизмов организма. В течение свыше 30 лет в экспериментах, моделирующих изолированное или комбинированное воздействие кремнезёма, асбеста, монацита, свинца, хрома, мышьяка, марганца, никеля, ванадия, наносеребра, наномеди, формальдегида, фенола, нафталина, бензо(а)пирена мы испытывали так называемые «биопрофилактические комплексы» (БПК), состоящие из безопасных веществ с теоретически ожидаемым благоприятным влиянием на токсикокинетику и/или токсикодинамику ядов. БПК, испытанные в течение этого периода, оказались способными ослаблять системную токсичность, цитотоксичность, фиброгенность и мутагенность вышеперечисленных химических веществ. Большая часть этих БПК была затем испытана в контролируемых курсах на численно ограниченных группах добровольцев. После подтверждения эффективности и безопасности биопрофилактического комплекса он был рекомендован для практического использования, прежде всего, наиболее уязвимыми группами населения (дети, беременные женщины) и рабочими наиболее вредных производств.

Ключевые слова: химическое вещество, токсичность, биологическая профилактика.

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), д.м.н., профессор, заведующий отделом Токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, bkaznelson@etel.ru

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), д.м.н., профессор, заведующая лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП; 620014, г.Екатеринбург, privaloval@yandex.com

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), д.м.н., директор ФБУН ЕМНЦПОЗРПП; 620014, г.Екатеринбург, gurvich@ymrc.ru

Кузьмин Сергей Владимирович (Kuzmin Sergey Vladimirovich), д.м.н., профессор, руководитель управления Роспотребнадзора по Свердловской области; 620078, г.Екатеринбург, kuzmin_sv@66.rosпотребнадzor.ru

Киреева Екатерина Петровна (Kireyeva Ekaterina Petrovna), к.м.н., ст. научный сотрудник лаборатории научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, katerinakir@yandex.ru

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), к.б.н., заведующая лабораторией промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, ilzira-minigalieva@yandex.ru

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), к.м.н., заведующая лабораторией токсикологии окружающей среды ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, marinasutunkova@yandex.ru

Логинова Надежда Владимировна (Loginova Nadezhda Vladimirovna), научный сотрудник лаборатории научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, tushkann@yandex.ru

Малых Ольга Леонидовна (Malykh Olga Leonidovna), к.м.н., начальник отдела социггмониторинга управления Роспотребнадзора по Свердловской области; 620078, г.Екатеринбург, **Ярушин Сергей Владимирович (Yarushin Sergey Vladimirovich)**, заведующий лабораторией социггмониторинга и управления рисками ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, sergeyuy@ymrc.ru

Солобоева Юлия Ивановна (Soloboyeva Julia Ivanovna), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории социггмониторинга и управления рисками ФБУН ЕМНЦПОЗРПП, 620014, г.Екатеринбург, soloboyeva@ymrc.ru

Введение. Место профилактической токсикологии в системе оценки профессиональных и экологически обусловленных химических рисков для здоровья населения определяется её важной ролью в получении качественной и количественной информации на этапах идентификации опасности и оценки зависимости «экспозиция – ответ», как это видно из схематического представления названной системы на рисунке 1. Вместе с тем, тесно связанные с ней принципы разработки сценариев управления рисками во многом опираются на нормативы допустимой экспозиции (в России – ПДК и ОБУВ), обеспе-

чение которой служит непосредственной задачей этого управления. При безусловном признании большей надёжности эпидемиологического обоснования таких нормативов, оно в подавляющем большинстве случаев является экспериментально-токсикологическим.

Однако мы убеждены в том, что управление рисками должно быть нацелено не только на источники и пути вредной экспозиции, но и на её объект – человека. Реальное состояние технологии и экономики слишком часто делает недостижимым стабильное снижение этой экспозиции до уровней, надёжно безвредных для всех тех,

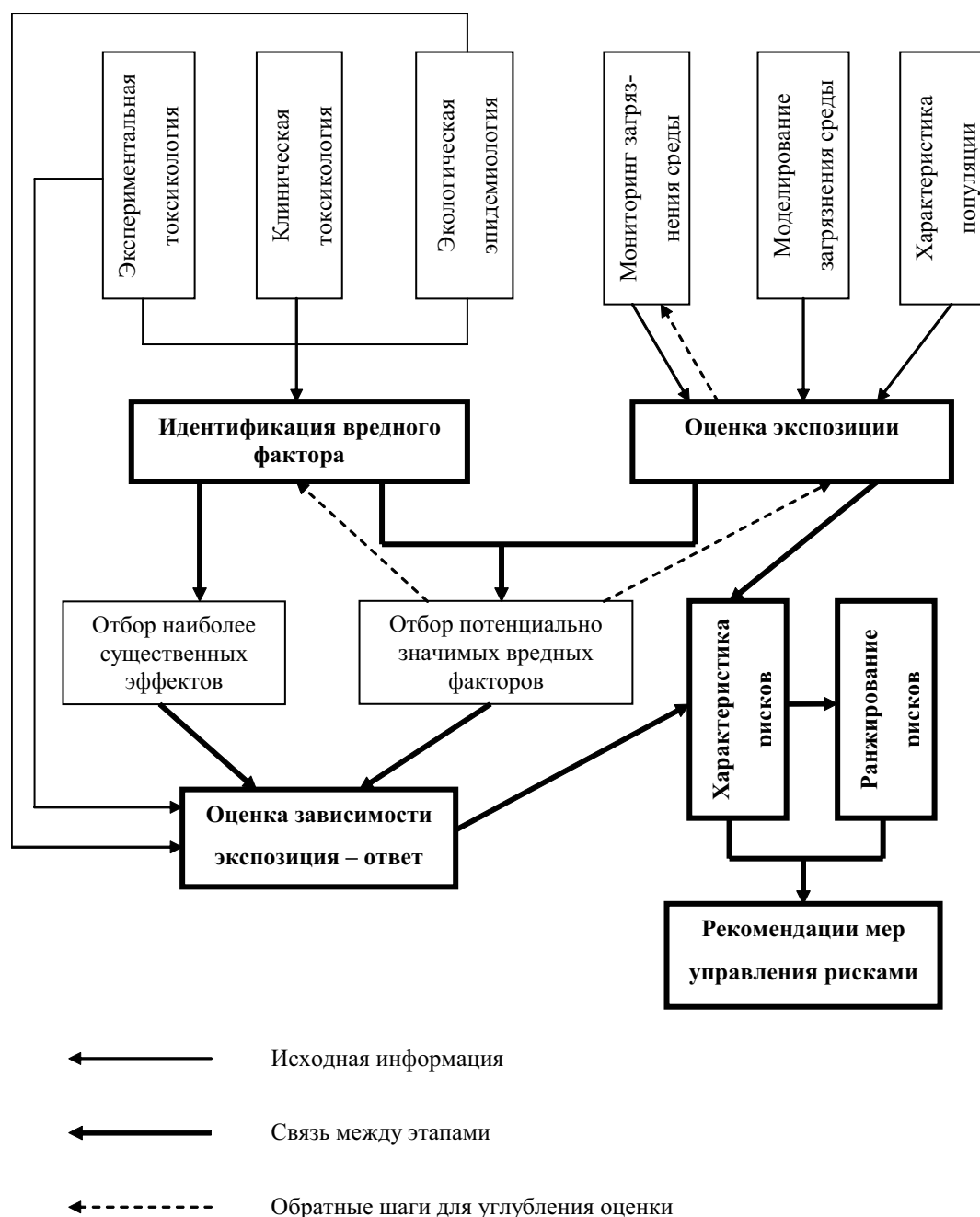


Рис. 1. Концептуальная модель оценки риска [1,2].

кто ей подвергается, особенно если учесть, что она может быть связана со стойким загрязнением среды обитания (СОЗ, металлы), а также то, что некоторые экспозиции (например, к металлосодержащим наночастицам), вероятно все-го, безвредны только при очень низких уровнях, а для некоторых (в особенности, для канцерогенных) сама возможность безвредного уровня ставится под сомнение. Поэтому медико-биологические науки, к которым, безусловно, должны быть причислены те, которые имеют отношение к оценке и управлению рисками (гигиена, экологическая эпидемиология и профилактическая токсикология) не могут устраниваться от поиска способов повышения устойчивости организма к вредным воздействиям.

Мы обозначаем этот подход к управлению рисками термином «биологическая профилактика» (БП), тем самым подчёркивая, что он направлен не на ослабление токсической экспозиции, а на повышение устойчивости и/или снижение чувствительности организма к ней, то есть на биологические предпосылки к развитию защитных или патологических реакций на неё. Однако эта цель может быть достигнута принципиально разными способами. Один из них, возможный только по отношению к профессиональным контингентам, состоит в ограничении возможности их формирования из лиц, особо восприимчивых к действию конкретных вредных факторов. Не затрагивая здесь моральных и правовых аспектов такой «коллективной БП» (которые рассматривались нами ранее [3]), укажем лишь, что в принципе она возможна на базе поиска различных генетических, физиологических и биохимических маркёров восприимчивости. В частности, наши многолетние исследования [4-8] показали, что с помощью таких маркёров удаётся прогнозировать повышенную восприимчивость человека к развитию силикоза. Второй подход, который мы называем индивидуальной БП, подразумевает либо (а) периодическое воздействие на организм агентами, которые, будучи сами доказано безвредными в используемых дозировках, повышает его резистентность даже к постоянному действию вредной экспозиции («активная БП»), либо (б) ограничение (а по возможности, исключение) действия на организм тех фоновых факторов, которые, независимо от того, вредны ли они сами по себе, указанную резистентность снижают (условный термин – «пассивная БП»). Данная статья обобщает только наши исследования в области активной индивидуальной БП.

Работая в этом направлении на протяжении свыше 30 лет, коллектив, руководимый первым автором статьи, исследовал эффективность такой БП при воздействии диоксида кремния,

асбеста, монацитового концентрата с примесью тория, фторидов, фенола, формальдегида, нафталина, бензо(а)пирена, солей или оксидов свинца, хрома, мышьяка, марганца, никеля, ванадия, а также наносеребра, нанооксидов меди, никеля и марганца, действующих изолированно или в различных комбинациях [9-19]. Испытывавшиеся в этих экспериментах биопротекторы включали в себя некоторые аминокислоты (глутамат, глицин, метионин, цистеин) растительные адаптогены, отдельные витамины или поливитаминные препараты, добавки кальция и некоторых биомикроэлементов (йод, железо, медь, селен), препараты рыбьего жира с высоким содержанием НЭЖК класса омега-3, а при металлоинтоксикациях – пектиновые энтеросорбенты. Многие из этих биопротекторов после тщательной экспериментальной оценки испытывались нами в контролируемых БП-курсах на специально подбираемых группах населения, а в случае подтверждения их эффективности и безвредности передавались для осуществления широкой БП.

Накопленный опыт позволил сформулировать определённые теоретические принципы как основу продолжающегося поиска конкретных методов БП и оценки их эффективности.

Теоретические основы активной биологической профилактики и некоторые примеры её экспериментальной апробации.

Системный подход к разработке методов активной индивидуальной биопрофилактики в изложенном выше понимании и этого термина схематически представлен на рисунке 2. В общих чертах, он основан на использовании:

(а) воздействий, непосредственно нацеленных на повышение эффективности естественных механизмов детоксикации и/или элиминации ядов и их метаболитов и тем самым на снижение задержки вредного вещества в организме и особенно в органах-мишенях («токсикокинетические биопротекторы»);

(б) воздействий, непосредственно нацеленных на ослабление первичных механизмов токсичности (например, на свободно-радикальные процессы), на повышение функциональных резервов организма, на стимуляцию восстановительных и компенсаторных процессов на всех уровнях, на использование физиологических и токсикологических антагонизмов («токсикодинамические биопротекторы»).

Типичным примером токсикокинетических биопротекторов являются энтеросорбенты (в частности, широко использовавшиеся в наших экспериментах пектиновые пищевые добавки), которые тормозят как первичное всасывание токсичных металлов из кишечника (куда они попадают не только из внешней

среды через рот, но и в результате элиминации через глотку малорастворимых металлсодержащих частиц, отложившихся в дыхательных путях), так и реабсорбцию этих металлов, выведенных в кишечник с желчью.

Для органических ядов наиболее важные токсикокинетические защитные механизмы, эффективность которых мы стремимся повысить, связаны с метаболической биотрансформацией, приводящей либо к детоксикации вещества в результате окисления (вплоть до CO_2 и H_2O), либо к образованию хорошо растворимых парных соединений (конъюгат), которые могут быть выведены из организма почками и печенью. Для органических веществ, не имеющих нуклеофильных групп (например, для бензола и ПАУ) необходимой предпосылкой к конъюгации служит опять-таки окислительная фаза биотрансформации. Именно поэтому нам удалось с помощью комплекса аминокислот, служащих предшественниками восстановленного глутатиона получить благоприятный токсикокинетический эффект при субхронической интоксикации не только формальдегидом (в окислении которого GSH играет важную роль), но и нафталином.

Типичными токсикодинамическими биопротекторами являются некоторые аминокислоты (в особенности, глутаминовая), рас-

тительные адаптогены, витамины (в качестве антиоксидантов и в качестве предшественников ключевых ферментов, повреждаемых теми или иными ядами), а также биомикроэлементы, которые действуют и как антиоксиданты (в особенности, селен), и как антагонисты конкретных токсичных элементов (например, кальций, йод, медь, железо и, возможно, цинк – как антагонисты свинца; селен, кальций, медь – как антагонисты серебра; молибден, марганец, цинк и железо – как антагонисты меди).

Однако токсикокинетический и токсикодинамический эффекты биопротекторов нередко неразрывны и взаимообусловлены (как это и показано на рис. 1). Так, снижение дозы яда в органе-мишени, естественно, тормозит развитие патологического процесса. Детоксицирующая биотрансформация яда является альтернативой его взаимодействия с биомолекулами и клеточными мембранами, а её усиление ослабляет те первичные механизмы токсичности, которые с ним связаны. Таким образом, в обоих случаях токсикокинетический биопротектор даёт благоприятный токсикодинамический эффект). С другой стороны, повышение резистентности к токсическому повреждению клеток и органов, контролирующих процессы элиминации и/или биотрансформации яда (лёгочные макрофаги, печень, почки)

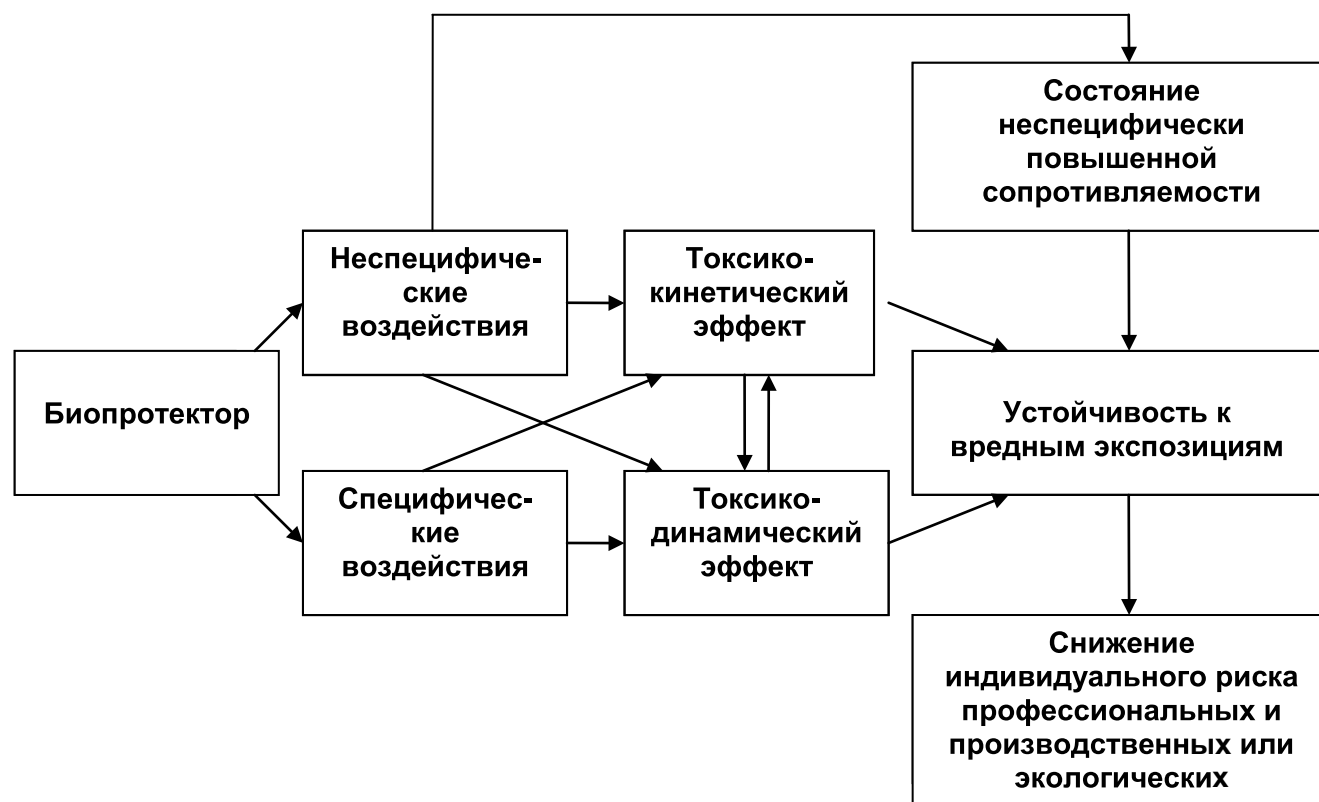


Рис. 2. Характер действия и эффекты средств активной индивидуальной биологической профилактики

Таблица 1

Сравнение эффективности различных биопротекторов по некоторым показателям экспериментальной субхронической свинцовой интоксикации ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатели	Группы крыс, подвергавшихся повторному в/б воздействию ацетата свинца на фоне перорального назначения биопротекторов:				
	-	Пектин	Глютамат натрия (ГН)	Глюконат кальция (Ca)	Пектин + ГН + Ca
Снижение содержания гемоглобина в крови от исходного уровня (на г/л)	55.0 $\pm$ 3.6	53.0 $\pm$ 7.5	47.2 $\pm$ 4.6	51.1 $\pm$ 5.7	35.6 $\pm$ 4.6*
δ -АЛК в моче, мкмоль/л	357.0 $\pm$ 37.1	350.2 $\pm$ 44.2	278.9 $\pm$ 25.4	271.6 $\pm$ 25.3	278.9 $\pm$ 32.8
Копропорфирин в моче, нмоль/л	1522.3 $\pm$ 242.6	1266.9 $\pm$ 161.2	680.5 $\pm$ 73.2*	935.5 $\pm$ 146.9*	887.6 $\pm$ 121.9*
Активность сукцинатдегидрогеназы (число гранул ормазана на 50 лимфоцитов крови)	414.0 $\pm$ 7.0	437.0 $\pm$ 16.1	504.2 $\pm$ 1.2*	449.9 $\pm$ 17.9	515.6 $\pm$ 14.1*
Кальций в сыворотке крови, нмоль/л	1.71 $\pm$ 0.04	1.86 $\pm$ 0.10	1.81 $\pm$ 0.06	1.79 $\pm$ 0.08	2.18 $\pm$ 0.10*
Число показателей из оцененных 25, по которым отмечен защитный эффект	-	7	7	8	12*

Примечания: * - отличие от группы, получавшей только свинец, статистически значимо при $P < 0.05$ (по t Стьюдента); + подтверждение более высокой эффективности трёхкомпонентного БПК по совокупности признаков дали результаты дискриминантного анализа [23].

поддерживает эффективность этих процессов – другими словами, биопротектор токсикодинамического типа даёт благоприятный токсикокинетический эффект. Например, мы нашли, что при проведении субхронической свинцовой интоксикации на фоне питья раствора глютамата уровень свинца в крови снижен в такой же степени, как при той же интоксикации на фоне приёма свекольного пектина – типичного токсикокинетического протектора [20]. Тот же глютамат очень существенно снижает накопление кварца в лёгких при хронической ингаляционной экспозиции [6, 9], хотя никак не стимулирует процессы элиминации пылевых частиц – этот уникальный токсикокинетический эффект объясняется токсикодинамическим, а именно повышением резистентности макрофага к мембранолитическому действию фагоцитируемых им частиц.

Подобная реципрокная взаимозависимость токсикокинетических и токсикодинамических благоприятных эффектов выражена в разной степени для разных биопротекторов и при действии разных токсических веществ, но в целом может рассматриваться как повторяющийся

элемент системы (паттерн) активной индивидуальной профилактики.

Другим важным паттерном оказалось многостороннее и практически универсальное защитное действие глютамата. Благодаря его ключевой роли во многих процессах азотистого обмена, он действует как истинный адаптоген – средство, повышающее общую защитную реактивность организма. Через синтез глютамина он способствует как упомянутым выше процессам биотрансформации ядов, так и антиоксидантной защите. Глютамат является важнейшим нейромедиатором центральной нервной системы, содержание которого в ней снижается при некоторых интоксикациях (например, свинцовой), так что его назначение при них может играть компенсаторную роль. Наконец, глютамат через участие в цикле Кребса и связанных с ним процессах окислительного фосфорилирования является мощным мембрано-стабилизатором и благодаря этому, как было найдено нами, существенно повышает резистентность макрофага к цитотоксическому повреждению частицами не только уже упомянутого диоксида кремния [9], но также асбеста [10], монацита

[11], малорастворимых соединений свинца, фтора, хрома и мышьяка [21], комбинации наночастиц оксидов никеля и марганца [19].

Мы пока ни разу не сталкивались ни с отсутствием биопротекторных эффектов глутамата натрия при какой бы то ни было изолированной или комбинированной интоксикации, ни с какими бы то ни было побочными эффектами его назначения (обычно в питьё в виде 1,5%-ного раствора). Поэтому мы обязательно включаем глутамат (обычно в комбинации с глицином и метионином или ацетил-цистеином) в состав таких комплексов. Нельзя не отметить, что при их внедрении в практику эта позиция нередко оказывается затруднительной ввиду серьёзно не аргументированной, но весьма активной анти-глутаматной пропаганды, развёрнутой в СМИ и даже в Думе.

На схеме рисунка 2 учтена также специфичность или неспецифичность действия биопротектора. В общих словах, как токсикодинамические, так и токсикокинетические биопротекторы могут быть:

- более или менее специфичными по отношению к конкретному яду, действуя на свойственные именно ему (или ему в особой степени) ключевые звенья развития интоксикации (например, тиамин и метионин при мышьяковой интоксикации);

- направленными на механизмы, которые существенны в токсикокинетике и/или токсикодинамике большой группы вредных веществ (например, антиоксидантное и противорадикальное действие биопротекторов или же вышеупомянутое мембрано-стабилизирующее действие глутамата как основа защиты от широкого диапазона частиц разного размера и разной химической природы, независимо от механизмов их цитотоксичности [21]);

- по преимуществу неспецифичными, если их защитный эффект реализуется на организменном уровне по типу состояния не специфически повышенной сопротивляемости (СНПС), характеризующегося повышением реактивности и эффективности самых различных защитных и компенсаторных механизмов (например, адаптогены различного происхождения).

Однако один и тот же биопротектор при разных интоксикациях может действовать в большей степени как специфический или как неспецифический.

Говоря об обобщённых характеристиках (паттернах) биопрофилактики, выявленных в наших экспериментальных исследованиях, мы хотели бы остановиться ещё на двух. Один из них состоит в том, что комплекс биопротекторов, механизмы защитного действия которых не идентичны, даёт, как правило, более выра-

женный защитный эффект, чем любой из них обособленно, или даже выше суммы эффектов обособленного действия. Эта закономерность не была неожиданной, поскольку она хорошо известна в отношении аддитивности и синергизма как комбинированной токсичности, так и комбинированной фармакодинамики. Однако, только подтвердив её и в отношении комбинированного биопротекторного действия при нескольких интоксикациях, например, при свинцовой [20] (табл. 1), мы при решении конкретных практических задач биопрофилактики перешли к разработке состава и испытанию, главным образом, таких комбинаций, называемых нами «биопрофилактические комплексы» (БПК).

Последний практически очень существенный паттерн состоит в том, что снижая с помощью адекватно составленного БПК накопление в организме и токсические эффекты химического вещества, оказалось возможным тем самым ослабить его мутагенное (генотоксическое) действие, если таковое ему присуще и проявилось при такой же токсической экспозиции без БПК. Мы показали это при действии мышьяка, его комбинации с кадмием, свинцом и хромом, или комбинации мутагенных металлов с бензо(В)пиреном, а также торий-содержащего монацита, формальдегида и наночастиц серебра (табл. 2) или оксида меди [13,14,16,17,19,24,25,26]. Дополнительное усиление противогенотоксического эффекта дало включение в состав БПК препаратов рыбьего жира, богатых неэстерифицированными жирными кислотами класса омега-3, которые используются при внутриклеточном синтезе эйкозаноидов, известных своим участием в репарации повреждённой ДНК.

Особый теоретически непростой и практически важный аспект биопрофилактики связан с проблемой профессиональной экспозиции и техногенного загрязнения среды обитания теми элементами, которые в малых («биотических») дозах являются биологически необходимыми, а с другой стороны – с эндемическими дефицитами этих микроэлементов. Например, проявления алиментарного медного дефицита у детей, проживающих в ряде городских зон Среднего Урала (даже на фоне несомненного загрязнения окружающей среды выбросами медеплавильных заводов), особенно неблагоприятны, если учесть загрязнение тех же зон свинцом, который является токсикологическим антагонистом меди. С другой стороны, в эксперименте на животных показано, что биотические дозы меди ослабляют действие токсичных доз свинца [26]. Это указывает на целесообразность включения медьсодержащих поливитаминных-полиминеральных препаратов в состав

БПК для населения даже меднопромышленных городов указанного региона. Однако последнее нуждается в дополнительном обосновании там, где эндемического дефицита меди нет, и особенно в условиях загрязнения соединениями меди воздуха рабочих помещений.

Другим примером широко распространённого эндемического микроэлементного дефицита, также особо неблагоприятного в сочетании с загрязнением среды обитания свинцом, является дефицит железа. Свинец ингибирует синтез гема, препятствуя утилизации железа, и потому между железодефицитной анемией и анемией, типичной для эффектов токсического действия этого металла, имеется немало общего. Поэтому неудивительно, что на фоне действия различных токсичных комбинаций, включающих свинец, добавление препаратов железа к составу соответствующего БПК повышает защитный эффект [22].

Ещё одним важным примером соотношения между микроэлементным дисбалансом, вызванным токсическим фактором, и экзогенной микроэлементной недостаточностью, является сочетание экологически обусловленной токсической экспозиции населения с эндемическим йодным дефицитом. В эксперименте было показано [24], что субхроническая интоксикация комбинацией свинца, хрома, мышьяка и кадмия (моделирующей загрязнение среды в одном из уральских городов выбросами медеплавильного завода и завода по производству хромовых солей) вызывает морфологические нарушения в щитовидной железе и снижает содержание в крови тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина. БПК, состоящий из сапарала, пектинового энтеросорбента, поливитаминного-полиминерального препарата «Picovit», кальциевой добавки и препарата йода, и дававшийся крысам на протяжении всего периода воздействия указанной токсической комбинации, не только ослабил развитие интоксикации, но и оказал нормализующее влияние на гистоструктуру щитовидной железы и тирео-гормональный спектр. Тот же БПК без йодного препарата был менее эффективен.

Очевидный интерес представляет также коррекция йодной добавкой вредных эффектов сочетания йодной недостаточности с фторидной экспозицией населения, учитывая физиологический антагонизм этих двух галоидов. Отметим также, что хотя эндемические кальциевые дефициты едва ли возможны, но социально обусловленный дефицит кальция, связанный с существенно недостаточным потреблением детьми молока и молочных продуктов, хорошо известен в России и, в частности, характерен для тех городов нашего региона, в которых

имеется промышленное загрязнение свинцом [27]. Между тем, кальций является несомненным токсикокинетическим и токсикодинамическим антагонистом свинца и в качестве такового включается нами в состав соответствующих БПК.

От токсикологических экспериментов к контролируемым курсам и широкой биопрофилактике.

Выбирая на основе изложенных выше теоретических предпосылок и ранее накопленных, а также литературных данных состав БПК для экспериментальной апробации, мы стараемся, по возможности, избегать веществ, не допущенных ранее в широкую *профилактическую* практику. Следует подчеркнуть при этом, что мы не считаем, как правило, достаточным имеющееся официальное разрешение на использование того или иного препарата как *лекарственного*, поскольку требования к безопасности средств биологической профилактики и средств патогенетической терапии принципиально не одинаковы. Как известно, возможность побочного действия вовсе не исключает *лечебное* применение тех или иных лекарственных веществ. Принимая решение в каждом конкретном случае, врач должен сравнить тяжесть и вероятность таких побочных эффектов с тяжестью и вероятностью неблагоприятного течения болезни и её исходов при неприменении рассматриваемого лекарства. Кроме того, опасность побочного действия снижается текущим или периодическим врачебным наблюдением за течением болезни, позволяющим своевременно изменить лекарственные назначения.

По отношению же к *профилактическому* агенту ситуация радикально иная. Во-первых, он предлагается для применения практически здоровыми людьми, у которых только прогнозируется повышенная вероятность заболеть от действия токсических факторов при неприменении предлагаемого биопротектора, и поэтому возможность его собственного вредного действия должна быть в принципе исключена настолько, насколько это возможно. Во-вторых, переход к широкому практическому использованию, то есть значительное увеличение числа лиц, получающих биопротектор, создаёт условия для количественно существенной реализации даже тех побочных эффектов, вероятность которых на индивидуальном уровне очень невысока. Между тем, даже единичные случаи явного вреда, причинённого биопрофилактическим агентом, может подорвать доверие населения к самой идее биологической профилактики. В-третьих, персональное врачебное наблюдение, необходимое и практически вполне осуществимое на стадии испытания действия

БПК в кратковременных контролируемых курсах на численно ограниченных группах людей невозможно при широком использовании того же БПК.[□]

По этим причинам, любой биопротектор или в целом БПК в профилактически эффективных дозах должны быть настолько свободны от побочного вредного действия, насколько это возможно установить. Такая относительная гарантия безопасности даётся не только тем фактом, что мы обычно включаем в состав БПК препараты, которые достаточно давно и широко использовались в других профилактических целях, но и тем, что в наших экспериментах все

БПК параллельно испытываются в отношении их влияния на животных, не подвергаемых какому-либо токсическому воздействию.

Что же касается того, что мы называем контролируемыми курсами биопрофилактики, которые могут рассматриваться как аналог клинических испытаний, то при соблюдении вышеизложенных условий безопасности они не только допустимы, но и необходимы для подтверждения позитивного влияния соответствующего БПК до того, как он будет рекомендован для широкого применения. Подчеркнём однако, что перед проведением контролируемых курсов, а в ряде случаев – и широкой био-

Таблица 2

Коэффициент фрагментации геномной ДНК (в ПДАФ-тесте) у крыс при подострой интоксикации суспензией наночастиц серебра и такой же интоксикации на фоне приёма БПК², $\bar{X} \pm s.e.$

ГРУППЫ КРЫС ПРИДЕЙСТВИИ	ТКАНИ				
	Печень	Костный мозг	Селезёнка	Почки	Ядерные клетки крови
Воды(контроль)	0,399 $\pm$ 0,001	0,385 $\pm$ 0,003	0,379 $\pm$ 0,002	0,385 $\pm$ 0,003	0,383 $\pm$ 0,001
Нано-серебра (НС)	0,461 $\pm$ 0,002 *	0,455 $\pm$ 0,032 *	0,462 $\pm$ 0,001 *	0,423 $\pm$ 0,008 *	0,413 $\pm$ 0,012 *
НС + ВРС	0,408 $\pm$ 0,011 *	0,373 $\pm$ 0,003 **	0,419 $\pm$ 0,003 **	0,407 $\pm$ 0,006 **	0,390 $\pm$ 0,007

Примечания: * статистически значимые отличия от контрольной группы, + от группы, получавшей наносеребро без БПК ; $P < 0,05$ (по t Стьюдента)

Таблица 3

Влияние биопрофилактического курса на содержание свинца в венозной крови беременных женщин ($\bar{X} \pm s.e.$)

Год	Число обследованных	Уровень свинца в крови, мкг/дл	
		Перед курсом	После курса
2008	1119	3,09 $\pm$ 0,19	2,16 $\pm$ 0,15
2009	81	2,83 $\pm$ 0,33	1,32 $\pm$ 0,63
2010	461	3,44 $\pm$ 0,25	2,06 $\pm$ 0,18
2011	558	3,76 $\pm$ 0,33	1,91 $\pm$ 0,23
2012	593	2,74 $\pm$ 0,15	1,53 $\pm$ 0,11
2013	515	3,25 $\pm$ 0,31	1,74 $\pm$ 0,19
Всего	3327	3,20$\pm$0,11	1,90$\pm$0,08*

* Снижение среднего уровня PbB в результате курса биопрофилактики статистически значимо при $P < 0,001$ (парный t -тест)

профилактики мы считаем необходимой разъяснительную беседу и получение письменного информированного согласия от добровольцев или от родителей детей, охватываемых этими курсами.

В рамках этой статьи мы можем кратко рассмотреть только один пример, иллюстрирующий ту последовательность действий, которая с теми или иными вариациями стала стандартной при осуществлении системы биофилактики: оценка риска и эпидемиологические исследования, его подтверждающие, как свидетельство целесообразности биофилактики и основа выбора тех субпопуляций, которые в ней наиболее нуждаются – выбор и апробация биопротекторов (чаще всего, БПК) для экспериментальной имитации соответствующей токсической экспозиции (изолированной или, как правило, комбинированной), а затем испытание этого БПК на людях в реальных условиях такой экспозиции – передача в практику рекомендаций по широкому использованию апробированного БПК и наблюдение за их реализацией и эффективностью. Этот пример связан с загрязнением среды обитания свинцом – одной из глобальных экотоксикологических проблем.

Начиная с 1996 года мы реализуем исследовательские и практические программы, нацеленные на оценку и управление рисков для здоровья и развития детей, создаваемых хронической свинцовой экспозицией (включая внутриутробную) в связи с промышленным загрязнением среды обитания этим металлом в ряде городов Среднего Урала [28]. Мы обнаружили существенную нагрузку свинцом организма не только детей дошкольного возраста и беременных женщин (судя по его содержанию в крови – PbV), но и плода (судя по PbV в пуповинной крови), причём эта нагрузка во многом определялась близостью проживания к металлоделательным предприятиям. Средние значения PbV были не выше сообщаемых при массовых обследованиях в США и некоторых Европейских странах и даже ниже, чем в некоторых других. Тем не менее, на нашем материале было чётко продемонстрировано, что (а) распространённость задержки психологического развития детей в разных городах коррелирует со средним уровнем PbV и (б) чем выше PbV в пуповинной крови, тем выше вероятность ряда отклонений здоровья и развития ребёнка в течение первого года жизни и даже в дальнейшем.

В экспериментах на крысах была показана защитная эффективность нескольких БПК, в обязательном порядке включавших пектин, глютамат и кальций (первый такой эксперимент рассмотрен выше – табл. 1), а для конкрет-

ных экологических ситуаций – также другие биопротекторы в зависимости от тех токсикантов, в комбинации с которыми действовал свинец. Во многих из этих городов были проведены контролируемые курсы применения соответствующих БПК в течение 4-5 недель на специально подобранных группах дошкольников и соответствующих контрольных групп (получавших плацебо), подтвердивших эффективность биофилактики как по клиническим, так и по токсикокинетическим критериям [28], после чего эти БПК давались детям контрольных групп и были рекомендованы для ежегодного проведения аналогичных курсов в тех же городах и в городах с аналогичной экологической ситуацией. Начаты в 2002 году, эти курсы в последующем охватывали 8-10 тысяч детей ежегодно [29], а в последние годы были организованы также вне пределов нашего региона (Владикавказ, Медногорск).

Хороший эффект был получен также у беременных жительниц тех же уральских городов причём снижение среднего уровня PbV после курса БПК наблюдается не только на объединённом массиве данных (на 40,6%, $P < 0,001$) (табл. 3), но и ежегодно по каждому из 13 городов, рассматриваемому отдельно.

В единственном известном нам схожем исследовании [30] 344 беременным женщинам с близким к нашему исходному уровню PbV, начиная с 1-го триместра и до родов давали ежедневно по 1,2 г кальция и в итоге отметили снижение этого уровня всего на 11% по сравнению с группой, получавшей плацебо. В нашем случае и доза кальция в составе БПК была ниже (1,05 г), и продолжительность его приёма значительно короче (всего 30 дней в середине срока беременности), но эффект оказался выше. Мы полагаем, что это объясняется рассмотренными выше преимуществами комбинированного назначения нескольких биопротекторов с различными механизмами действия (в состав БПК входят пектиновый энтеросорбент, поливитаминный-полиминеральный комплекс «Vitrum Prenatal Forte», кальциевая добавка «Calcium D3-Nycomed» и йод в форме «Iodomarin», а при признаках анемии также железо в форме «Sorbifer Durules»).

На субкогорте, для которой мы имели данные по PbV как у каждой матери на 32-34-й неделе беременности (сразу же после проведения курса биофилактики), так и в пуповинной крови, была показана статистически значимая корреляция между этими показателями (коэффициент Пирсона 0,357 при $P < 0,05$ и коэффициент Спирмена 0,406 при $P < 0,02$), хотя с показателями PbV матери перед курсом уровень PbV в пуповинной крови был коррелиро-

ван плохо и не значимо. Таким образом, снижая нагрузку свинцом организм матери, приём БПК уменьшает трансплацентарную свинцовую экспозицию плода. Кроме того, резонно предположить, что внутриутробное развитие при даже субклинической свинцовой интоксикации матери страдает от связанной с нею анемии. Действительно, известно неблагоприятное влияние анемии (в том числе, железодефицитной) у матери на показатели состояния плода [31]. Поэтому, в торможении развития нарушений порфиринового синтеза и, тем самым, свинцовой анемии у беременной женщины можно видеть ещё один механизм биопрофилактической защиты плода. Между тем, в результате курса БПК было получено снижение концентрации дельта-АЛК в моче ($40,36 \pm 2,50$ до $30,62 \pm 2,54$ мкмоль/л, $P < 0,05$) и повышение содержания гемоглобина в крови ($115,5 \pm 1,17$ до $122,7 \pm 0,66$ г/л, $P < 0,05$).

Особое место в проблеме «свинцовая экспозиция и здоровье детей» занимает нефротоксичность свинца и некоторых других металлов (в особенности, кадмия и ртути). Проведя два независимых друг от друга эколого-эпидемиологических исследования [32] в 4-х городах Среднего Урала, мы нашли, что с характерным для меднопромышленных зон комбинированным свинцово-кадмиевым загрязнением среды обитания, обуславливающим умеренное повышение содержания этих металлов в организме детей (судя по концентрации их в моче), связана дозо-зависимое повышение вероятности доклинического поражения почек, которое проявляется повышением содержания бета-2 микроглобулина (B2u) в моче. После этого в экспериментах на крысах было показано, что (а) при субхронической интоксикации свинцом и кадмием раздельно либо в комбинации развивается повреждение почек, проявляющееся рядом функциональных, биохимических и морфометрических показателей; (б) в дозах, изоморфных по отношению к LD_{50} , субхроническая нефротоксичность свинца выше нефротоксичности кадмия; (в) тип комбинированной токсичности свинца и кадмия очень сложен, включая элементы аддитивности, субаддитивности и синергизма [33]; (г) на фоне приёма БПК, включающего пектин, глютамат, поливитамин-полиминеральный комплекс и кальциевую добавку, нефротоксические эффекты комбинации свинца и кадмия были существенно ослаблены [12]. Наконец, на группе детей, проживающих ещё в одном меднопромышленном городе и имеющих более или менее выраженные клинко-лабораторные признаки поражения почек, был проведен контролируемый 5-недельный курс приёма такого же БПК,

который привёл к статистически значимому ослаблению этих признаков и содержания Cd и Pb в моче [34].

Некоторые социально-этические аспекты широкой биопрофилактики.

Все наши исследования в этой сфере получали финансовую поддержку вначале от областного правительства или муниципальных администраций за счёт т.н. «экологических фондов», в которые основной вклад вносила промышленность, а позднее – непосредственно от промышленности. Так или иначе, ни контролируемые курсы биопрофилактики, ни широкое её внедрение пока не стоили ничего гражданам, и мы полагаем, что это условие должно быть обязательным, так как те, кому причиняется вред промышленностью, не должны платить за защиту от него. Вместе с тем, экономический анализ показывает, что затраты, связанные с разработкой, испытанием и применением БПК, достаточно быстро окупаются снижением финансового ущерба, связанного с заболеваемостью.

Другой этический аспект нашей деятельности в данной сфере состоит в том, что мы не пытаемся ослабить общественную озабоченность профессиональными и экологически обусловленными рисками для здоровья и всегда подчёркиваем, что биопрофилактика является не альтернативой, а только целесообразным дополнением к техническим и организационным мерам управления этими рисками.

Существенно и то, что людям, которым предлагается это дополнение, всегда должно быть разъяснено, какие оно включает средства и с какой целью, так чтобы каждый мог сделать собственный выбор: принимать их или нет. Поэтому мы всегда стремимся к проведению соответствующей разъяснительной работы и к мониторингу общественного мнения. Можно отметить в этой связи, что при проведении анонимного анкетного опроса родителей после проведения у детей курсов биопрофилактики практически 100% респондентов дают положительную оценку влияния этих курсов на состояние ребёнка и высказываются в пользу их повторения.

Заключение. Система биопрофилактики в том её понимании, которое изложено в данной статье, является действенным способом благоприятного вмешательства в причинно-следственную связь между токсической экспозицией и нарушениями здоровья и может служить эффективным вспомогательным инструментом управления экологическими и профессиональными рисками для него. Мы полагаем, что наш опыт развития и применения этой системы заслуживает использования далеко за пределами нашего региона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. и др. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. Екатеринбург: Издательство АМБ; 2001; 244.
2. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Wilcock K.E., et al. Some considerations concerning multimedia - multipollutant risk assessment methodology: use of epidemiologic data for non-cancer risk assessment in Russia. *Environm Health Persp.* 2001; 109 (1): 7-13.
3. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Ползик Е.В. О морально-этических аспектах мониторинга индивидуальной восприимчивости к профессиональным заболеваниям. *Мед. труда и пром. экология.* 1994; 1: 38-40.
4. Кацнельсон, Б. А. Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Разработка средств, повышающих устойчивость организма к действию неорганических загрязнителей производственной и окружающей среды. *Российский химический журнал.* 2004; 48 (2): 65-71.
5. Katsnelson B.A., Polzik E.V., Privalova L.I. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis, *Environ Health Perspect.* 1986; 68: 175-185.
6. Katsnelson B.A., Привалова Л.И. Алексеева О.Г., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Монография. Изд. УрО РАН. Екатеринбург. 1995; 325.
7. Polzik E.V., Katsnelson B.A., Kochneva M.Yu., Kasantsev V.S. The principles of predicting the individual risk of silicosis and silicotuberculosis. *Med Lav.* 1990; 81(2): 87-95.
8. Polzik E.V., Katsnelson B.A., Yakusheva M.Yu., Kasantsev V.S. () A follow-up on workers with predicted individual susceptibility to silicosis. *Med Lav.* 1993; 84(3): 249-255.
9. Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S., Belobragina G.V. A further experimental study of the antislipic effect of glutamate. *Br J Ind Med.* 1984; 41(4): 518-525.
10. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu., Degtyareva T.D., Yermenko O.S. Attenuation of some adverse health effects of chrysotile asbestos with a bioprotective complex in animal experiments. *Cent Eur J Occup Environ Med.* 2007; 13(3): 3-14.
11. Katsnelson B.A., Yermenko O.S., Privalova L.I., Makeyev O.H., Degtyareva T.D., Beresneva O.Y., Nazukin A.S. Toxicity of monazite particulate and its attenuation with a complex of bio-protectors. *Med Lav.* 2009; 100 (6): 455-470.
12. Киреева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Валамина И.Е., Береснева О.Ю., Денисенко С.А. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов. *Токсикологический вестник.* 2006; 6: 26-32.
13. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А., Солобова Ю.И., Брезгина С.В., Береснева О.Ю., Макаренко Н.П. Биологическая профилактика комбинированного действия токсичных металлов и органических веществ. *Гигиена и санитария.* 2007; 3: 37.
14. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva Y.P., Yermenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Kazmer J.I. Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex of bioprotectors. *Med Lav.* 2012; 103 (2): 146-159.
15. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Денисенко С.А., Береснева О.Ю., Солобова Ю.И., Минигалиева И.А. Биологическая профилактика как комплексное воздействие, повышающее резистентность организма к действию вредных факторов производственной среды. *Вестн. Уральской медиц. акад. Науки.* 2005; 2: 70-76.
16. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Shur V.Ya., Beikin Ya.B., Tulakina L.G. Comparative in vivo assessment of some adverse bio-effects of equidimensional gold and silver nanoparticles and the attenuation of nanosilver's effects with a complex of innocuous bioprotectors. *Int J Mol Med.* 2013; 14(2): 2449-2483.
17. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Y., Valamina I.E., Kostyko S.V. Subchronic Toxicity of Copper Oxide Nanoparticles and Its Attenuation with the Help of a Combination of Bioprotectors. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 12280-12307.
18. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Minigaliyeva I.A., Slyshkina T.V., Ryzhov V.V., Beresneva O.Y. Attenuation of subchronic formaldehyde inhalation toxicity with oral administration of glutamate, glycine and methionine. *Toxicol Lett.* 2013; 220 (2): 181-186.
19. Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Шур В.Я., Шишкина Е. В., Вараксин А.Н., Панов В.Г. Реакция глубоких дыхательных путей крысы на однократное интратрахеальное введение наночастиц оксидов никеля и марганца или их комбинации и ее ослабление биопротекторной премедикацией. *Токсикологический вестник.* 2014; 6: 20.
20. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ Монография: Екатеринбург, МНЦПИ-ОЗРП. 1999;
21. Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Привалова Л.И., Береснева О.Ю., Денисенко С.А., Бухарова Г.Ш. Оценка влияния глутамината натрия и сапарала на цитотоксическое действие частиц малорастворимых соединений некоторых токсичных элементов. // Актуальные проблемы профилактической медицины в Уральском регионе: сб. науч. трудов и научно- прак. работ, посвящен. 80-летию госсанэпидслужбы России. -Екатеринбург. - 2002.-С.175-179.
22. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Денисенко С.А., Береснева О.Ю., Макаренко Н.П. Экспериментальное испытание железосодержащего биопрофилактического комплекса, тормозящего развитие вредных эффектов загрязнения среды обитания свинцом в комбинации с другими токсичными металлами. Современные проблемы профилактической медицины среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России: сборник научных трудов, посвященный 75 летию ЕМНЦ ПОЗРПП, под ред. Г.Г. Ойниченко. Екатеринбург. 2004; 137-142.
23. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Береснева О.Ю., Конышева Л.К., Демченко П.И. Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации (экспериментальное исследование). *Мед. Труд и Пром. Экология.* 2000; 3: 40-43.
24. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Медведева С.Ю., Гурвич В.Б., Денисенко С.А., Торможение комплексом биопротекторных средств обостренного и тиреотоксического действия комбинации металлов-загрязнителей среды обитания. *Токсикол. Вестник.* - 2004; 2: 23-29.
25. Katsnelson B.A., Makeyev O.H., Kochneva N.I., Privalova L.I., Degtyareva T.D., Bukhantsev V.A., Dovzhenko E.I. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxins. *Cent Eur J Occup Environ Med.* 2007; 13: (3-4). 251-2
26. Дегтярева Т.Д. Влияние биотических доз меди на развитие свинцовой интоксикации в эксперименте. Вопросы медицины труда и промышленной экологии: сборник научных трудов. Екатеринбург. 2001; 49-52.
27. Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Mazhayeva A.N. et al. Assessment of exposure to toxic metals through food with reference to some towns in Russia // *J. Environm. Sci. and Engineering.* 2010; (4)4:53-61.
28. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Malykh O.L., Gurvich V.B., Voronin S.A., Soloboeva Yu.I. Lead and childhood: risks and their management (the Middle Urals experience). *Cent Eur J Occup Environ Med.* 2008; 14 (3): 3-25.
29. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B. et al. *J. Environm Protection (Special Issue «Environment Contamination and Toxicology»).* 2014; 5: 1435-1449.
30. Ettinger A.E., Lamadrid-Figueroa H., Téllez-Rojo M.M., Mercado-García A., Peterson K.E., Schwartz J., Hernández-Avila M. Effect of calcium supplementation on blood lead level in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial, *Environ Health Perspect.* 2009; 117 (1): 26-
31. Akhter S., Momen M.A., Rahman M.M., Parveen T., Karim R.K. Effect of maternal anemia on fetal outcome. *Mymensingh Med J.* 2010; 19(3): 391-4
32. Katsnelson B.A., Kireyeva E.P., Kuzmin S.V., Privalova L.I., Burns K.M., Khrushcheva N.A., Denisenko S.A. An association between incipient renal damage and urine cadmium and lead levels in young Russian children: a case control study, *Eur Epi Marker.* 2007; 11(4): 1-8.
33. Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Valamina I.E., Beresneva O.Y. Some consideration concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead, *Food Chem Toxicol.* 2014; 64: 144-1
34. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярева Т.Д., Киреева Е.П., Хрущева Н.А., Бейкин Я.Б., Сутункова М.П. Коррекция некоторых показателей почечной функции у детей, подвергающихся экологически обусловленной экспозиции к свинцу и кадмию, в результате применения комплекса противотоксических биопротекторов. *Токсикологический вестник.* 2007; 6: 11-

REFERENCES:

1. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin et al. Risk assessment as a tool of the socio-hygienic monitoring. (Russian) Ekaterinburg. AMB Publiders. 2001: 244
2. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Wilcock K.E., et al. Some considerations concerning multimedia - multipollutant risk assessment methodology: use of epidemiologic data for non-cancer risk assessment in Russia. *Environm Health Persp.* 2001; 109 (1): 7-13.
3. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Polzik E.V. Concerning ethical aspects of monitoring the susceptibility to occupational diseases (Russian). *Med. Truda i Prom. Ekologia.* 1994; 1: 38-
4. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. Development of means increasing resistance of the organism to the effect of inorganic pollutants of industrial and natural environments (Russian) *Ross. Khim. J.* 2004; 48 (2): 65-71.
5. Katsnelson B.A., Polzik E.V., Privalova L.I. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis, *Environ Health Perspect.* 1986; 68: 175-185.
6. Katsnelson B.A., Alekseyeva O.G., Privalova L.I., Polzik E.V. Pneumoconioses: Pathogenesis and Biological Prophylaxis (Russian), Ekaterinburg: Ural Division of the Russian Academy of Sciences. 1995.
7. Polzik E.V., Katsnelson B.A., Kochneva M.Yu., Kasantsev V.S. The principles of predicting the individual risk of silicosis and silicotuberculosis. *Med Lav.* 1990; 81(2): 87-95.
8. Polzik E.V., Katsnelson B.A., Yakusheva M.Yu., Kasantsev V.S. A follow-up on workers with predicted individual susceptibility to silicosis. *Med Lav.* 1993; 84(3): 249-255.
9. Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S., Belobragina G.V. A further experimental study of the antislipic effect of glutamate. *Br J Ind Med.* 1984; 41(4): 518-525.
10. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Beresneva O.Yu., Degtyareva T.D., Yermenko O.S. Attenuation of some adverse health effects of chrysotile asbestos with a bioprotective complex in animal experiments. *Cent Eur J Occup Environ Med.* 2007; 13(3): 3-14.
11. Katsnelson B.A., Yermenko O.S., Privalova L.I., Makeyev O.H., Degtyareva T.D., Beresneva O.Y., Nazukin A.S. Toxicity of monazite particulate and its attenuation with a complex of bio-protectors. *Med Lav.* 2009; 100 (6): 455-470.
12. Kireyeva E.P., Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Valamina I.E., Beresneva O.Yu., Denisenko S.A. Nephrotoxic effect of lead and cadmium and its inhibition by a set of bioprotectors (Russian). *Toxicol Vest.* 2006; 6: 26-32.
13. Degtyareva T.D., Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Soloboeva Yu.I., Brezgina S.V., Beresneva O.Yu., Makarenko N.P. Biological prevention of combined effect of toxic metals and organic substances. *Russia. Gig Sanit.* 2007; 3: 37-
14. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva Y.P., Yermenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E., Kazmer J.I. Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex

- of bioprotectors. *Med lav.* 2012; 103 (2): 146-159.
15. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Denisenko S.A., Beresneva O.Yu., Soloboeva Yu.I., Minigalieva I.A. Biological prophylaxis as a complex influence upon an organism increasing its resistance against exposure to chemical hazards of occupation and environment (Russian). *Vestn Ural Med Akad.* 2005; 2: 70-76.
16. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Shur V.Ya., Beikin Ya.B., Tulakina L.G. Comparative in vivo assessment of some adverse bio-effects of equidimensional gold and silver nanoparticles and the attenuation of nanosilver's effects with a complex of innocuous bioprotectors. *Int J Mol Med.* 2013; 14(2): 2449-2483.
17. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Y., Valamina I.E., Kostyukova S.V. Subchronic Toxicity of Copper Oxide Nanoparticles and Its Attenuation with the Help of a Combination of Bioprotectors. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 12280-12307.
18. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Slyshkina T.V., Ryzhov V.V., Beresneva O.Y. Attenuation of subchronic formaldehyde inhalation toxicity with oral administration of glutamate, glycine and methionine. *Toxicol Lett.* 2013; 220 (2): 181-186.
19. Katsnelson B.A., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P. et al. Low airways' response to a single separate or combined intratracheal instillation of manganese and nickel nanoparticles and its attenuation with a bio-protective pretreatment. (Russian). *Toks. Vestnik.* 2014; No6: (Russian)
20. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. Principles of Biological Prevention of Occupational and Environmental Pathology Due to the Impact of Inorganic Substances, (Russian), Ekaterinburg, Medical Research Center of Prophylaxis. 1999.
21. Degtyareva T.D., Privalova L.I., Katsnelson B.A., Beresneva O.Yu., Denisenko S.A., Bukharova G.Sh. Estimation of the influence of sodium glutamate and Saparalum on the cytotoxic action of particles of low soluble compounds of some toxic metals (Russian). Topical issues in preventive medicine in the Ural region (collected research papers). Ekaterinburg: Medical Research Center of Prophylaxis. 2002.
22. Degtyareva T.D., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Denisenko S.A., Beresneva O.Yu., Makarenko N.P. An experimental trial of an iron-containing biopreventive complex inhibiting the development of harmful environmental effects of lead in combination with other toxic metals (Russian). Contemporary issues in preventive medicine, environment and public health in industrial regions of Russia. (G.G.Onishchenko. ed.). Ekaterinburg: Medical Research Center of Prophylaxis. 2004.
23. Degtyareva T.D., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Beresneva O.Y., Konyshova L.K., Demchenko P.I. Estimation of the effectiveness of biological prevention agents lead intoxication (an experimental study). (Russian). *Med truda i prom ekol.* 2000; 3: 40-43.
24. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Medvedeva S.J., Gurvich V.B., Denisenko S.A. Inhibition of general toxic and thyreotoxic action of a combination of environmental contaminants-metals with a complex of bioprotective agents (Russian). *Toxicol Vest.* 2004; 2: 23-29.
25. Katsnelson B.A., Makeyev O.H., Kochneva N.I., Privalova L.I., Degtyareva T.D., Bukhantsev V.A., Dovzhenko E.I. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxins. *Cent Eur J Occup Environ Med.* 2007;13: (3-4). 251-2
26. Degtyareva T.D. The influence of biotic doses of copper on the development of lead intoxication in experiment (Russian). Occupational medicine and industrial ecology (collected research papers). (S.G. Dominin. Ed.). Ekaterinburg, Medical Research Center of Prophylaxis. 2001.
27. Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Mazhayeva A.N. et al. Assessment of exposure to toxic metals through food with reference to some towns in Russia // *J. Environm. Sci. and Engineering.* 2010; (4):53-61.
28. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Malykh O.L., Gurvich V.B., Voronin S.A., Soloboeva Yu.I. Lead and childhood: risks and their management (the Middle Urals experience). *Cent Eur J Occup Environ Med.* 2008; 14 (3): 3-25.
29. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B. et al. *J. Environm. Protection (Special Issue «Environment Contamination and Toxicology»).* 2014; 5: 1435-1449.
30. Ettinger A.E., Lamadrid-Figueroa H., Téllez-Rojo M.M., Mercas-García A., Peterson K.E., Schwartz J., Hernández-Avila M. Effect of calcium supplementation on blood lead level in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect.* 2009; 117 (1): 26-
31. Akhter S., Momen M.A., Rahman M.M., Parveen T., Karim R.K. Effect of maternal anemia on fetal outcome. *Mymensingh Med J.* 2010; 19(3): 391-4
32. Katsnelson B.A., Kireyeva E.P., Kuzmin S.V., Privalova L.I., Burns K.M., Khrushcheva N.A., Denisenko S.A. An association between incipient renal damage and urine cadmium and lead levels in young Russian children: a case control study. *Eur Epi Marker.* 2007; 11(4): 1-8.
33. Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Kireyeva E.P., Valamina I.E., Beresneva O.Y. Some consideration concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead, *Food Chem Toxicol.* 2014; 64: 144-1
34. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Degtyareva T.D., Kireyeva E.P., Khrushcheva N.A., Beikin Ya.B., Sutunkova M.P. Correction of certain indices of renal function in children exposed to lead and cadmium as a result of using a complex of antitoxic bioprotectors (Russian). *Toxicol Vest.* 2007; 6: 11-

B.A. Katsnelson¹, L.I. Privalova¹, V.B. Gurvich¹, S.V. Kuzmin^{1,2}, E.P. Kireyeva¹, I.A. Minigalieva¹, M.P. Sutunkova¹, N.V. Loginova¹, O.L. Malykh², S.V. Yarushin¹, J.I. Soloboeva¹

THE ROLE OF BIO-PREVENTION IN THE FRAMEWORK OF MANAGING OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL CHEMICAL RISKS TO POPULATION HEALTH.

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

²Sverdlovsk Regional Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor), 620078, Ekaterinburg, Russian Federation

Environment chemical pollution can be persistent, and even virtually irremovable. For some chemicals in the workplace air, reliably safe low exposure levels are technically unattainable or presumably nonexistent. Further to decreasing harmful exposures to the lowest possible levels, the «biological prophylaxis» aims to enhance host's protective mechanisms. In over 30 years in animal experiments modeling isolated or combined chronic or sub-chronic exposures to silica, asbestos, monazite, lead, chromium, arsenic, manganese, nickel, vanadium, nano silver, nano copper, formaldehyde, phenol, naphthalene, benzo(a)pyrene, were tested so-called «bio-prophylactic complexes» (BPCs) comprising innocuous substances with theoretically expected beneficial influence on the toxicokinetics and/or toxicodynamics of those toxics. The BPCs tested up to now proved capable of mitigating systemic toxicity, cytotoxicity, fibrogenicity, and mutagenicity of the above-listed chemicals. Most of these BPCs were then subjected to controlled field trials involving restricted groups of volunteers. Once the effectiveness and safety of a BPC was established, it was recommended for practical use, first of all, in the most vulnerable population groups (children, pregnant women) and in the most harmful occupations.

Keywords: chemical substance, toxicity, biological prophylaxis.

Материал поступил в редакцию 03.12.2014 г.