

5. Shevlyakov V. V., Filonyuk V. A., Dudchik N. V. et al. Justification of maximum permissible concentrations and methods for measuring the content of microorganisms-producers and microbial preparations based on them in the air of the working area: instructions for use No. 009-1015; approved by the Chief State Sanitary Physician of the Republic of Belarus on 16.10.2015. Minsk; 2015, 30 p. (in Russian)

6. Dudchik N. V., Filonyuk V. A., Shevlyakov V. V. Methods for experimental determination of the dysbiotic effect of producer microorganisms and biotechnological preparations based on them: instructions for use No. 008-0914; approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus on 09.09.2014. Minsk, 2014, 14 p. (in Russian)

e-mail для переписки: veto4ka1710@rambler.ru

Поступила 07.10.2024

УДК 613.63:[615.012:615.281.9]

*Земцова В. О., Богданов Р. В., Шевляков В. В., Филонюк В. А.¹,
Емельянова О. А., Чернышова Е. В., Баранов С. А., Силич А. И.*

ОБОСНОВАНИЕ И АПРОБАЦИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ОСТРОГО ДИСБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»,
г. Минск, Республика Беларусь*

*¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Аннотация. Обязательным этапом гигиенического нормирования содержания антибактериальных лекарственных средств (далее – АБЛС) в воздухе рабочей зоны является оценка их вредного антимикробного действия на организм, что определило актуальность обоснования современных методов экспериментального определения и критериев оценки дисбиотического действия АБЛС при ингаляционном пути поступления в организм, апробация которых выполнена на примере изучения фармацевтической субстанции антибиотика клиндамицина гидрохлорид (далее – КГ).

На основании анализа литературных источников и методических документов обоснована и апробирована рациональная методика экспериментального изучения дисбиотического действия АБЛС, включающая адаптированные унифицированные условия постановки эксперимента и критерии определения порога острого антимикробного действия ($Lim_{ac,am}$) при однократном ингаляционном воздействии АБЛС на организм белых крыс.

Апробация позволила в экспериментах при однократном интраназальном воздействии КГ в концентрациях на уровне 275, 55 и 27,5 мг/м³ установить развитие в микробиоте кишечника опытных белых крыс дисбактериальных реакций, что отражалось в существенном снижении содержания кишечной палочки и значимом возрастании величины относительного коэффициента массы слепой кишки (далее – ОКМск) у животных опытных групп по сравнению с контролем. При снижении ингалируемой концентрации КГ до 13,5 и 5,5 мг/м³ у опытных белых крыс не выявлены статистически значимые сдвиги величин всех изученных индикаторных показателей микробиоты кишечника, массы тела и ОКМск по сравнению с контрольными животными после воздействия и через 6 суток восстановительного периода. В результате обоснована пороговая концентрация острого антимикробного действия КГ ($Lim_{ac,am}$) на уровне 27,5 мг/м³.

Ключевые слова: антибактериальные лекарственные средства, фармацевтическая субстанция антибиотика клиндамицина гидрохлорид, методика экспериментального определения и оценки острого ингаляционного дисбиотического действия.

Введение. По мере внедрения в промышленное производство большого количества антибактериальных лекарственных средств существенно увеличился контингент лиц, имеющих профессиональный контакт с ними. В основном при ингаляционном и контактном пути поступления в организм работников АБЛС могут проявлять общетоксическое (нейротоксическое,

нефротоксическое, гепатотоксическое, гемотоксическое) и специфическое (дисбиотическое, иммунотоксическое, аллергическое и другие) действие, обуславливая высокий риск развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний. При этом основным направлением обеспечения безопасных условий труда, сохранения здоровья и работоспособности работников при производстве и использовании АБЛС является обоснование их предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны (далее – ПДКврз), непременным этапом которого является оценка их вредного антимикробного действия на организм.

Отсутствие унифицированных и утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь методических документов, устанавливающих современные методы и принципы экспериментального определения и критерии оценки дисбиотического действия АБЛС при ингаляционном пути поступления в организм, послужило основой для настоящего исследования.

Цель работы – обоснование методических подходов экспериментального определения и оценки дисбиотического действия антибактериальных лекарственных средств при остром ингаляционном воздействии на организм на примере фармацевтической субстанции антибиотика клиндамицина гидрохлорид.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась фармацевтическая субстанция антибиотика клиндамицина гидрохлорид.

Обоснование методики определения и оценки дисбиотического действия АБЛС при ингаляционном воздействии на организм белых крыс осуществляли с учетом инструктивно-методических документов и научной литературы [1–5].

Определение порога острого антимикробного действия КГ ($Lim_{ac\,am}$) осуществляли при однократном интраназальном воздействии на белых крыс по [1] в 5 концентрациях (начиная с концентрации, рассчитанной от дозы DL_{50}): 1 группа – 275 мг/м³, 2 группа – 55 мг/м³, 3 группа – 27,5 мг/м³, 4 группа – 13,5 мг/м³, 5 группа – 5,5 мг/м³, контрольные группы – по 0,1 мл дистиллированной воды.

Оценку влияния субстанции на микробиоту кишечника животных осуществляли микробиологическим обследованием фекалий белых крыс контрольных и опытных групп (по 6 особей каждой) с определением абсолютного (КОЕ/г) и относительного в логарифмах (lg КОЕ/г) количества бифидобактерий, кишечной палочки, золотистого стафилококка, фекальных энтерококков, лактозонегативных условно-патогенных грамотрицательных бактерий, клостридий – до затравки (фон), после воздействия через 24 часа и через 144 часа (восстановительный период), а также дополнительно по относительному коэффициенту массы слепой кишки [2].

Условия содержания, обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали требованиям гуманного отношения к животным в соответствии с принципами Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986), Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза (2010) по охране животных, используемых в научных целях.

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Excel 2021 (Microsoft, США) и Statistica 13 (StatSoft, США). В качестве критерия достоверности различий между сравниваемыми показателями принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Антибактериальные лекарственные средства ввиду своих свойств и назначения проявляют непосредственное бактерицидное или бактериостатическое действие на микробиоту кишечника макроорганизма не зависимо от путей поступления в организм. Поэтому при их ингаляционном воздействии на организм, наряду с токсическими, аллергическими и иммунотоксическими проявлениями, они могут оказывать дисбиотическое действие на макроорганизм, проявляющееся существенными качественно-количественными сдвигами показателей микробиоты кишечника организма.

В фоновых исследованиях определено нормальное количественное содержание микроорганизмов ($M \pm m$, lg КОЕ/г, σ) в фекалиях более 200 интактных белых крыс по 2-м основным группам (таблица 1). 1 группа бактериологических показателей включает микроорганизмы, которые встречаются в 100 % посевов: анаэробные бифидобактерии, кишечная палочка, стафилококки, в т. ч. фекальные стрептококки и лактобактерии; 2 группа показателей включает микроорганизмы, которые встречаются в 15–30 % посевов: лактозонегативные условно-патогенные грамотрицательные бактерии, клостридии и дрожжеподобные грибы рода *Candida* [2, 3].

Таблица 1 – Количественное содержание основных групп микроорганизмов в фекалиях интактных белых крыс

Микроорганизмы	Объем выборки	Частота встречаемости, %	M ± m (lg КОЕ/г)	σ
1 группа бактериологических показателей				
Анаэробные бифидобактерии	220	100	9,22 ± 0,06	0,92
Кишечные палочки	220	100	6,13 ± 0,07	1,08
Стафилококки	143	100	4,21 ± 0,08	0,90
Фекальные стрептококки	150	100	5,35 ± 0,13	1,65
Лактобактерии	219	100	8,66 ± 0,07	1,04
2 группа бактериологических показателей				
Лактозонегативные условно-патогенные грамотрицательные бактерии	173	19	3,49 ± 0,15	0,83
Клостридии	129	9	2,81 ± 0,26	0,87

Одними из основных значимых показателей нормального состояния микрофлоры кишечника белых крыс (1 группа) является преобладание в посевах фекалий типичной кишечной палочки в концентрации 10^6 – 10^8 КОЕ/г, бифидобактерий – 10^9 КОЕ/г и выше, лактобактерий – 10^7 КОЕ/г и выше, а также фекальных стрептококков и стафилококков [3].

Было показано, что существенными признаками дисбактериоза являются качественные и/или количественные нарушения равновесия между основными группами микробиоты при воздействии микроорганизмов или антибиотиков в виде снижения содержания бифидобактерий и лактобацилл соответственно менее 10^8 и 10^6 КОЕ/г, снижения количества кишечной палочки менее 10^5 КОЕ/г и появления ее атипичных лактозонегативных или слабоферментирующих разновидностей, возрастания содержания золотистого стафилококка и лактозонегативных энтеробактерий, выявления грибов рода *Candida*, атипичных разновидностей эшерихии (лактозоотрицательных или слабоферментирующих) и патогенных микроорганизмов, преобладания одной из названных групп микроорганизмов [3, 4].

Требования методических указаний № 5051-89 [2] по установлению ПДКвз антибиотиков для изучения в экспериментах повреждающего влияния на микробиоту макроорганизма и определения порога дисбиотического действия антибиотиков предусматривали:

определение среднеэффективной по антимикробному действию дозы антибиотиков по показателю ED_{50} кмск (среднеэффективная доза, вызывающая увеличение коэффициента массы слепой кишки у 50 % животных), определяемая в эксперименте однократного внутрижелудочного введения белым мышам в объеме 0,5 см³ ряда доз препарата с выделением и взвешиванием слепой кишки на следующие сутки, определением ОКМск и количества животных в процентах, показатели которых отклоняются от среднего параллельного контроля для данного опыта;

определение порога острого ингаляционного антимикробного действия антибиотиков ($Lim_{ac am}$) в экспериментах однократного ингаляционного воздействия на белых крыс в 3-х концентрациях с последующим микробиологическим обследованием фекалий животных и количественной характеристикой микроорганизмов кишечника опытных животных по сравнению с контролем до проведения затравки через 20 и 144 часа после затравки.

Реакцию нормальной микрофлоры на воздействие АБЛС предусматривалось разделять на 2 основные категории:

1. Категория – кратковременные изменения микрофлоры, не сопровождающиеся нарушением физиологических функций макроорганизма и быстро восстанавливающиеся после прекращения воздействия повреждающего агента. Так называемые дисбактериальные реакции, являющиеся отражением процесса адаптации биоценоза макроорганизма – микрофлоры к изменившимся условиям внешней среды.

2. Категория – стойкие количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника, сохраняющиеся после окончания воздействия и, как правило, имеющие те или иные клинические проявления – дисбактериоз.

Однако приведенные критерии оценки дисбактериальных реакций и дисбактериоза не соответствуют схеме проведения бактериологических исследований при ингаляционном пути поступления [2].

Наиболее полно и адекватно приведена унифицированная методика проведения микробиологических исследований и бактериологические показатели при изучении влияния промышленных

штаммов микроорганизмов на нормальную микробиоту кишечника белых крыс в инструкции по применению № 008-0914 [5]. В инструкции также уточнены следующие современные критерии установления выраженности дисбиотического действия.

Критерии дисбактериальных реакций:

– изменения бактериологических показателей 1 категории у опытных животных статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от параллельного контроля, однако находятся в пределах физиологической нормы (фона) и быстро восстанавливаются после прекращения воздействия;

– изменения бактериологических показателей 2 категории у опытных животных статистически достоверно ($p < 0,01$) отличаются от контроля, но восстанавливаются после прекращения воздействия.

Критерии дисбактериоза:

– изменения у опытных животных не менее двух бактериологических показателей 1 и/или 2 категорий статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от параллельного контроля и выходят за пределы физиологических колебаний ($\pm 2\sigma$) среднегрупповых значений показателя контрольных животных;

– изменения у опытных животных любого из бактериологических показателей статистически значимо отличаются от контроля, не выходят за пределы физиологической нормы, однако сохраняются после окончания воздействия (в остром опыте – не менее 144 часов, в хроническом опыте – не менее 1 месяца).

В ранее действовавших методических указаниях [2] отсутствовали критерии определения пороговых концентраций острого ($Lim_{ac_{ам}}$) и хронического ($Lim_{ch_{ам}}$) антимикробного действия антибиотиков, тогда как в инструкции по применению № 009-1015 [1] по нормированию промышленных штаммов микроорганизмов уже были обоснованы и апробированы критерии определения пороговой концентрации по дисбиотическому действию на организм белых крыс. За пороговую принимают ту минимальную концентрацию исследованного штамма микроорганизма или биопрепарата, на которую установлено умеренно выраженное дисбиотическое действие, которое характеризуется статистически значимым ($p < 0,05$) изменением после воздействия у опытных животных количественного состава микрофлоры кишечника в 2-х и более группах микроорганизмов по сравнению с параллельным контролем, но после восстановительного периода достоверные различия отсутствуют. Фактически пороговой является ингалируемая концентрация ксенобиотика, вызывающая развитие у опытных животных дисбактериальных реакций, а данный критерий вполне адекватен для определения пороговой по дисбиотическому действию концентрации АБЛС в острых и субхронических ингаляционных экспериментах.

С учетом изложенного обоснована рациональная экспериментальная методика постановки ингаляционного эксперимента и определения порога острого и хронического дисбиотического действия АБЛС, апробированная на фармацевтической субстанции КГ.

В экспериментах с КГ в исходных (фоновых) посевах фекалий экспериментальных животных опытных и контрольных групп преобладали бифидобактерии, титр которых составлял не менее 10^9 Ig КОЕ/г, а также кишечная палочка с характерными морфологическими и культурально-биохимическими признаками в титре более 10^7 Ig КОЕ/г, что типично для нормальной микрофлоры кишечника (таблица 2). Однако содержание кишечной палочки у животных 2 опытной группы было в 2,1 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Достоверно более высокое исходное содержание клостридий отмечено и в 3 опытной группе по отношению к контролю.

Таблица 2 – Количественная характеристика микрофлоры кишечника белых крыс до и после острого ингаляционного воздействия клиндамицина гидрохлорида в изученных концентрациях

Изучаемые группы микроорганизмов в микрофлоре кишечника, экспозиция измерения		Содержание микроорганизмов в группах сравнения (n = 6 на каждом измерении, M ± m, lg КОЕ/г)			
		контрольная группа	1 опытная группа 275 мг/м ³	2 опытная группа 55 мг/м ³	3 опытная группа 27,5 мг/м ³
Бифидобактерии	фон	10,0 ± 0,11	10,7 ± 0,52	9,19 ± 0,41	9,69 ± 0,34
	после ингал.	11,1 ± 0,20	11,1 ± 0,12	11,2 ± 0,18	11,0 ± 0,15
<i>E. coli</i>	фон	7,16 ± 0,21	7,01 ± 0,36	3,39 ± 0,89**	7,42 ± 0,23
	после ингал.	6,98 ± 0,21	6,05 ± 0,25*	6,18 ± 0,13**	6,08 ± 0,28*
<i>S. aureus</i>	фон	6,13 ± 0,18	5,38 ± 0,38	5,83 ± 0,17	5,90 ± 0,16
	после ингал.	4,00 ± 0,00	4,05 ± 0,05	4,05 ± 0,05	4,23 ± 0,15
Энтерококки	фон	4,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00
	после ингал.	4,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00	4,00 ± 0,00

Изучаемые группы микроорганизмов в микрофлоре кишечника, экспозиция измерения		Содержание микроорганизмов в группах сравнения (n = 6 на каждом измерении, M ± m, lg КОЕ/г)			
		контрольная группа	1 опытная группа 275 мг/м ³	2 опытная группа 55 мг/м ³	3 опытная группа 27,5 мг/м ³
Лактозонегативные Г-бактерии	фон	6,16 ± 0,15	6,14 ± 0,13	6,28 ± 0,16	6,42 ± 0,18
	после ингал.	5,55 ± 0,19	5,23 ± 0,29	5,56 ± 0,28	5,91 ± 0,33
Клостридии	фон	6,89 ± 0,13	7,16 ± 0,12	6,97 ± 0,34	7,29 ± 0,08*
	после ингал.	7,00 ± 0,07	6,48 ± 0,28	6,15 ± 0,19**	7,22 ± 0,16

* достоверные различия с контролем при p < 0,05 по критерию U;
** достоверные различия с контролем при p < 0,01 по критерию U.

После однократной ингаляции КГ содержание большинства изучаемых групп микроорганизмов в микрофлоре кишечника белых крыс опытных групп животных не имело существенных отличий от таковых у контрольных животных (таблица 2). Однако у животных всех опытных групп было статистически значимо по отношению к контролю снижено в микрофлоре кишечника содержание кишечной палочки, а у животных 2 опытной группы снижено и содержание клостридий (p < 0,01). Вместе с тем количество этих микроорганизмов 1 и 2 категории не выходило за пределы физиологических колебаний (± 2σ) среднegrupповых значений этих показателей у контрольных животных.

Следует отметить, что и величины относительных коэффициентов массы слепой кишки, имеющие тесную корреляционную связь с составом микрофлоры кишечника и являющегося показателем клинического проявления дисбактериоза [2], у животных всех опытных групп были существенно повышены по сравнению с контролем (таблица 3).

Таблица 3 – Величины относительного коэффициента массы слепой кишки белых крыс после острого ингаляционного действия клиндамицина гидрохлорида в 3-х изученных концентрациях

Изучаемая фармацевтическая субстанция антибиотика	ОКМск в группах сравнения			
	контрольная группа	1 опытная группа 275 мг/м ³	2 опытная группа 55 мг/м ³	3 опытная группа 27,5 мг/м ³
Клиндамицин гидрохлорид	1,30 ± 0,095	2,27 ± 0,48*	2,05 ± 0,24**	1,92 ± 0,15***

* статистическая тенденция различия с контролем при p < 0,1 по критерию t;
** достоверные различия с контролем при p < 0,05 по критерию t;
*** достоверные различия с контролем при p < 0,01 по критерию t.

Следовательно, острое ингаляционное воздействие КГ в испытанных достаточно высоких концентрациях вызывало развитие в микробиоте кишечника белых крыс дисбактериальных реакций.

В дополнительно проведенных опытах при однократном ингаляционном воздействии КГ в более низких расчетных концентрациях (в 2 и 5 раз по сравнению с минимальной ранее испытанной) установлено, что оно не вызывало существенных сдвигов величин всех изученных показателей микробиоты кишечника белых крыс 4 и 5 опытных групп как до (фон), так и после завершения воздействия по отношению к таковым в контрольной группе (таблица 4).

Таблица 4 – Количественная характеристика микрофлоры кишечника белых крыс после острого ингаляционного воздействия клиндамицина гидрохлорида в изученных низких концентрациях

Изучаемые группы микроорганизмов в микрофлоре кишечника, экспозиция измерения		Содержание микроорганизмов в группах сравнения (n = 6 на каждом измерении, M ± m, lg КОЕ/г)		
		контрольная группа	4 опытная группа КГ = 13,5 мг/м ³	5 опытная группа КГ = 5,5 мг/м ³
Бифидобактерии	фон	8,96 ± 0,11	9,08 ± 0,12	8,98 ± 0,07
	после ингал.	9,17 ± 0,13	9,12 ± 0,12	9,05 ± 0,08
<i>E. coli</i>	фон	5,91 ± 0,33	6,05 ± 0,11	6,06 ± 0,08
	после ингал.	6,25 ± 0,26	6,14 ± 0,09	6,09 ± 0,08
<i>S. aureus</i>	фон	6,13 ± 0,17	5,38 ± 0,38	5,83 ± 0,17
	после ингал.	5,12 ± 0,07	5,34 ± 0,012	5,34 ± 0,13
Энтерококки	фон	7,83 ± 0,09	7,98 ± 0,11	8,04 ± 0,26
	после ингал.	7,46 ± 0,12	7,49 ± 0,15	7,58 ± 0,08

Изучаемые группы микроорганизмов в микрофлоре кишечника, экспозиция измерения		Содержание микроорганизмов в группах сравнения (n = 6 на каждом измерении, M ± m, lg КОЕ/г)		
		контрольная группа	4 опытная группа КГ = 13,5 мг/м ³	5 опытная группа КГ = 5,5 мг/м ³
Лактозонегативные Г-бактерии	фон	7,72 ± 0,19	7,32 ± 0,11	7,93 ± 0,14
	после ингал.	6,80 ± 0,11	6,93 ± 0,17	6,98 ± 0,21
Клостридии	фон	8,01 ± 0,00	8,03 ± 0,01	8,02 ± 0,00
	после ингал.	8,00 ± 0,00	8,02 ± 0,01	8,01 ± 0,01

Острое ингаляционное воздействие КГ в низких концентрациях также не сопровождалось значимыми изменениями массы тела и относительных коэффициентов массы слепой кишки опытных животных по сравнению с контрольными белыми крысами как через сутки после завершения воздействия, так и после 6 суток восстановительного периода (таблица 5). Следовательно, данные концентрации КГ являлись недействующими по дисбиотическому действию на организм.

Таблица 5 – Влияние острого ингаляционного действия клиндамицина гидрохлорида в снижающихся концентрациях на массу тела и относительные коэффициенты массы слепой кишки белых крыс

Изучаемые показатели, единицы измерения	Время изучения, сутки	Группы сравнения, n = 6, Me (LQ–UQ)		
		контрольная группа	4 опытная группа КГ = 13,5 мг/м ³	5 опытная группа КГ = 5,5 мг/м ³
Масса тела, кг ³	Исходная	192,5 (184–202)	199,7 (190–207)	206,2 (202–209)
	1	192,5 (184–202)	199,7 (190–207)	206,2 (202–209)
	6	205 (202–208)	206,7 (200–213)	207,7 (204–216)
ОКМск	1	1,27 (0,93–1,63)	1,51 (1,16–1,88)	1,42 (1,01–1,75)
	6	1,3 (1,14–1,5)	1,23 (1,13–1,34)	1,26 (1,13–1,4)

Учитывая, что в минимальной концентрации на уровне 27,5 мг/м³ КГ еще вызывал достоверное по отношению к контролю при p < 0,05 снижение в микрофлоре кишечника опытных белых крыс содержания кишечной палочки, находящееся в пределах физиологической нормы, что характеризуется как развитие дисбактериальной реакции, то данная концентрация является пороговой острого ингаляционного дисбиотического действия КГ.

Заключение. Из представленных результатов исследований вытекают следующие выводы.

1. На основании анализа литературных источников и методических документов обоснована и апробирована рациональная методика экспериментального изучения дисбиотического действия АБЛС на примере изучения фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид, которая включает адаптированные унифицированные условия постановки эксперимента и критерии определения порога острого антимикробного действия ($Lim_{ac\ am}$) при однократном ингаляционном воздействии АБЛС на организм белых крыс.

2. В унифицированных условиях экспериментов при однократном интраназальном воздействии КГ в расчетных концентрациях на уровне 275, 55 и 27,5 мг/м³ установлено развитие в микробиоте кишечника опытных белых крыс дисбактериальных реакций, что отражалось в существенном снижении содержания кишечной палочки и значимом возрастании величины относительного коэффициента массы слепой кишки у животных опытных групп по сравнению с контролем. При снижении ингалируемой концентрации КГ до 13,5 и 5,5 мг/м³ у опытных белых крыс не выявлены статистически значимые сдвиги величин всех изученных индикаторных показателей микробиоты кишечника, массы тела и относительных коэффициентов массы слепой кишки по сравнению с контрольными животными как через сутки после воздействия, так и после 6 суток восстановительного периода. В результате обоснована пороговая концентрация острого антимикробного действия КГ ($Lim_{ac\ am}$) на уровне 27,5 мг/м³.

3. Разработан протокол исследований дисбиотического действия АБЛС и определены обязательные параметры его оценки по пороговым концентрациям острого антимикробного действия ($Lim_{ac\ am}$) и хронического дисбиотического действия ($Lim_{ch\ am}$).

Сведения о НИР. НИР «Разработать метод гигиенического нормирования антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг., регистрационный номер 20221232.

Литература

1. Обоснование предельно допустимых концентраций и методик выполнения измерений содержания в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе : инструкция по применению № 009-1015 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.10.2015 / Респ. унитар. предприятие «Научно-практический центр гигиены» ; В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Н. В. Дудчик [и др.]. – Минск, 2015. – 28 с.
2. Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны : метод. указания № 5051-89 / М-во здравоохранения СССР, Гл. санитарно-профилактич. упр. – М., 1989. – 22 с.
3. Дудчик, Н. В. Прокариотические тест-модели для оценки биологического действия и гигиенической регламентации факторов среды обитания : дис. ... докт. биол. наук : 14.02.01 / Дудчик Наталья Владимировна ; Респ. унитар. предприятие «Научно-практический центр гигиены». – Минск, 2016. – 409 л.
4. Филонюк, В. А. Методология гигиенического регламентирования микробных препаратов и разработки методик выполнения измерений содержания микроорганизмов в воздухе рабочей зоны / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. унитар. предприятие «Научно-практический центр гигиены». – Минск : БелНИИТ «Транстехника», 2018. – 264 с.
5. Методы экспериментального определения дисбиотического действия микроорганизмов-продуцентов и биотехнологических препаратов на их основе : инструкция по применению № 008-0914 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 09.09.2014 / Респ. унитар. предприятие «Научно-практический центр гигиены» ; Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков [и др.]. – Минск, 2014. – 15 с.

*Zemtsova V. O., Bogdanov R. V., Shevlyakov V. V., Filonyuk V. A.¹,
Yemelyanova O. A., Chernyshova E. V., Baranov S. A., Silich A. I.*

JUSTIFICATION AND TESTING OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO EXPERIMENTAL EVALUATION OF ACUTE DYSBIOTIC EFFECT OF ANTIBACTERIAL DRUGS

State institution «Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health», Minsk, Belarus

¹ Educational Institution «Belarusian state medical University», Minsk, Belarus

Assessment of harmful antimicrobial effect of antibacterial drugs (hereinafter – ABD) on the organism is a mandatory stage of hygienic standardization of their content in the air of the working zone. The above-mentioned determined the relevance of substantiation of modern methods of experimental determination and criteria for assessing the dysbiotic effect of ABD in the inhalation route of entry into the body. Approbation of these methods was carried out on the example of studying the pharmaceutical substance of antibiotic clindamycin hydrochloride (hereinafter – CH).

The rational methodology of experimental study of dysbiotic effect of ABD is substantiated and tested on the basis of the analysis of literature sources and methodological documents. This methodology includes adapted unified conditions for setting up the experiment and criteria for determining the threshold of acute antimicrobial action ($Lim_{ac\ am}$) during a single inhalation exposure of ABD on the body of white rats.

Approbation allowed to establish the development of dysbacterial reactions in the intestinal microbiota of experimental white rats in experiments with a single intranasal exposure to CH at concentrations of 275, 55 and 27.5 mg/m³. This was reflected in a significant decrease in the content of *Escherichia coli* and a significant increase in the value of the relative mass ratio of the blind intestine (hereinafter – RMCc) in animals of the experimental groups compared to the control. At reduction of inhaled concentration of CH to 13.5 and 5.5 mg/m³ in experimental white rats no statistically significant shifts of values of all studied indicator indicators of intestinal microbiota, body weight and RMCc were revealed in comparison with control animals after exposure and after 6 days of recovery period. As a result, the threshold concentration of acute antimicrobial effect of CH ($Lim_{ac\ am}$) at the level of 27.5 mg/m³ was justified.

Keywords: antibacterial drugs, pharmaceutical substance of the antibiotic clindamycin hydrochloride, method of experimental determination and assessment of acute inhalation dysbiotic effect.

References

1. Shevlyakov V. V., Filonyuk V. A., Dudchik N. V. et al. Justification of maximum permissible concentrations and methods for measuring the content of producing microorganisms and microbial preparations based on them in the air of the working area: instrukciya po primeneniyu No. 009-1015. Ministry of Health of the Republic of Belarus 16.10.2015. Minsk; 2015. 30 p. (in Russian).

2. Study design for justification maximum allowable concentrations antibiotics in the air of the work area: method. instructions No. 5051-89. Ministry of Health of the USSR., main sanitary and preventive department. Moscow; 1989. 22 p. (in Russian)

3. Dudchik N. V. Prokaryotic test models for assessing the biological effects and hygienic regulation of environmental factors: diss. ... doc. biol. sciences: 14.02.01. Minsk; 2016. 409 p. (in Russian)

4. Filonyuk V. A., Shevlyakov V. V., Dudchik N. V. *Metodologiya gigienicheskogo reglamentirovaniya mikrobnih preparatov i razrabotki metodik vypolneniya izmerenij sodержaniya mikroorganizmov v vozduhe rabochej zony* [Methodology of hygienic regulation of microbial preparations and development of methods for measuring the content of microorganisms in the air of the working area]. Minsk, BelNIIT «Transtehnika»; 2018. 264 p. (in Russian)

5. Dudchik N. V., Filonyuk V. A., Shevlyakov V. V. Methods for experimental determination of the dysbiotic effect of producing microorganisms and biotechnological preparations based on them: instrukciya po primeneniyu No. 008-0914. Ministry of Health of the Republic of Belarus 09.09.2014. Minsk; 2014. 15 p. (in Russian)

e-mail для переписки: veto4ka1710@rambler.ru

Поступила 07.10.2024

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Выпуск 34

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024