

УДК 615.9

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ

Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярева, Л.И. Привалова, Ю.И. Солобоева,  
Е.П. Киреева, И.А. Минигалиева, М.П. Сутункова, О.С. Еременко,  
О.Ю. Береснева, Н.И. Кочнева

Екатеринбургский Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих  
промпредприятий Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

E-mail: bkatsnelson@ymrc.ru

Статья получена редакцией 25.03.2010, принята к печати 15.06.2010

Концепция биологической профилактики (биопрофилактики) охватывает комплекс мер, нацеленных на повышение резистентности индивидуума и популяции к действию вредных факторов производственной среды и среды обитания. Для биопрофилактики используются только средства, безвредные при длительном применении в профилактически эффективной дозировке. Они могут действовать первично либо на токсикокинетику, снижая внутреннюю дозу токсического вещества, либо на ключевые механизмы его токсикодинамики, однако эти два эффекта тесно связаны и нередко взаимообусловлены. Биопрофилактика может быть более или менее специфична для данного яда или неспецифична (влияя благоприятно на токсикокинетические и/или токсикодинамические механизмы, общие для многих, если не для всех интоксикаций), но и это подразделение условно. Положительные результаты биопрофилактики были получены на экспериментальных моделях различных пневмокониозов и субхронических интоксикаций свинцом, хромом, мышьяком, фтором, марганцем, ванадием, кадмием, фенолом, нафталином, формальдегидом, бензо(а)пиреном в различных комбинациях, при использовании в качестве биопротекторов пектина, глутамата, адаптогена растительного происхождения и добавок, содержащих кальций, йод, железо, медь, витамины и некоторые аминокислоты, причем наиболее эффективно использование этих средств в различных комплексах, составленных с учетом свойств действующих токсикантов. Если последние обладают также мутагенным действием, эффективный антиоксидантный биопрофилактический комплекс (БПК) может снизить мутагенность (тем самым, вероятно, и канцерогенность). Антигенотоксический эффект БПК усиливается при его сочетании с препаратом, богатым неэстерифицированными жирными кислотами класса омега-3. Экспериментально апробированные БПК проверяются на эффективность и безвредность в условиях контролируемого испытания на ограниченных группах лиц, находящихся под соответствующей вредной экспозицией, и после получения положительных результатов используются для массовой защиты субпопуляций, проживающих в различных промышленно загрязненных городах Среднего Урала.

Ключевые слова: *средовые токсиканты, биопротекторы.*

## BIOLOGICAL PROPHYLAXIS OF ENVIRONMENTALLY CAUSED HUMAN HEALTH DISORDERS: THEORETICAL BACKGROUND, EXPERIMENTAL DATA, EVALUATION OF EFFICACY, AND PRACTICAL REALIZATION

B.A. Katsnelson, T.D. Degtiareva, L.I. Privalova, Yu.I. Solobiyeva, Ye.P. Kireyeva, I.A.  
Minigaliyeva, M.P. Sutunkova, O.S. Yeremenko, O.Yu. Beresneva, and N.I. Kochneva

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Protection of Health among Industrial  
Employees, Ykaterinburg, Russia

E-mail: bkatsnelson@ymrc.ru

The concept of "biological prophylaxis" (bioprophylaxis) encompasses complexes of measures intended to enhance human resistance to adverse occupational and environmental factors by making use of interventions proved to be safe upon long-term application at prophylactically effective dosages. The respective interventions may be targeted at either toxicokinetics by decreasing the bioavailability of a toxic agent or at the key aspects of its toxicodynamics; however, these effects may be intimately interconnected and often interacting. Bioprophylaxis may be more or less specific for a given toxic agent or nonspecific in its ability to produce beneficial effect on the toxicokinetic and toxicodynamic mechanisms known to be common for different intoxications; however, this classification is conventional. Positive results of bioprophylaxis using pectin, glutamate, herbal adaptogens, and food additives containing calcium, iodine, iron, copper, vitamins and certain aminoacids were obtained in experimental models of different pneumoconioses and subchronic intoxications with lead, chromium, arsenic, fluoride, manganese, vanadium, cadmium, phenol, naphthalene, formaldehyde, benzo(a) pyrene, in various combination, the most pronounced results being seen when the protective agents were used in complexes formulated with account of the specific properties of the toxic agents. Where the latter are mutagenic, an effective antitoxic bioprophylactic complex (BPC) can decrease mutagenicity and, by inference, probably carcinogenicity. The anti-genotoxic effect of a BPC is enhanced upon its combination with a preparation enriched in omega-3 nonesterified fatty acids. Experimentally selected BPC were checked for their efficiency and safety in controlled trials in limited populations known to be exposed to relevant hazards and, after positive results were obtained, were used for large-scale protection of populations in different cities of Middle Urals polluted with industrial discharges.

Keywords: *environmental toxicants, bioprotectors.*

## Введение

Современное состояние экономики и техники по-прежнему не дает возможности рассчитывать не только на полное исключение многих вредных воздействий на человека через загрязненную производственную среду и среду обитания, но и на устойчивое снижение этих воздействий (экспозиций) до уровней, признаваемых допустимыми. Это положение усугубляется, с одной стороны, тем, что многие химические загрязнители сохраняются в окружающей среде (в особенности в почве и донных отложениях, переходя отсюда в биоту и, тем самым, в продукты питания населения) в течение длительного периода после того, как их поступление в среду прекратилось, а с другой – тем, что для многих экотоксикантов вполне вероятны некоторые вредные эффекты даже при очень низких уровнях экспозиции. Последнее в особенности справедливо в том случае, если учитывается не только риск этиологически специфических заболеваний, однозначно связанных с надпороговым химическим воздействием на организм, но и вся целостная система *экологически обусловленных* патологических явлений [16].

В связи с этим так называемая экологическая медицина не может отказаться от поиска способов повышения устойчивости человеческого организма к действию профессиональных и экологически обусловленных вредных факторов. Мы обозначаем этот путь управления рисками для здоровья населения термином «биологическая профилактика» («биопрофилактика»), поскольку речь идет о влиянии не на уровень вредной экспозиции, а на биологические предпосылки реагирования организма на нее, объединяемые понятиями «чувствительность» («восприимчивость») и «резистентность».

Коллектив, возглавляемый первым автором настоящей статьи, ведет исследования в этом направлении на протяжении свыше 25 лет. В последнее десятилетие проведение этих исследований и использование их результатов осуществляются в Свердловской области в рамках целостной системы реабилитации экологически обусловленного здоровья населения, осуществляемой усилиями правительства области, муниципальных образований и промышленности. В эту систему биологическая профилактика включена как одна из наиболее важных подсистем и сфокусирована, в основном, на субпопуляциях наибольшего риска. Ее реализацию можно подразделить на следующие этапы:

**Этап 1.** Проводятся эколого-эпидемиологические исследования и прогностические оценки с целью идентифицировать и охарактеризовать конкретные экологически обусловленные риски для здоровья в контексте данного региона и, тем самым, обосновать необходимость биопрофилактики и определить ее конкретные задачи.

**Этап 2.** На основании результатов этапа 1 подбираются безвредные и предположительно эффективные биопротекторы с ожидаемым благоприятным влиянием на токсикокинетiku и токсикодинамику приоритетных химических загрязнителей среды или их комбинаций, характерных для конкретной загрязненной зоны. Эти биопротекторы изолированно или в составе биопрофилактического комплекса (БПК) тестируются на эффективность и безвред-

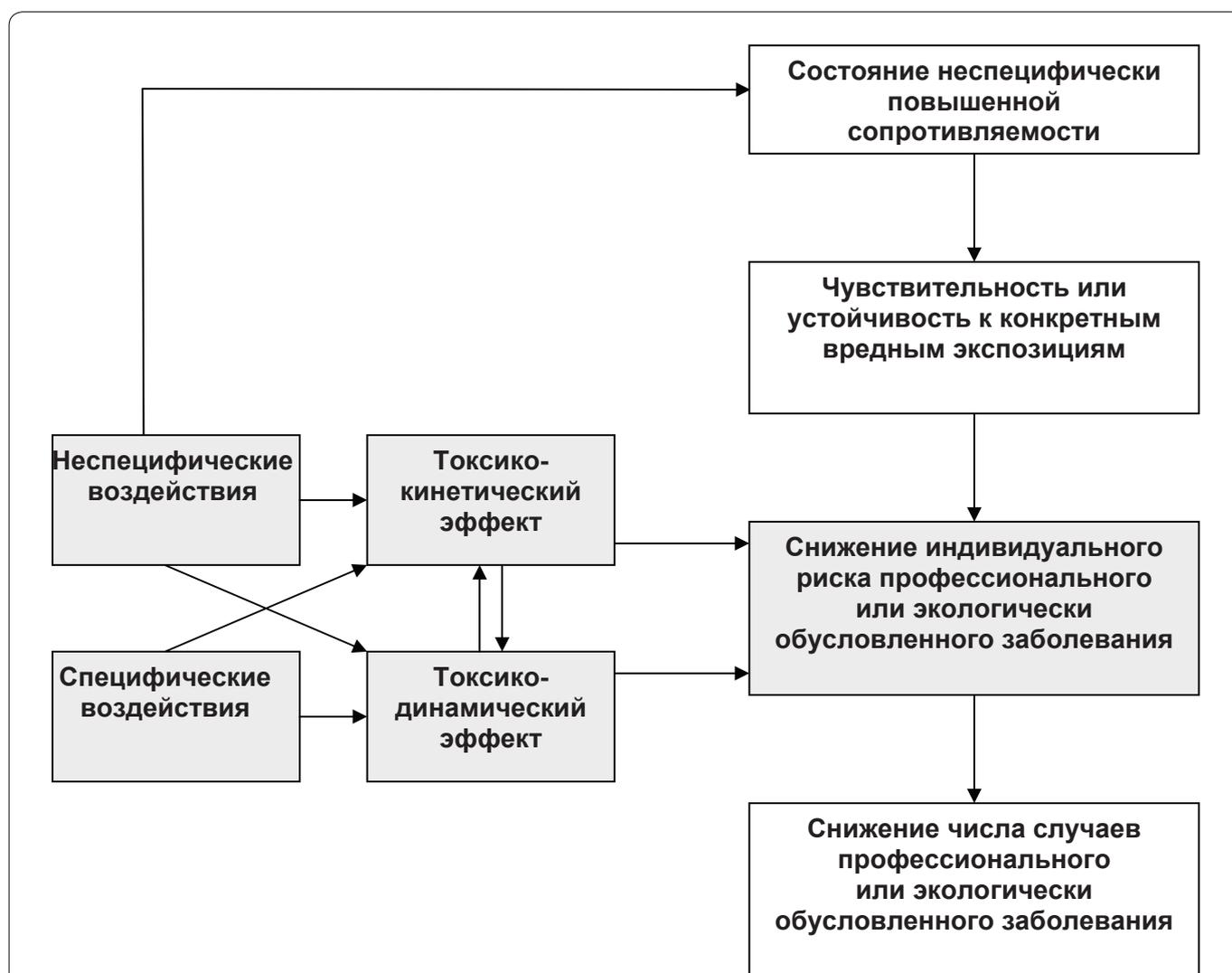
ность в токсикологических экспериментах, которые проводятся при воздействии на животных либо отдельных химических веществ, либо указанной комбинации.

**Этап 3.** Тот БПК, ожидаемые эффективность и безвредность которого подтверждены в экспериментах, подвергается испытанию в контролируемом курсе биопрофилактики на численно ограниченной группе добровольцев (если речь идет о детях, то с добровольного информированного согласия их родителей) из числа жителей конкретной загрязненной зоны под квалифицированным врачебным и лабораторным наблюдением. Если защитная эффективность и отсутствие побочных эффектов находят подтверждение, такой БПК рекомендуется для профилактической практики.

**Этап 4.** На основе имеющихся данных о загрязнении окружающей среды идентифицируются зоны наибольшего риска для здоровья населения и те группы его, которые наиболее нуждаются в регулярном биопрофилактическом воздействии. Например, проживающие в подобной зоне дети дошкольного возраста и младшие школьники, имеющие какие-либо явные симптомы заболевания или характеризующиеся на более высокими значениями тех или иных маркеров токсической экспозиции, госпитализируются для патогенетической и элиминационной терапии, а остальным назначается проведение 1–2 раза в год 4–5-недельных курсов биопрофилактики на основе соответствующего БПК под наблюдением медицинских работников дошкольного образовательного учреждения (ДОУ) или школы. Обычно около 10% таких детей в каждом городе осматриваются местными педиатрами до и после проведения курса с вниманием к унифицированному перечню симптомов, а все родители получают анонимную краткую анкету для оценки их впечатления о динамике состояния ребенка и желательности повторного проведения аналогичных курсов БПК.

Конечной целью биологической профилактики является снижение вероятности развития болезни или субклинической патологии, вызываемой данной вредной экспозицией. Однако эта цель может быть достигнута двумя существенно различными подходами. Один из них, в принципе осуществимый только по отношению к профессиональным заболеваниям, состоит в том, чтобы снизить вероятность поступления на работу лиц, чувствительность которых к действию вредного фактора, связанного с этой работой, существенно превышает среднюю. Использование генетических, физиологических и биохимических маркеров восприимчивости к соответствующему заболеванию (интоксикации) может сделать возможным формирование рабочего контингента, состоящего преимущественно из лиц с «нормальным» уровнем чувствительности. Примером могут служить результаты длительных исследований, позволивших выявить комплекс признаков индивидуальной предрасположенности к силикозу [7, 25, 29, 30].

Другой подход основан на использовании таких влияний на индивидуальный организм, которые, будучи сами безвредными, повышают его резистентность к действию вредного фактора (факторов). Такая «индивидуальная биопрофилактика» включает в себя также полное исключение или хотя бы ограничение бытовых, пищевых и т.п. влияний, которые (будучи либо



**Рис. 1.** Точки приложения действия и эффекты средств активной индивидуальной биологической профилактики.

несомненно вредными сами по себе, либо безопасными вне условий сочетания с вредной экспозицией) могут усиливать чувствительность организма к этой экспозиции. Таким образом, можно различать активную и пассивную индивидуальную биопрофилактику, но в данной статье рассматривается только первая.

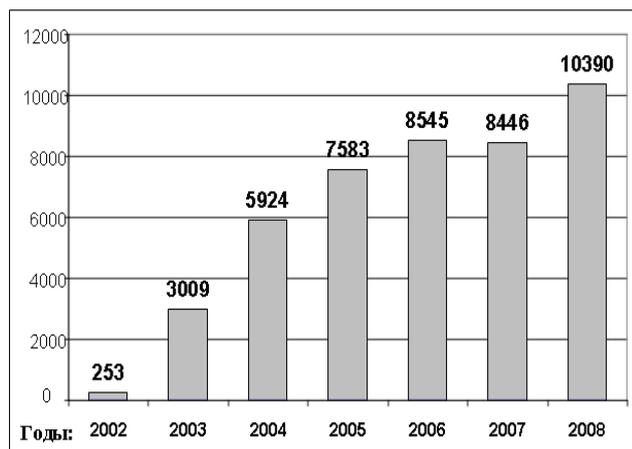
### Теоретические предпосылки и экспериментальное моделирование активной индивидуальной биологической профилактики

Мы испытывали в многочисленных экспериментах [1–11, 14, 20, 28, 31] различные способы повышения устойчивости организма к вредному действию минеральных пылевых частиц (кварца, хризотил-асбеста, монацита) и хорошо или плохо растворимых соединений свинца, хрома, марганца, фтора, мышьяка, а также различных комбинаций токсичных элементов (например, Pb-As-Cu-Cd; Pb-Cr-As-Cd; Pb-Cd; Pb-Cu-Se-As-Ni и т.п.) в пропорциях, соответствующих профилю загрязнения окружающей среды в различных городских зонах Свердловской области, связанного в основном с деятельностью металлургических предприятий. В последующем мы распространили свои исследования на экспериментальную биопрофилактику вредных эффектов некоторых приоритет-

ных органических загрязнителей окружающей среды тех же зон (фенол, формальдегид, нафталин, бензо(а)пирен) и их комбинаций с токсичными металлами [2, 21]. Испытанные биопротекторы, даваемые с пищей или питьем, включали в себя глутамат натрия, адаптоген растительного происхождения (семейства *Araliaceae*), отдельные витамины, поливитаминные-полиминеральные комплексы, пектиновые энтеросорбенты, кальциевые пищевые добавки, биотические дозы меди, йодсодержащие и железосодержащие препараты, некоторые аминокислоты (глутаминовая, глицин и метионин), а чаще всего различные комбинации этих средств. Кроме того, испытывались йодные и сероводородные ванны и импульсное магнитное поле.

Как упомянуто выше, многие из этих биопротекторов после тщательной экспериментальной проверки испытывались также в контролируемых курсах биопрофилактики на людях, примеры чего будут приведены в следующем разделе этой статьи.

Обобщение результатов этих исследований дало возможность сформулировать некоторые теоретические принципы, на базе которых дальнейший поиск новых путей повышения эффективности биопрофилактики проводится еще более целенаправленно. Далее мы постараемся кратко изложить эти принципы и проиллюстрировать их некоторыми примерами.



**Рис. 2.** Число детей дошкольного возраста, получавших курсы биопрофилактики в городах Свердловской области в 2002–2008 гг.

На рис. 1 схематически представлены основные блоки системного подхода к достижению основной цели биологической профилактики – повышению устойчивости организма, а тем самым и популяции, к вредному действию химических факторов среды обитания или производства. В общих чертах, этот подход основан на использовании следующего:

А. Воздействия, нацеленные первично на повышение эффективности естественных механизмов детоксикации и/или элиминации токсичных веществ и их метаболитов из организма и, тем самым, на снижение их задержки в нем, особенно в органах-мишенях (на схеме – «токсикокинетический эффект»).

Б. Воздействия, нацеленные на усиление функциональных резервов всех уровней, повреждаемых токсичным веществом, и на повышение эффективности их использования, а также на репаративно-компенсаторные процессы, включая использование физиологических и токсикологических антагонизмов (на схеме – «токсикодинамический эффект»).

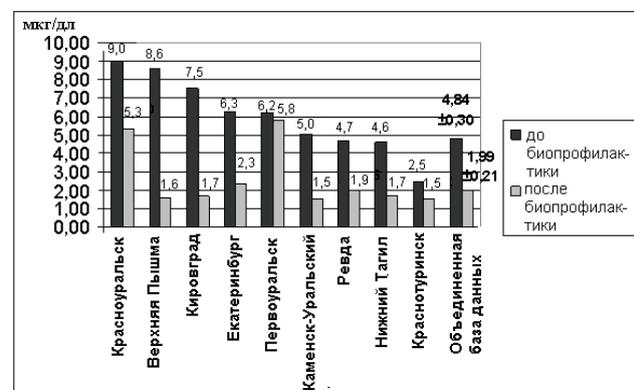
Типичным примером *токсикокинетического биопротектора* могут служить энтеросорбенты (в частности, широко используемые нами препараты свекловичного и яблочного пектинов), которые препятствуют как первичному всасыванию тяжелых металлов в кровь из кишечника (куда они попадают не только через рот, но и в результате физиологической элиминации из легких в глотку пылевых частиц, отложившихся в респираторном тракте при дыхании), так и реабсорбции из кишечника тех же металлов, выводимых с желчью. Типичными *токсикодинамическими биопротекторами* являются глутамат, сапарал (препарат аралии маньчжурской), некоторые витамины (например, аскорбиновая кислота при ванадиевой интоксикации, тиамин при мышьяковой), а также биомикроэлементы, являющиеся антагонистами свинца (кальций, йод, медь, железо и, возможно, цинк).

Однако в большинстве случаев токсикокинетические и токсикодинамические эффекты биопрофилактических воздействий почти неразделимо взаимосвязаны и взаимообусловлены, как это показано соответствующими стрелками на той же схеме. Снижение задержки яда в органе ослабляет протекающие в нем процессы повреждения (то есть токсикокинетический биопротектор дает благоприятный токсикодинамический эффект). С другой стороны, первичное повышение

устойчивости к повреждающему действию яда на клетки и органы, контролирующие ключевые токсикокинетические механизмы защиты организма (легочные альвеолярные макрофаги, печень, почки), повышает эффективность последних и снижает задержку яда в органах-мишенях и в организме в целом – таким образом, токсикодинамический протектор дает благоприятный токсикокинетический эффект.

Именно поэтому глутамат натрия, разительно повышающий резистентность макрофага к цитотоксичности кварцевых частиц, существенно снижает их задержку в легких при хронической ингаляционной экспозиции [7, 28]. Как показано в табл. 1, первично токсикодинамический противосвинцовый биопротектор (кальций) обусловил почти такое же снижение концентрации свинца в крови у крыс при хронической затравке ацетатом свинца, как и типичный токсикокинетический биопротектор (свекловичный пектин) [8, 11]. Такая двусторонняя взаимозависимость токсикодинамического и токсикокинетического эффектов биопрофилактики была найдена нами и при других интоксикациях и может рассматриваться как закономерная.

Другая общая закономерность также иллюстрируется примером действия глутамата, который, с одной стороны, благодаря своим многосторонним функциям в азотистом метаболизме и энергообмене важен как *неспецифический* фактор повышения сопротивляемости организма действию практически всех испытывавшихся нами токсических веществ; а с другой – входит в состав глутатиона, играющего важнейшую роль в обезвреживании многих органических ядов или их метаболитов (глутатионовая конъюгация), что позволяет говорить о групповой *специфичности* биопротекторного действия. Тем же термином допустимо классифицировать и защиту макрофага глутаматом от цитотоксического действия поглощаемых этой клеткой пылевых частиц, которая может быть связана со стабилизацией клеточных мембран через активацию синтеза АТФ в окислительном цикле Кребса, важным участником которого является эта аминокислота. Найденная нами впервые по отношению к мембранолитическому (цитотоксическому) действию кварцевых частиц [7, 28], эта высокая защитная эффективность глутамата была в дальнейшем продемонстрирована и по отношению



**Рис. 3.** Средняя концентрация свинца в крови беременных женщин до и после биопрофилактики (когорта 2008 г.). Различия между уровнями до и после биопрофилактики по слитной базе данных статистически значимы при  $P < 0,001$  [26].

**Сравнение эффективности различных биопротекторов по некоторым показателям экспериментальной субхронической свинцовой интоксикации ( $X \pm S_x$ )**

| Показатели   | Группы крыс, подвергавшихся воздействию свинца и указанных биопротекторов |              |                      |                       |                  |
|--|---|--------------|----------------------|-----------------------|------------------|
|  | -   | Пектин       | Глутамат натрия (ГН) | Глюконат кальция (Ca) | Пектин + ГН + Ca |
| Pb в крови, мкг/дл   | 5,02±0,72   | 1,94±0,21*   | 2,20±0,38*           | 3,17±0,68*            | 2,09±0,27*       |
| Число ретикулоцитов на 1000 эритроцитов  | 178,8±13,5  | 190,5±19,3   | 125,5±7,5*           | 147,5±8,9             | 154,9±24,3       |
| Снижение содержания гемоглобина в крови от исходного уровня на указанное число г/л | 55,0±3,6  | 53,0±7,5     | 47,2±4,6             | 51,1±5,7              | 35,6±4,6*        |
| МДА в сыворотке крови, мкмоль/л  | 0,28±0,01   | 0,23±0,01*   | 0,26±0,01            | 0,23±0,01*            | 0,24±0,01*       |
| d  | 357,0±37,1  | 350,2±44,2   | 278,9±25,4           | 271,6±25,3            | 278,9±32,8       |
| Копропорфирин в моче, нмоль/л  | 1522,3±242,6  | 1266,9±161,2 | 680,5±73,2*          | 935,5±146,9*          | 887,6±121,9*     |
| Активность сукцинатдегидрогеназы (число гранул формазана на 50 лимфоцитов)         | 414,0±7,0   | 437,0±16,1   | 504,2±1,2*           | 449,9±17,9            | 515,6±14,1*      |
| Кальций в сыворотке крови, нмоль/л   | 1,71±0,04   | 1,86±0,10    | 1,81±0,06            | 1,79±0,08             | 2,18±0,10*       |

**Примечание:** Звездочкой «\*» отмечены показатели, по которым отличия от группы, получавшей только свинец, статистически значимы при  $P < 0,05$  (по t-критерию Стьюдента).

к частицам малорастворимых соединений свинца, мышьяка, хрома и фтора [6], а также хризотил-асбеста [31] и монацита – редкоземельного минерала со значительной примесью тория [26], несмотря на то, что молекулярные механизмы цитотоксичности перечисленных веществ существенно неодинаковы.

С учетом того, что названные химические элементы загрязняют атмосферный воздух, главным образом в виде аэрозолей малорастворимых соединений, и что жизнеспособные легочные (альвеолярные) макрофаги являются основным эффектором самоочищения легких от таких частиц, рассматриваемая неспецифическая по своей сути защитная роль глутамата приобретает патогенетически специфичное и притом важное значение. Сказанное особенно справедливо в отношении кварцевых и асбестовых частиц, поскольку первичное повреждение макрофага в этом случае не только играет ключевую токсикокинетическую роль, но и запускает сложную последовательность специфических патологических процессов [7].

Таким образом, как токсикокинетические, так и токсикодинамические биопротекторы могут быть:

- более или менее специфичными по отношению к конкретному токсиканту, если они вмешиваются в механизмы, либо присущие развитию конкретной интоксикации, либо хотя бы именно при ней играющие ключевую роль – это может относиться, помимо уже приведенных примеров, к тиамину и метионину при мышьяковой, к аскорбиновой кислоте при ванадиевой, и кальцию, железу и йоду при свинцовой интоксикации;
- направленными на механизмы, которые существенны для токсикокинетики и/или токсикодинамики действия группы токсикантов;

- преимущественно неспецифичными, если их эффект реализуется через развитие таких реакций организменного уровня, как состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) по Н.В. Лазареву, то есть через общую стабилизацию гомеостаза.

Однако, как видно из приведенного выше примера глутамата, один и тот же биопротектор в одном случае может играть существенную специфичную или группово-специфичную роль, а в другом помогать организму справиться с вредным действием только в качестве фактора, повышающего общую сопротивляемость, при том что в большинстве случаев эти типы биопротекторного действия комбинируются с преобладанием одного или другого из них. Еще одним примером сказанного может служить метионин. Являясь незаменимой аминокислотой, он служит одним из важнейших нутриентов, достаточность которых необходима для поддержания общего гомеостаза организма; являясь предшественником цистеина, то есть одной из трех аминокислот, образующих глутатион, он выступает в качестве группового биопротектора против ряда органических ядов; в форме другого своего метаболита, S-аденозилметионина, он играет важнейшую роль в метилировании неорганического мышьяка, которое является ключевым механизмом снижения токсичности и канцерогенности последнего.

Данные, представленные в табл. 1, дают пример также эффективности использования нескольких биопротекторов в комбинации. При субхронической загрузке крыс ацетатом свинца было показано, что назначение биопрофилактического комплекса (БПК), состоящего из глутамата, пектинового энтеросорбента и кальция в форме глюконата, обеспечивает выраженный защитный эффект [8, 3]. Особо следует отметить статистически

**Влияние экспериментальной биопротекции на частоту обнаружения микроядер (МЯ) в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга крыс при субхронической мышьяковой интоксикации**

| Группа                                   | Число МЯ на 1000 ПХЭ |
|--|----------------------|
| Интактный контроль                       | 5,80±0,78            |
| Контроль на действие пектина             | 5,90±1,38            |
| Мышьяк (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) | 7,50±0,95            |
| Мышьяк + витамин В <sub>1</sub>          | 6,00±1,18            |
| Мышьяк + пектин                          | 6,25±0,86            |
| Мышьяк + глутамат                        | 5,40±1,03            |
| Мышьяк + все три биопротектора           | 4,44±0,81*           |

**Примечание:** Звездочкой «\*» отмечен показатель, по которому отличия от группы, получавшей только мышьяк, статистически значимы при  $P < 0,05$  (по  $t$  Стьюдента).

значимое снижение (приблизительно в 2,4 раза) содержания свинца в крови. При том, что по этому важнейшему токсикокинетическому эффекту БПК не дал особых преимуществ в сравнении с назначением одного пектина или одного глутамата, эти биопротекторы при таком изолированном назначении показали менее высокую токсикодинамическую эффективность, чем тройной БПК. В дополнение к информации, приведенной в табл. 1, можно указать на то, что из 25 токсикодинамических показателей, оцененных в этом эксперименте, позитивный эффект биопротекции был выявлен только по пяти показателям у крыс, получавших пектин, по семи – у получавших кальций, по восьми – у получавших глутамат, и по двенадцати – у получавших трехкомпонентный БПК. Подтверждение более высокой эффективности БПК дали и результаты дискриминантного анализа [3].

Другим примером может послужить мышьяковая интоксикация. Мы установили, что БПК, в состав которого входили глутамат, пектин и тиамин (витамин В<sub>1</sub>), дал существенно более выраженный защитный эффект, при сравнении с каждым из этих биопротекторов в отдельности, по ряду токсикодинамических показателей и по кумуляции мышьяка в организме. В целом, более высокая эффективность комплексной биопротекции может считаться еще одной практически важной закономерностью. Однако анализ наших данных свидетельствует о том, что для повышения эффективности биопротективных комплексов в них следует комбинировать такие биопротекторы, у которых при данной интоксикации первичные точки приложения и/или основные механизмы защитного действия не совпадают.

Снижая токсичность вещества и его биоаккумуляцию в органах и клетках-мишенях, оказалось возможным снизить и мутагенный эффект, если он присущ данному токсиканту. Мы показали это вначале для мышьяка и его комбинации с хромом, кадмием и свинцом [20, 11], а затем для бензо(а)пирена и многокомпонентных комбинаций, включающих этот ПАУ и мутагенные металлы [2]. Это указывает на вероятное снижение канцерогенности, которая, по крайней мере у некоторых металлов, являющихся инициаторами канцерогенеза (например хром и мышьяк), коррелирует с их мутагенностью. Проблема канцерогенных рисков для населения территорий, подвергающихся промышленному загрязнению, весьма актуальна для многих индустри-

альных регионов, в частности, для Среднего Урала, что обуславливает высокую практическую значимость рассматриваемого эффекта биопротекции.

Пример антимуtagenной активности одного из БПК, опробованных нами, приведен в табл. 2. Отметим, что в этих экспериментах с использованием микроядерного теста именно полный биопротективный комплекс, а не его отдельные компоненты, оказался эффективным ингибитором мутагенности мышьяка. Между тем, как упомянуто выше, более высокая защитная эффективность того же БПК в сравнении с изолированными биопротекторами от действия мышьяка наблюдалась также по токсикокинетическим и токсикодинамическим показателям.

Позднее мы продемонстрировали антигенотоксическую эффективность типичного по составу БПК при комбинированной интоксикации бензо(а)пиреном, мышьяком, хромом, никелем, кадмием и фтором, используя количественные тесты на фрагментацию и репарацию ДНК [21]. Тогда же было найдено, что этот антигенотоксический эффект может быть усилен при дополнении БПК препаратом жира рыб, богатым полиненасыщенными жирными кислотами преимущественно класса омега-3, являющимися предшественниками эйкозаноидов, одним из биологических эффектов которых является способность усиливать репарацию ДНК. Аналогичный благоприятный эффект этого препарата был затем показан и по отношению к генотоксичности монацита, вероятнее всего, обусловленной его альфа-радиоактивностью [27].

Теоретически сложной и практически важной является проблема сочетания техногенного загрязнения среды обитания с действием тех элементов, которые в малых («биотических») дозах являются биологически необходимыми, и особенно с эндемическим дефицитом этих микроэлементов. Например, проявления алиментарного медного дефицита у детей, проживающих в ряде городов Среднего Урала (даже на фоне несомненного загрязнения окружающей среды выбросами металлургических заводов), особенно неблагоприятны, если учесть загрязнение тех же зон свинцом, который является доказанным токсикологическим антагонистом меди. С другой стороны, в эксперименте на животных мы показали, что биотические дозы меди ослабляют действие токсичных доз свинца [1]. Это указывает на

Основные индивидуальные факторы онкологического риска<sup>1</sup> по результатам эпидемиологического исследования по схеме случай-контроль<sup>2</sup>, проведенного в г. Карпинске (Свердловская область)

Табл. 3

### Рак легких и колоректальный рак

#### А. Наиболее важные факторы, повышающие вероятность развития рака обеих локализаций:

КУРЕНИЕ,  
(особенно сигарет без фильтра, свыше 20 сигарет в день, при длительном стаже курения.)  
ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ.  
РАБОТА В ПРОМЫШЛЕННОСТИ.  
«НЕБЛАГОУСТРОЕННОСТЬ» ЖИЛЬЯ  
(отсутствие водопровода и канализации, наличие внутри жилища угольных топок для отопления, подогрева воды и особенно для приготовления пищи).  
УГОЛЬНЫЕ ТОПКИ НА КУХНЕ  
(независимо от общей благоустроенности жилья).  
БЕНЗО(а)ПИРЕН В НАРУЖНОМ ВОЗДУХЕ В ЗОНЕ НАХОЖДЕНИЯ ЖИЛИЩА.  
7. СТАТУС ПОСТОЯННОГО ЖИТЕЛЯ КАРПИНСКА  
(в отличие от иммигранта).

Только для рака легких:  
ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ.  
Только для колоректального рака:  
БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.

Б. Фактор, снижающий вероятность развития колоректального рака:  
ПРЕДПОЧТЕНИЕ МОЛОЧНО-РАСТИТЕЛЬНО-РЫБНОЙ ПИЩИ.

### Рак молочной железы

#### А. Факторы, повышающие вероятность развития рака:

1. ДРУГИЕ (ОСОБЕННО ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ) РАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АНАМЕЗЕ.
2. ОПЕРАЦИИ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И/ИЛИ МАСТИТ В АНАМЕЗЕ.
3. ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ.
4. ПРЕДПОЧТЕНИЕ ЖИРНОЙ ПИЩИ.
5. БЕЗБРАЧИЕ.
6. ПОЗДНИЙ ВОЗРАСТ ПЕРВЫХ РОДОВ.
7. ОТСУТСТВИЕ КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ В АНАМЕЗЕ.
8. ЭНДОКРИННЫЕ БОЛЕЗНИ.
9. ПРОЖИВАНИЕ НЕ В ДЕРЕВЯННОМ ДОМЕ.
10. УГОЛЬНЫЕ ТОПКИ НА КУХНЕ  
(независимо от общей благоустроенности жилья).
11. СТАТУС ПОСТОЯННОГО ЖИТЕЛЯ КАРПИНСКА  
(в отличие от иммигранта).

#### Б. Факторы, снижающие вероятность развития рака:

1. РОДЫ КОГДА-ЛИБО В ЖИЗНИ.
2. УМЕРЕННОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ.
3. БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
(признак, отрицательно коррелирующий с предпочтением жирной пищи).

<sup>1</sup> Здесь даны только те факторы риска, по которым исправленные отношения шансов отличаются от 1,0 статистически значимо (при Р между <0,05 и <0,001).

<sup>2</sup> Ввиду равномерности этого загрязнения по территории города.

целесообразность использовать в составе биопротективных комплексов для населения даже меднопромышленных зон те поливитаминные-полиминеральные препараты, в состав которых входит медь.

Другим примером широко распространенного эндемического микроэлементного дефицита, также особо неблагоприятного в сочетании с загрязнением среды обитания свинцом, является дефицит железа. Свинец ингибирует синтез гема, препятствуя утилизации железа, и между железodefицитной 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 [5].

Еще одним важным примером соотношения между микроэлементным дисбалансом, вызванным токсическим фактором, и экзогенной микроэлементной недостаточностью, является сочетание экологически обусловленной

экспозиции населения с эндемическим йодным дефицитом. В эксперименте было показано [11], 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, состоявший из сапарала, пектинового энтеросорбента, поливитаминного-полиминерального препарата "Pisovit", 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 тиреогормональный 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 – с учетом физиологического антагонизма этих двух галогенов. Отметим также, что хотя эндемические кальциевые дефициты едва ли возможны, 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 [22]. Между тем, как уже указывалось выше, кальций является несомненным токсикокинетическим и токсикодинамическим антагонистом свинца и в качестве такового включается нами в состав соответствующих БПК.

В своих экспериментах мы стремимся испытывать такие БПК, которые были бы не только эффективными, но и потенциально наиболее удобными для широкого внедрения в биопротекторную практику. Поэтому профилактические дозы витаминов и микроэлементов мы предпочитаем включать и в экспериментально испытываемые БПК, по возможности, в сбалансированной комбинации в форме готовых поливитаминных-полиминеральных препаратов. Имея в виду, что основной группой риска, подлежащей биопротекции, являются дети дошкольного и младшего школьного возраста, мы чаще всего выбираем для своих экспериментов те препараты, которые адаптированы для этой возрастной категории, например “Picosvit” или “VITRUM Kids”. Однако если особенности токсикодинамики яда делают в условиях экспозиции к нему обоснованным повышение дозы того или иного компонента БПК (примерами могут быть аскорбиновая кислота при действии ванадия, йода, железа или кальция при действии свинца), они вводятся дополнительно в форме доступных и разрешенных к использованию биологически активных добавок (БАД).

### От токсикологических экспериментов к контролируемым курсам биопротекции у людей

Выбирая на основе изложенных выше теоретических предпосылок и ранее полученных данных биопротекторы для экспериментального испытания при действии нового конкретного токсиканта или новой токсической комбинации, мы сознательно воздерживаемся от экспериментов с такими средствами, которые еще не разрешены для практического использования в *общепрофилактических* целях. 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.

На самом деле, 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 ее исходов при применении 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 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, создает условия для количественно существенной реализации даже тех побочных эффектов, вероятность которых на индивидуальном уровне очень невысока. Между тем, даже единичные случаи явного вреда, причиненного биопротекторным агентом, могут 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 (см выше этап 3), невозможно при массовом использовании того же БПК (этап 4).

По этим причинам, средства биопротекции при их назначении в профилактически эффективных дозах должны быть настолько свободны от побочного вредного действия, насколько это возможно установить. Такая относительная гарантия безопасности дается не только тем фактом, что мы включаем в состав БПК только препараты, которые достаточно давно были разрешены 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 биопротекции, 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. Подчеркнем однако, что перед проведением контролируемых курсов, а в ряде случаев и широкой биопротекции мы считаем необходимой разъяснительную беседу и получение письменного информированного согласия от добровольцев или от родителей охватываемых этими мероприятиями детей.

Рассмотрим некоторые примеры, иллюстрирующие ту последовательность этапов развития биопротекции, которая была обозначена во Введении и в соответствии с которой для экологически неблагоприятных условий, выявленных эпидемиологическими исследованиями или методами оценки риска (этап 1), нами проводился выбор и экспериментальное (этап 2), а затем и «клиническое» (этап 3) испытание эффективных биопротекторов. Некоторые итоги широкого внедрения биопротекции (этап 4) приводятся в следующем разделе статьи.

*Пример 1.* Многосторонние риски для здоровья, физического и особенно психического развития ребенка, начиная с внутриутробного периода жизни, связанные с экологически обусловленной свинцовой экспозицией, относятся к одной из приоритетных и проблем глобальных проблем экологической медицины. Собственные наши многолетние исследования подтвердили высокое значение этих рисков для индустриальных зон Среднего Урала, а также необходимость и несомненную эффективность биопротекции с помощью средств, испытывавшихся как в экспериментах на животных, так и в контролируе-

мых курсах у детей дошкольного возраста и у беременных женщин, и наиболее полно освещены в обзоре [12].

*Пример 2.* Другим предметом озабоченности в отношении здоровья детей, проживающих в нашем регионе, в особенности в его меднопромышленных городах, является высокая распространенность почечных заболеваний при сравнении с остальной Россией. Было высказано предположение, что эта ситуация может быть связана с экологически обусловленной повышенной экспозицией детского населения к характерным для таких городов заведомо нефротоксичным металлам, какими являются свинец и кадмий. Для проверки этой гипотезы в четырех городах были осуществлены два эпидемиологических исследования [21]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что комбинированная свинцово-кадмиевая экспозиция детей, манифестируемая относительным невысоким содержанием этих металлов в моче, действительно вызывает субклиническое поражение почек, проявляющееся повышением экскреции бета-2-микроглобулина ( $\beta_2\mu$ ) – одного из признанных маркеров нефротубулярной патологии, а также характерной для нее повышенной вероятностью аномально высокой плотности мочи.

Затем в экспериментах на крысах было показано, что: (а) как кадмий, так и свинец при повторном воздействии в низких дозах изолированно или в бинарной комбинации вызывают поражение почек, судя по многим функциональным, биохимическим и морфометрическим показателям; (б) в дозах, эквивалентных по отношению к соответствующим средне-смертельным, субхроническая нефротоксичность свинца выше, чем нефротоксичность кадмия; (в) БПК, в состав которого вошли пектин, глутамат, поливитаминный-полиминеральный комплекс и кальциевая добавка, заметно ослабляет комбинированную нефротоксичность этих металлов и способствует их почечной элиминации из организма [14]. Таким образом, задача 2-го этапа была решена.

Чтобы решить задачу 3-го этапа, в 2006 г. еще в одном городе, загрязняемом выбросами медеплавильного комбината, была обследована группа детей дошкольного возраста [13], после чего был проведен 5-недельный курс БПК аналогичного состава. Судя по всем использованным почечным индексам ( $\beta_2\mu$ , жидкокристаллические характеристики мочи и ее относительная плотность; концентрация кадмия и свинца в моче), изменившимся при повторном исследовании статистически значимо, курс биопрофилактики существенно снизил степень повреждения почек. Врачебный осмотр продемонстрировал также улучшение общеклинического статуса детей.

*Пример 3.* В течение многих лет город Карпинск (Свердловская область) характеризуется значительно повышенными показателями онкологической заболеваемости и смертности по сравнению со среднемноголетними показателями не только по области в целом, но и по многим даже более индустриализованным городам [15]. В далеком прошлом в этом городе функционировали небольшие медеплавильный и хроматный заводы, и хотя первый прекратил свое существование около 200, а второй – около 100 лет назад, в почве все еще обнаруживается повышенное содержание ряда токсичных металлов. На расстоянии 9 км под ветром от Карпинска большой завод по электролитическому получению алюминия выбрасывает в атмосферу фториды, бензо (а)пирен и другие ПАУ, но в городе Краснотурьинске, непосредственно прилегающем к этому заводу, онкологическая смертность ниже, чем в Карпинске.

Эпидемиологическое исследование по схеме случай-контроль выявило здесь существенную роль целого комплекса факторов онкологического риска (табл. 3), включая, в частности, необычно высокую распространенность угольных топок в жилищах [15, 22]. В свете проблемы противораковой биологической защиты интересно отметить, что предпочтение молочно-растительно-рыбной пищи было найдено в качестве фактора, снижающего риск рака толстой и прямой кишки. Известно, что вообще «отношение растительной к мясной пище в рационе питания является релевантным фактором, детерминирующим эффект профилактики рака» [19]. В частности, установлена особая защитная роль яблок по отношению к колоректальному раку [17, 18]. Что же касается рыбной пищи, то жир многих рыб особенно богат полиненасыщенными жирными кислотами группы омега-3, которые, являясь предшественниками эйкозаноидов, могут, как было указано выше, рассматриваться в качестве фактора защиты ДНК. Вместе с тем, в том же Карпинске предпочтение жирной пищи оказалось значимым индивидуальным фактором риска развития рака молочной железы, что согласуется с литературными данными, обобщенными Sigmura [32].

На следующем этапе мы нашли [24], что у крыс, подвергнутых субхронической интоксикации комбинацией токсичных и мутагенных металлов (свинец – мышьяк – хром – никель – кадмий) в соотношении, характерном для их содержания в почве этого города, а также фтором и бензо (а)пиреном, удалось существенно ослабить генотоксический эффект действием БПК, в состав которого входили глутамат, пектиновый энтеросорбент, поливитаминный-полиминеральный препарат и кальциевая добавка. Добавление к этому БПК биологически активного препарата из жира рыб благородных пород «Эйкозавитол», богатого жирными кислотами группы омега-3, усилило противогенотоксический эффект.

Затем [12, 24] информация, полученная у жительниц наиболее загрязненных зон Карпинска с помощью специального вопросника, ориентированного на ранее выявленные факторы индивидуального онкологического риска, была использована для формирования группы, в которой он может быть прогнозирован как наиболее высокий. Из этой группы при специально организованном медицинском обследовании были выделены не имеющие рака и согласные на проведение курса биологической профилактики. Параллельно наблюдались равные подгруппы, одна из которых получала экспериментально апробированный БПК, а другая – плацебо. Тесты на повреждение и активность репарации поврежденной ДНК дали статистически значимую положительную динамику только в первой подгруппе (при отсутствии какой-либо динамики во второй), после чего во второй группе также был проведен аналогичный курс БПК [24].

### Широкая реализация биопрофилактики

Получение положительных результатов контролируемых курсов биопрофилактики, примеры которых были только что приведены, дает основание для охвата аналогичными протекторными воздействиями более многочисленных групп населения не только в том же самом городе, но и в других при наличии в них аналогичной или сходной экологической ситуации. Как было указано выше, это составляет 4-й этап системы биопрофилактики, осуществляемой в нашем регионе. До настоящего времени наибольший опыт реализации этого этапа на-

коплен в отношении детей 4–7 лет, причем, как видно из рис. 2, широта охвата этой возрастной группы биопрофилактическими курсами неуклонно нарастала вплоть до 2008 г. В 2009 г. он резко сократился в связи с экономическим кризисом, отразившимся на бюджете областного «экологического фонда», из которого в основном финансировалась вся система, но уже в 2010 г. намечилось существенное восстановление ранее достигнутого уровня. Вместе с тем, даже с привлечением непосредственного финансирования биопрофилактических мероприятий хозяйствующими субъектами как причинителями вреда, этот уровень в условиях Свердловской области близок к максимально достижимому, и дальнейшее расширение биологической профилактики (в частности, желательное ее проведение не одним, а повторными двумя-тремя курсами ежегодно) требует той или иной формы использования собственных средств населения.

В связи с этим мы придаем особое значение информированию населения промышленных городов не только о существующих экологически обусловленных рисках для его здоровья, но и о значении биопрофилактики как инструмента снижения этих рисков и о ее эффективности. Около 10% детей, получавших БПК на 4-м этапе, ежегодно выбираются местными врачами-педиатрами и осматриваются перед и после проведения курса на основе единой схемы. Эти обследования всегда показывают, что у 70–80% детей из числа тех, которые имели какие-либо нарушения состояния здоровья, оно после проведения курса существенно улучшается. Опрос всех родителей с помощью краткой анонимной анкеты показывает, что их оценка влияния БПК на здоровье ребенка и мнение о целесообразности повторения курса практически в 100% случаев положительны.

Вторую численно значительную субпопуляцию, на которую в условиях тех же городов нацелена широкая биопрофилактика, составляют беременные женщины с повышенным содержанием свинца в крови в связи с производственной и/или экологически обусловленной экспозицией этому металлу. Эпидемиологические и теоретические предпосылки к биопрофилактическому воздействию на них, критерии отбора женщин для биопрофилактики и предварительная оценка ее эффективности подробно рассмотрены в другой публикации [26], и здесь мы ограничимся воспроизведением одной из приведенных в ней диаграмм (рис. 3).

### Заключение

Мы полагаем, что теоретически обоснованные, экспериментально апробированные и оказавшиеся практически осуществимыми и эффективными подходы к повышению индивидуальной и, тем самым, **популяционной** устойчивости человека к действию токсических факторов *окружающей среды, которые были* рассмотрены в настоящей статье, заслуживают дальнейшего развития и использования как в Свердловской области, так и за ее пределами с адаптацией к особенностям экологической и социально-экономической ситуации того или иного региона. Мы далеки от утверждения, что такая биологическая профилактика является лучшим способом управления профессионально и экологически обусловленными рисками для здоровья населения, но убеждены в том, что в ближайшей перспективе она является необходимым и при том наименее затратным путем перехода от анализа этих рисков к хотя бы частичной реальной защите от них, в первую очередь, наиболее уязвимых субпопуляций.

### Литература

1. Дегтярева Т.Д. Влияние биотических доз меди на развитие свинцовой интоксикации в эксперименте // Вопросы медицины труда и промышленной экологии: сборник научных трудов. – Екатеринбург, 2001. – С. 49–52.
2. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А. и др. Биологическая профилактика вредных эффектов комбинированного действия некоторых токсичных металлов и органических загрязнителей среды обитания // Гигиена и санитария. – 2007. – № 3. – С. 37–40.
3. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации (эксперимент. исследован.) // Мед. труда и пром. экол. – 2000. – № 3. – С.40–43.
4. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Экспериментальное изучение защитного действия глутамината натрия при свинцовой интоксикации // Медицина труда и экология человека в горно-металлургической промышленности: сборник научных трудов. – Екатеринбург: МНЦПиОЗРП, 1998. – С. 86–91.
5. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. 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. Онищенко. – Екатеринбург, 2004. – С. 137–142.
6. Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А. и др. 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-практич. работ, посвящен. 80-летию госсанэпидслужбы России. – Екатеринбург, 2002. – С. 175–179.
7. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. – Екатеринбург: Институт промышленной экологии Уральского отделения РАН, 1995. – 326 с.

8. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы экологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ // Екатеринбург: МНЦП и ОЗРП, 1999. – 107с.
9. 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. – Т. 48, № 2. – С. 65–72.
10. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. и др. Биологическая профилактика как комплексное воздействие, повышающее резистентность организма к действию вредных химических факторов производственной и окружающей среды // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2005. – № 2. – С.70–76.
11. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. и др. Торможение комплексом биопротекторных средств общетоксического и тиреотоксического действия комбинации металлов-загрязнителей среды обитания // Токсикологический вестник. – 2004. – № 2. – С. 23–29.
12. Кацнельсон Б.А., Макеев О.Г., Кочнева Н.И. и др. Контролируемое испытание на женщинах-добровольцах комплекса средств биологической защиты организма от экологически обусловленного токсического и канцерогенного риска // Токсикологический вестник. – 2008. – № 3. – С.12–19.
13. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярева Т.Д. и др. 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. – С. 11–15.
14. Киреева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д. и др. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов // Токсикологический вестник. – 2006. – № 3. – С. 26–32.
15. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Кузьмин С.В. Экологическая эпидемиология: принципы, методы, применение. – Екатеринбург, 2003. – 276 с.
16. Слепян Э.И. Принципы патологической экологии // Региональная экология. – 1998. – № 1. – С. 53–79.
17. Jedrychowski W., Maugeri U. An apple a day may hold colorectal cancer at bay: A recent evidence from case-control study // European Epi-Marker. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 1–8.
18. Jedrychowski W.A., Maugeri U., Popiela T. (editors). Dietary Prevention of Colorectal Cancer. – Krakow: Jagiellonian University Press, 2009. – 196 p.
19. Kapiczewska M. A vegetable to meat consumption ratio as a relevant factor determining cancer preventive diet: The Mediterranean versus other European countries // Forum Nutr. – 2006. – № 59. – P. 130–157.
20. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. et al. Biological prophylaxis: enhancing host's resistance to adverse health effects of long-term exposures to some inorganic toxic environmental pollutants – principles and results // Int. J. Immunorehabilit. – 2000. – № 2. – P. 131 (Abstract).
21. Katsnelson B.A., Kireyeva E.P., Kuzmin S.V. et al. An association between incipient renal damage and urine cadmium and lead levels in young Russian children: a case control study // European Epi-marker. – 2007. – Vol. 11, № 4. – P. 1–8.
22. Katsnelson B.A., Kosheleva A.A., Kuzmin S.V. et al. Risk factors for lung, colon, and breast cancers in a small Russian town with unusually high cancer morbidity rates // Epidemiology. – 2004. – Vol. 15, № 4. – P. 32 (Abstract).
23. 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. Environ. Sci. and Engineering. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 53–61.
24. Katsnelson B.A., Makeyev O.H., Kochneva N.I. et al. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxicants // Central Europ. J. Occup. and Environm. Med. – 2007. – Vol. 13. – № (3–4). – P. 251–264.
25. Katsnelson B.A., Polzik E.V. and Privalova L.I. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis // Environm. Health Persp. – 1986. – № 68. – P. 175–185.
26. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V. et al. Lead and childhood: risks and their management (the Middle Urals experience) // Central Europ. J. Occup. and Environm. Med. – 2008. – Vol. 14. – № 3. – P. 3–25.
27. Katsnelson B.A., Yeremenko O.S., Privalova L.I. et al. Toxicity of monazite particulate and its attenuation with a complex of bio-protectors // Medicina del lavoro. – 2009. – Vol. 100. – P. 455–470.
28. Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S. and Belobragina G.V. A further experimental study of the antisilicotic effect of glutamate // Brit. J. Industr. Med. – 1984. – № 41. – P. 518–525.
29. Polzik E.V., Katsnelson B.A., Kochneva M.Yu. and Kasantsev V.S. The principles of predicting the individual risk of silicosis and silicotuberculosis // Med. Lavoro. – 1990. – № 81. – P. 87–95.
30. Polzik E.V., Katsnelson B.A., Yakusheva M.Yu. and Kasantsev V.S. A follow-up on workers with predicted individual susceptibility to silicosis // Med Lavoro. – 1993. – № 84. – P. 249–255.
31. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Sutunkova M.T. et al. Attenuation of some adverse health effects of chrysotile asbestos with a bioprotective complex in animal experiments // Central Europ. J. Occup. and Environm. Med. – 2007. – Vol. 13. – № 3. – P. 3–14.
32. Sugimura T. Food and cancer // Toxicology. – 2002. – Vol. 181. – № 182. – P. 17–21.