

УДК 546+615.9

Разработка средств, повышающих устойчивость организма к действию неорганических загрязнителей производственной и окружающей среды

Б. А. Кацнельсон, Т. Д. Дегтярёва, Л. И. Привалова

БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ КАЦНЕЛЬСОН — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела токсикологии и биологической профилактики Медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, заслуженный деятель науки РФ. Область научных интересов: промышленная и экологическая токсикология и эпидемиология.

ТАМАРА ДМИТРИЕВНА ДЕГТЯРЁВА — доктор биологических наук, старший научный сотрудник Медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. Область научных интересов: промышленная и экологическая токсикология.

ЛАРИСА ИВАНОВНА ПРИВАЛОВА — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Медицинского научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий. Область научных интересов: промышленная и экологическая токсикология и эпидемиология.

620014 Екатеринбург, ул. Попова, д. 30, Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, тел. (343)371-87-21, факс (343)371-87-40, E-mail Bkaznelson@etel.ru

Воздействию вредных неорганических веществ подвергаются многочисленные профессиональные контингенты, занятые на предприятиях горнорудной, металлургической, машиностроительной и химической отраслей, и еще большее по численности население тех районов, которые находятся под влиянием газопылевых выбросов, сточных вод и твердых отходов этих производств. Вредные неорганические вещества, действуя даже в малых дозах, но в течение длительного времени, вызывают широкий спектр вредных эффектов — от сдвигов общей реактивности организма, функциональных нарушений и субклинических нарушений здоровья до выраженной патологии.

В последние десятилетия особую озабоченность мирового сообщества токсикологов и гигиенистов вызывают так называемые стойкие органические загрязнители (СОЗ), нередко именуемые «грязной дюжиной», поскольку к этой группе обычно причисляют 12 веществ. Между тем почти все неорганические загрязнители с позиций экологической токсикологии являются не менее, если не более стойкими, чем СОЗ. Химические превращения, которым то или иное вещество подвергается в воде и почве, могут изменить его миграционную способность и снизить токсичность, однако в любом случае она сохраняется. При этом токсичные вещества либо сами в малых дозах являются биотическими факторами, либо вступают в конкурентные отношения с биомикроэлементами, поэтому для них существуют и естественные «проторенные пути» перехода по так называемым пищевым цепочкам вплоть до организма животных и человека, и естественные механизмы задержки в нем.

Обеспечить полное исключение или хотя бы снижение до гарантированно безопасных уровней всех многочисленных вредных воздействий, которым человек подвергается со стороны окружающей среды, при современном состоянии технологии и экономики в большинстве случаев не удастся. Поэтому медико-

биологические науки (в первую очередь, токсикология) не могут устраниваться от поиска встречного пути повышения устойчивости организма человека к вредным воздействиям. На наш взгляд, наиболее удачное обозначение этого направления — «биологическая профилактика» как термина, подчеркивающего, что речь идет о воздействии не на вредные факторы среды, а на реактивность и резистентность организма по отношению к ним, т.е. на биологические предпосылки к развитию профессиональной или экологически обусловленной патологии [1, 2].

Конечной целью биологической профилактики является снижение популяционного риска, т.е. уменьшение числа заболеваний либо доклинических нарушений здоровья, вызываемых данной вредной экспозицией. Эта цель может быть достигнута принципиально разными способами. Один из них, реально осуществимый для снижения риска в производственных условиях, — это исключение поступления на работу тех лиц, чувствительность которых к вредным факторам, связанным с этой работой, существенно превышает среднюю. На основе генетических, физиологических, биохимических способов тестирования такой чувствительности можно сформировать рабочую субпопуляцию со сниженной вероятностью развития неблагоприятных эффектов воздействия этих факторов. Условно мы называем этот путь «коллективной», или «популяционной» биологической профилактикой.

Другой способ основан на использовании таких воздействий на организм, которые, будучи надежно безвредными сами по себе, повышают его устойчивость к действию вредного фактора или факторов среды. Сюда же можно отнести полное исключение или хотя бы ограничение тех реально существующих бытовых, пищевых и других факторов, влияющих на организм, которые могут усилить его чувствительность к вредной экспозиции независимо от того, являются ли они для него сами безусловно вредными или же

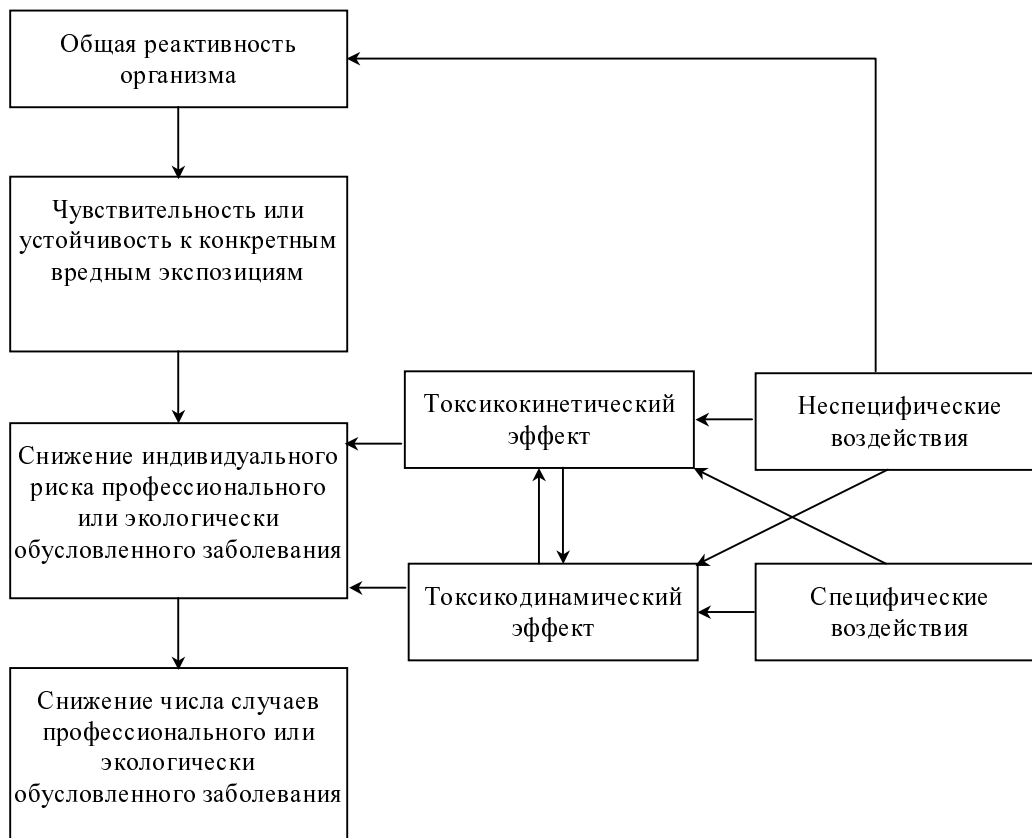
безопасными вне условий сопутствующей вредной экспозиции. В результате применения таких биопротективных воздействий хотя бы к части популяции в ней может быть снижен процент чувствительных лиц и тем самым достигнута та же цель, что и при «коллективной» биопротекции. Однако при реализации второго способа объектом непосредственного воздействия является индивидуум, который и «выигрывает» в первую очередь, имея возможность работать или жить в тех же условиях, но при сниженном риске. Поэтому в данном случае мы говорим об «индивидуальной» биологической профилактике. Можно условно подразделить это направление на пассивную индивидуальную биологическую профилактику (защита путем исключения воздействий, снижающих резистентность) и активную (защита направленными воздействиями) [1, 3]. Именно последняя и является предметом обсуждения в данной статье.

Проблема активной биопротекции разрабатывается нашей группой уже свыше 20 лет. За этот период в десятках экспериментов были испытаны различные способы повышения резистентности организма к действию диоксида кремния, хорошо и плохо растворимых соединений свинца, мышьяка, хрома, марганца, фтора, а также комбинаций токсичных металлов (свинец—мышьяк—медь—кадмий, свинец—хром—мышьяк—кадмий, свинец—медь—селен—мышьяк—никель и др.) в соотношениях, характерных для среды обитания в некоторых городах, имеющих предприятия цветной металлургии. В качестве биопротекторов испытыва-

лись глутаминат натрия, сапарал — адаптоген растительного происхождения, отдельные витамины и поливитаминно-минеральные препараты, пектиновые энтеросорбенты, пищевые кальциевые добавки, биотические дозы меди, иод- и железосодержащие препараты, иодные и сероводородные ванны, импульсное электромагнитное поле, а также различные комплексы этих средств [4—13]. Некоторые из них после тщательной экспериментальной проверки проходили контролируемые испытания в реальных условиях [14—18].

На основании проведенных исследований сложилась определенная система теоретических представлений, позволяющих вести более целенаправленный поиск новых путей повышения эффективности биологической профилактики. Ниже мы попытаемся обобщить эти представления, иллюстрируя их некоторыми примерами.

На схеме представлены основные звенья системного подхода к поиску средств биологической профилактики. Этот подход основан на использовании средств и воздействий: а) направленных на повышение эффективности естественных механизмов детоксикации и/или элиминации, и тем самым на снижение временной задержки вредного вещества в организме и особенно в органах-мишенях — *токсикокинетическая биопротекция*, б) направленных на повышение функциональных резервов на всех уровнях организма, повреждаемых токсичным веществом, на повышение эффективности репаративных и замещающих процессов, на использование функциональных антагонизмов



Система активной индивидуальной биологической профилактики

между металлами — токсикодинамическая биопрофилактика.

Типичным примером биопротектора токсикокинетической направленности могут служить энтеросорбенты, в частности, широко испытанный в наших исследованиях свекловичный пектин, препятствующие как первичному всасыванию металлов из кишечника (в который они поступают не только через рот, но и в результате элиминации через глотку пылевых частиц, первично отложившихся в респираторном тракте), так и реабсорбции металлов в кишечнике, в который они выводятся печенью. Типичными токсикодинамическими биопротекторами являются глутаминат натрия, сапарал, витамины и металлы — антагонисты свинца (кальций, медь в биотической дозировке, железо, а возможно, и цинк).

Наши исследования показали, что названные два аспекта активной биологической профилактики — токсикокинетический и токсикодинамический — почти неразрывно связаны друг с другом и взаимообусловлены. Не только снижение задержки вредного вещества в организме тормозит развитие патологического процесса, но и повышение устойчивости к повреждающему действию этого вещества на клетки и органы, контролирующие процессы его элиминации (легочный макрофаг, печень, почки), способствует сохранению эффективности этих процессов и тем самым снижению задержки токсичного вещества.

Результаты одного из проведенных нами экспериментов (табл. 1) показали, что почти такое же снижение концентрации свинца в крови, как и под воздействием свекловичного пектина, дают токсикодинамические протекторы глутаминат натрия и глюконат кальция [6]. Подчеркнем, что это только один из примеров в серии экспериментов по изучению биопрофилактического воздействия на развитие хронической интоксикации не только свинцом, но и мышьяком, хромом или фторидами [4, 5]. Глутаминат натрия неоднократно был показан как наиболее эффективное средство снижения задержки диоксида кремния в легочной ткани и внелегочных лимфоузлах [3]. Между тем глутаминат не стимулирует механизмы элиминации частиц, а только защищает один из этих механизмов от повреждения, т.е. первично действует как типичный токсикодинамический биопротектор. Такая взаимосвязь токсикокинетического и токсикодинамического эффектов изученных нами биопротекторов неодинаково выражена при действии различных ядов, но в целом может рассматриваться как общая закономерность.

По специфичности действия и токсикокинетические, и токсикодинамические средства активной биопрофилактики могут быть разделены на три группы. Первая группа — более или менее специфичные протекторы в отношении данного яда. Они вмешиваются в механизмы токсикокинетики и токсикодина-

Таблица 1

Результаты изучения действия некоторых средств биологической профилактики экспериментальной свинцовой интоксикации.
Испытаниям подвергалась группа крыс, получавших свинец и указанные в таблице биопротекторы

Показатель интоксикации	Результаты анализа				
	без протектора	пектин	глутаминат Na (ГН)	Ca	Пектин + ГН + Ca
Pb в крови, мкг/мл	5,02 ± 0,72	1,94 ± 0,21*	2,20 ± 0,38*	3,17 ± 0,68*	2,09 ± 0,27*
Ретикулоциты 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 (на г/л)	55,0 ± 3,6	53,0 ± 7,5	47,2 ± 4,6	51,1 ± 5,7	35,6 ± 4,6*
Метилендиамин 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*
δ-Аминолевулиновая кислота в моче, мкмоль/л	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 сукцинат-дегидрогеназы (число гранул в 50 лимфоцитах)	414,0 ± 7,0	437,0 ± 16,1	504,2 ± 1,2*	449,9 ± 17,9	515,6 ± 14,1*
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	1,71 ± 0,04	1,86 ± 0,10	1,81 ± 0,06	1,79 ± 0,08	2,18 ± 0,10*

Примечание: «*» отмечены показатели, по которым отличие от группы, получавшей только свинец, статистически значимо при $p < 0,05$.

мики, присущие исключительно этому яду (или хотя бы в такие, которые только при данной интоксикации играют ключевую роль). Примером могут служить тиамин при мышьяковой интоксикации, кальций и медь — при отравлении свинцом. Вторая группа — биопротекторы, действие которых направлено на механизмы, существенные в токсикокинетике и/или в токсикодинамике целой группы ядов. Пример: показанная нами защита макрофага глутаминатом от действия малорастворимых цитотоксичных частиц диоксида кремния, оксида свинца, фторида кальция и ортоарсената кальция. Третья группа — преимущественно неспецифические биопротекторы, эффект которых реализуется через такие реакции организменного уровня, как общий адаптационный синдром или как состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) по Н.В. Лазареву, повышающие эффективность самых различных общих защитных механизмов. Отметим, что не всегда удается связать это благоприятное влияние с конкретными токсикокинетическими или токсикодинамическими звеньями процесса. Примеры: глутаминат натрия и сапарал.

Вторая закономерность биологической профилактики, о которой позволяют говорить наши исследования, заключается в том, что количественно неодинаковая эффективность ее в случае действия различных веществ зависит именно от сочетания специфических (для данной патологии) и неспецифических механизмов функционирования протектора. Один и тот же биопротектор в разных случаях может либо оказывать, главным образом, специфический эффект, действуя на ключевое звено токсикодинамики и/или токсикокинетики (глутаминат, а также иодные ванны и импульсные электромагнитные поля при действии диоксида кремния), либо помогать организму преимущественно как средство, повышающее его неспецифическую сопротивляемость (глутаминат и сапарал при различных хронических интоксикациях), но, по всей вероятности, эти типы защиты сочетаются в любом случае.

Следует подчеркнуть особо важное значение неспецифического биопротекторного действия. Во-первых, неспецифичность протектора означает реальную возможность эффективного действия соответствующих средств не только при изученных нами, но и при других хронических интоксикациях. Во-вторых, эффективность фармакологических адаптогенов косвенно свидетельствует о возможной пользе других способов повышения неспецифической сопротивляемости, хорошо известных профилактической медицине, но далеких от массового использования (физическая культура, закаливание, рациональное питание, в целом здоровый образ жизни).

Данные, приведенные в табл. 1, демонстрируют также пример эффективности комплексного применения нескольких биопрофилактических средств. В эксперименте с субхронической интоксикацией крыс, подвергавшихся заправке ацетатом свинца, было показано, что прием биопрофилактического комплекса, состоящего из глутамината натрия, пектинового энтеросорбента и глюконата кальция, дает выраженный профилактический эффект [6, 19]. Особо следует отметить статистически значимое снижение концентрации свинца в крови примерно в 2,4 раза. Хотя по этому токсикокинетическому эффекту особых пре-

имуществ комплексной биопрофилактики по сравнению с применением одного только глутамината или пектина не было выявлено, но эффективность относительно влияния на токсикодинамику, судя по показателям развития интоксикации в группах, получавших те же средства отдельно, оказалась ниже. Из 25 токсикодинамических показателей, которые регистрировались в этом исследовании, о положительном эффекте (выражавшемся в статистически значимом благоприятном отличии от незащищенной группы и/или в сближении с соответствующей контрольной группой) свидетельствуют только 5 показателей интоксикации в группе, получавшей пектин, 7 — в группе, получавшей кальций, 8 — в группе, получавшей глутаминат, и 12 — при приеме полного комплекса. Дополнительное подтверждение более высокой эффективности комплекса биопротекторов предоставили результаты математического анализа данных этого эксперимента на основе распознавания образов [8].

На примере мышьяковой интоксикации, для защиты от которой использовался комплекс, включающий глутаминат, пектин и витамин В₁, было также выявлено значительное преимущество комплексного применения препаратов перед изолированным их введением и по токсикодинамическим показателям, и по сниженному накоплению мышьяка в организме.

Вместе с тем анализ результатов наших исследований указывает на то, что для повышения эффективности комплексной биологической профилактики целесообразно подбирать сочетания таких средств, у которых точки приложения защитного действия и/или основные его механизмы существенно не совпадают. Тот факт, что потенцирование токсического действия (синергизм) наблюдается именно при таком несовпадении или неполном совпадении механизмов действия яда, — хорошо известная токсикологическая закономерность. Наши же исследования дают основание говорить об аналогичной закономерности биологической защиты от яда. Мы наблюдали синергизм защитного действия только в случае применения комплексов биопротекторов, в которых сочетались препараты с принципиально неодинаковыми механизмами этого действия, в то время как комбинация двух адаптогенов (глутаминат и сапарал) не давала даже суммированного эффекта защиты. Поэтому в биопрофилактические комплексы мы включаем только один из этих препаратов, выбирая тот, который наиболее эффективен при данной интоксикации (как правило, это глутаминат натрия, но, например, при хромовой интоксикации преимущества имеет сапарал).

Еще одна закономерность, выявленная нами, состоит в том, что оба эти адаптогена, но в особенности глутаминат как средство, повышающее неспецифическую сопротивляемость организма и вместе с тем способствующее стабилизации клеточных мембран через активацию важнейшего для нее биоэнергетического процесса, в той или иной мере повышают (не только *in vitro*, но и *in vivo*, в том числе при пероральном применении) резистентность макрофага к цитотоксическому повреждению фагоцитируемыми частицами [1]. И этот эффект проявляется, несмотря на то, что механизмы цитотоксичности диоксида кремния и малорастворимых соединений свинца, фтора, хрома или мышьяка неоднотипны. Если учесть, что воздух

Таблица 2

Результаты изучения влияния биопрофилактики на частоту микроядер в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга при интоксикации металлами.

Испытания проводили на крысах при субхроническом внутрибрюшинном введении токсикантов

Токсикант — оксид мышьяка

Группа	Число микроядер на 1000 ПХЭ
Контроль интактный	5,80 ± 0,78
Контроль на пектин	5,90 ± 1,38
Мышьяк	7,50 ± 0,95
Мышьяк + витамин В ₁	6,00 ± 1,18
Мышьяк + пектин	6,25 ± 0,86
Мышьяк + глутаминат	5,40 ± 1,03
Мышьяк + комплекс трех протекторов	4,44 ± 0,81*

* Отличие от группы «Мышьяк» статистически значимо при $p < 0,05$.

Токсикант — комбинация мышьяк-свинец-хром-кадмий

Группа	Число микроядер на 1000 ПХЭ
Контроль интактный	3,75 ± 0,83**
Контроль на комплекс («Пиковит», сапарал, пектин)	4,86 ± 0,81
Комбинация металлов	6,55 ± 0,72
Комбинация металлов + комплекс	4,71 ± 0,69*

** Отличие от группы «Комбинация металлов» значимо при $p < 0,1$ ($t = 1,9$). ** То же при $p < 0,05$.

рабочих зон и газо-пылевые выбросы предприятий указанных в начале статьи отраслей промышленности содержат эти вещества либо преимущественно, либо отчасти в виде аэрозольных частиц и что жизнеспособный легочный (альвеолярный) макрофаг является основным эффектором процесса самоочищения глубоких дыхательных путей от таких частиц, то становится очевидным, что такое защитное действие адаптогенов имеет важное практическое значение.

Показано также, что снижая биопрофилактическими средствами токсичность металла и накопление его в органах и клетках-мишенях, можно уменьшить и мутагенное действие, если оно присуще этому металлу [20]. Проявление такого эффекта позволяет предположить и возможность снижения канцерогенности, которая, если и не для всех, то, безусловно, для некоторых металлов — инициаторов канцерогенеза (например, для мышьяка и хрома) связана с их мутагенностью. Таким образом, раскрываются новые защитные возможности биопрофилактических средств, что особенно важно для обеспечения здоровья населения промышленных регионов, поскольку среди металлов, в различных сочетаниях загрязняющих среду обитания, имеются заведомые канцерогены — хром, мышьяк, кадмий. Мутагенность присуща и свинцу, однако его канцерогенность для человека эпидемиологическими данными не подтверждается.

Примеры антимутагенной активности одного из испытанных нами биопрофилактических комплексов приведены в табл. 2. Отметим, что в отношении торможения мутагенного действия мышьяка эффективным оказался именно комплекс, а не отдельные его компоненты. Как упомянуто выше, более высокая защитная эффективность того же комплекса по сравнению с изолированными биопротекторами при действии мышьяка была отмечена также по токсикодинамическим и токсикокинетическим показателям. Это соответствие результатов мы рассматриваем как один из аргументов в пользу того, что антимутагенный эффект, вероятнее всего, является вторичным.

Подбирая биопрофилактические комплексы для экспериментального испытания при той или иной изолированной или комбинированной интоксикации, мы руководствуемся изложенными выше теоретическими соображениями и ранее полученными результатами экспериментов, но считаем, что нецелесообразно проводить испытания средств, еще не вошедших в широкую практику профилактического применения. Более того, мы считаем недостаточным доводом для таких испытаний имеющееся разрешение Министерства здравоохранения на использование того или иного препарата как лечебного, поскольку те требования, которые могут быть предъявлены к средствам биологической профилактики и к средствам патогенетической терапии в отношении их безвредности, существенно не отличаются.

Как известно, возможность побочных эффектов не исключает клинического применения тех или иных медикаментов или средств немедикаментозной терапии. Принимая решение в каждом конкретном случае, врач сопоставляет тяжесть и вероятность этих эффектов с тяжестью и вероятностью неблагоприятного течения и исхода болезни без соответствующего лечения. Кроме того, следует иметь в виду, что опасность

побочного действия терапевтических средств снижается, когда они применяются под постоянным или периодическим врачебным наблюдением, позволяющим своевременно изменить лечебную тактику.

В случае профилактического применения какого-либо средства ситуация принципиально иная. Во-первых, профилактика проводится по отношению к практически здоровым людям, которые могут заболеть лишь с той или иной вероятностью без применения этого средства, поэтому возможность вреда от него самого в принципе недопустима. Во-вторых, широкое внедрение профилактического средства в практику, т.е. воздействие на большие группы людей, создает условия для реализации даже тех побочных эффектов, вероятность которых невелика. Между тем достаточно единичных случаев, когда профилактическое средство причинило явный вред, чтобы подорвать доверие к самой идее биологической профилактики. В-третьих, врачебный контроль осуществим только на стадии испытания профилактического средства, проводимого на численно ограниченной группе людей, и практически отсутствует при последующем его широком использовании. По этим причинам методы и средства биологической профилактики должны быть (на рекомендуемом уровне их дозировки) настолько свободны

от собственного вредного действия на организм, насколько это может быть достоверно установлено.

Что же касается упомянутых контролируемых курсов биопрофилактики, то с соблюдением указанного условия (контроля) они не только возможны, но и необходимы для того, чтобы проверить положительный эффект, полученный в экспериментах, прежде чем рекомендовать внедрение данного препарата или способа биопрофилактики в практику. Приведем результаты ряда испытаний, проводившихся с нашим участием.

Месячный прием драже на основе пектинсодержащего препарата группой детей, концентрация свинца в крови (показатель PbV) которых превышала 10 мкг/дл, приводил к статистически значимому снижению PbV: с $14,5 \pm 0,5$ (до приема препарата) до $10,6 \pm 0,6$ мкг/дл (после приема), $p < 0,05$. В контрольной группе (без приема пектинсодержащего препарата) снижение показателя PbV было менее выраженным и незначимым статистически с $9,6 \pm 1,0$ до $8,2 \pm 1,0$ мкг/дл [14]. В другом случае 45 детей, посещающих одно и то же дошкольное учреждение и проживающих на территории, загрязненной комбинацией металлов хром—свинец—мышьяк—кадмий, получали биопрофилактический комплекс, состоящий из пектина, поливитаминно-минерального препарата «Пиковит» и сапарала. Другие 49 детей того же города (контрольная группа) получали таблетки витамина С с глюкозой в качестве плацебо. Измерения чувствительных показателей токсического действия свинца выявили положительную динамику только в первой группе. Концентрация δ -аминолевулиновой кислоты в моче до и после курса биопрофилактики составляла $40,5 \pm 2,41$ и $31,8 \pm 2,21$ мкмоль/л, $p < 0,05$; в контрольной группе эти показатели, соответственно, были равны $31,5 \pm 1,58$ и $33,5 \pm 1,41$ мкмоль/л; активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, соответственно, по группам: $630,1 \pm 24,4$ и $879,0 \pm 20,0$; $783,2 \pm 28,2$ и $742,4 \pm 28,6$ гранул в 50 лимфоцитах [17, 18].

Дети, имеющие повышенный уровень PbV в крови и проживающие на территории, загрязненной комбинацией металлов медь—свинец—мышьяк—кадмий, прошли двухнедельный контролируемый курс биопрофилактики (прием глутаминовой кислоты, пищевой смеси на яблочном пектине, криокомплекса «Кальций» и «Пиковит») на базе детской клинической больницы. Курс привел к снижению уровня свинца в крови у 16 детей, имевших исходный PbV более 6 мкг/дл, в среднем на 2,6 мкг/дл, а наиболее резкое снижение (на 7,7 мкг/дл) наблюдалось у троих, у которых исходный показатель был наиболее высоким (> 10 мкг/дл).

Амбулаторный прием аналогичного комплекса на фоне той же токсичной комбинации другой группой детей способствовал выведению свинца и кадмия с мочой (PbV до и после курса, соответственно, $1,22 \pm 0,15$ и $3,04 \pm 0,33 \cdot 10^{-2}$; $3,65 \pm 0,25$ и $5,68 \pm 0,88 \cdot 10^{-2}$ мкг/л) [17, 18].

Накопленный нами опыт дает основание заключить, что биопрофилактические комплексы на основе сочетания пектина, адаптогена (глутамата или сапарала), поливитаминных и кальциевых препаратов окажутся весьма эффективными при воздействии любой комбинации токсичных элементов в среде обитания,

загрязняемой предприятиями металлургии и машиностроения. Тем не менее каждая новая биопротекторная комбинация должна обязательно пройти предварительное экспериментальное испытание с варьированием состава. Кроме того, при составлении биопрофилактического комплекса необходимо учитывать собственные конкретному региону эндемические микроэлементные дефициты.

Например, имеющиеся признаки медного дефицита у детей в городах Свердловской области (даже на фоне несомненного загрязнения среды обитания медеплавильными предприятиями) следует признать особо неблагоприятными, если учесть характерное для этих территорий загрязнение свинцом — токсикологическим антагонистом меди. Вместе с тем нами было показано, что медь даже в биотических дозах снижает вредное действие токсических доз свинца [21]. Поэтому целесообразно включать в состав биопрофилактических комплексов, предназначенных к применению в подобных условиях, полиминеральные препараты, содержащие медь. В случае другого, не менее распространенного в современных условиях дефицита, а именно дефицита железа, также неблагоприятно сочетание со свинцом, который, как известно, тормозит синтез гема, дополнительно препятствуя утилизации железа. Как показали эксперименты, в которых воспроизводились условия интоксикации с различными токсичными комбинациями, включающими свинец, дополнение биопрофилактического комплекса препаратом железа повышает защитный эффект.

Еще один типичный пример сочетания микроэлементного дисбаланса, обусловленного интоксикацией, с экзогенной микроэлементной недостаточностью связан с решением проблемы дефицита иода. Изучение вредного воздействия токсичных металлов на щитовидную железу особенно важно для разработки профилактики населения тех регионов, где многокомпонентное загрязнение окружающей среды такими металлами сочетается с дефицитом иода, вызывающего эндемическую зобу. Мы нашли, что субхроническое воздействие на крыс комбинации свинца, хрома, мышьяка и кадмия, моделирующей реальное загрязнение среды обитания в одной из таких промышленных зон эмиссиями медеплавильного завода и завода хромовых солей, приводит к нарушению морфоструктуры щитовидной железы, снижению концентрации в крови тиреотропного гормона гипофиза, а также триодтиронина и тироксина. Литературные данные позволяют связать обнаруженный тиреотоксический эффект, в первую очередь, с действием свинца. Введение крысам перорально биопрофилактического комплекса, состоящего из сапарала, пектинового энтеросорбента, поливитаминно-минерального препарата «Пиковит», кальциевой пищевой добавки и препарата иода («Йод-актив»), на протяжении всего периода затравки той же комбинацией металлов способствовало задержке развития интоксикации, а также оказывало нормализующее влияние на состояние щитовидной железы и тиреогормональный спектр. Биопрофилактический комплекс, включающий те же компоненты, но без иодной добавки, также оказался эффективным, однако его благоприятное влияние на состояние щитовидной железы и на гормональный спектр и эффект снижения общетоксического действия комбинации металлов

менее выражены [22]. Результаты эксперимента позволили рекомендовать использование комплекса с иодной добавкой для биологической профилактики в районах, подвергающихся техногенной нагрузке свинцом и его комбинацией с токсичными тяжелыми металлами.

В заключение отметим, что в нашем Медицинском центре продолжают работы по экспериментальному обоснованию способов биопрофилактики различных, в основном комбинированных интоксикаций, и по организации контролируемых испытаний. Начато широкое внедрение эффективных способов.

В ближайшей перспективе предстоит, в частности, расширить работы по изучению возможности использования биомикроэлементов в качестве антагонистов токсичных металлов. Предусматривается также проведение исследований иммуномодулирующих эффектов биопрофилактики для расширения ее теоретической базы (с учетом роли иммунотоксичности в развитии ряда неспецифических механизмов токсичности).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. Екатеринбург, Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, 1999, 106 с.
2. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. e. a. International J. Immunorehabilitation, 2000, v. 2, № 3, p. 131.
3. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: изд. УрО РАН, 1995, 325 с.
4. Грехова Т.Д., Кацнельсон Б.А., Колмогорцева В.М. и др. Медицина труда и пром. экология, 1994, № 8, с. 20—23.
5. Grekhowa T.D., Katsnelson B.A., Kolmogortseva V.M. e. a. Current Toxicology, 1993, v. 1, № 2, p. 149—159.
6. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. В сб.: Медицина труда и экология человека в горно-металлургической промышленности. МЗ РФ. Екатеринбург, 1998, с. 86—91.
7. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Матер. IV междунар. симпозиума: Биологически активные добавки к пище: XXI век. 22—24 мая 2000 г., Россия, Санкт-Петербург.-М.: изд-во «VIP Publishing», 2000, с. 74—75.
8. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Медицина труда и промышленная экология, 2000, № 3, с. 40—43.
9. Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А. и др. Матер. Пленума межвед. науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ: Экологически обусловленные заболевания человека: методологические проблемы и пути их решения. 21—22 декабря 2000 г. М., НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, с. 31—32.
10. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Гигиена и санитария, 2001, № 5, с. 71—73.
11. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Медицина труда и пром. экология, 2001, с. 44—48.
12. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Матер. IX съезда гигиенистов и санитарных врачей. М., 2002, т. 1, с. 411—414.
13. Дегтярева Т.Д. В сб.: Актуальные проблемы обеспечения санэпидблагополучия в регионах Центральной России. Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. Липецк, 2001, вып. 2, с. 124—126.
14. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. В сб.: Медицина труда и экология человека в горно-металлургической промышленности. МЗ РФ. Екатеринбург, 1998, с. 81—85.
15. Кузьмин С.В., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А. и др. В сб.: Экологические проблемы промышленных регионов. Екатеринбург, 2000, с. 153.
16. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Малых О.Л. и др. Медицина труда и пром. экология, 1998, № 12, с. 35—37.
17. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова В.И. и др. Принципы и методы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной свинцовой интоксикации. Пособие для врачей. Екатеринбург, 2000, 29 с.
18. Кузьмин С.В., Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д. и др. Принципы и методические подходы к биологической профилактике детской экпатологии в связи с загрязнением среды обитания токсичными металлами. Пособие для врачей. Екатеринбург, 2002, 29 с.
19. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Береснева О.Ю. и др. Уральское медицинское обозрение, 2000, № 2(29), с. 59—61.
20. Береснева О.Ю., Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А. Матер. междунар. симп. «Приоритетные направления противораковой борьбы в России». Екатеринбург, Уральская государственная медицинская академия, 2001, с. 50—52.
21. Дегтярева Т.Д. В сб.: Медицина труда и пром. экология, Екатеринбург, Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий 2001, с. 49—52.
22. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Токсикологический вестник, 2004, № 2, с. 23—29.