

В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, Т.С. Студеничник, Г.И. Эрм, Н.В. Дудчик
**ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ
 (ПДК) В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ МИКРОБНОГО
 ПРЕПАРАТА БЕТАПРОТЕКТИН**

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»

Статья содержит результаты исследований микробного препарата «бетапротектин», ингалируемые концентрации которого на уровне $9,1 \times 10^9$, 1×10^7 и 1×10^5 м.к.л./м³ являются эффективно действующими и оказывают аллергизирующий эффект в основном анафилактического и клеточноопосредованного типов гиперчувствительности, а также обладают иммуно- и гемотоксическими свойствами. С учетом предполагаемой пороговой и недействующей концентраций обоснована предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны препарата на уровне 1×10^3 м.к.л. штамма бактерий *Bacillus subtilis* M-22 в 1 м³, III класс опасности с отметкой «аллерген».

Ключевые слова: микробный препарат «Бетапротектин», токсические, раздражающие, сенсibiliзирующие, иммуномодулирующие и гемотоксические свойства, ПДК.

V.V. Shevlaykov, V.A. Filanyuk, T.S. Studenichnik, G.I. Erm, N.V. Dudchik
**SUBSTANTIATION OF THE MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATION
 (MAC) IN THE WORKING AREA'S AIR OF THE MICROBIAL
 MEDICATION BETAPROTECTINE**

The article contains the test results of a new microbial medication BETAPROTECTINE. It's atmiatry in the concentration of 9.1×10^9 , 1×10^7 and 1×10^5 b.c./m³ has an allergenic effect mainly of the anaphylactic and cell-mediated types of hypersensitivity as well as it has immunotoxic and hemotoxic characteristics. Taking into account the presumptive threshold and noneffective concentration there was proved the maximum allowable concentration in the working area's air of the microbial medication BETAPROTECTINE which comes to 1×10^3 b.c. of culture *Bacillus subtilis* M-22 in m³ (3rd class of danger with the note "Allergen").

Key words: microbial medication BETAPROTECTINE; toxic, stimulating, sensitizing, immunomodulatory and hemotoxic characteristics, MAC.

Цель работы – на основе экспериментальной оценки токсических, сенсibiliзирующих, иммунотоксических и иных свойств нового микробного препарата «Бетапротектин» обосновать гигиенический норматив его содержания в воздухе рабочей зоны. Соблюдение гигиенического норматива МПБ будет являться наиболее эффективной мерой профилактики неблагоприятного действия на организм и обеспечивать гигиеническую безопасность для здоровья работников при его производстве и применении по назначению.

Новый микробный препарат «Бетапротектин» (далее – МПБ) получен на основе штамма бактерий *Bacillus subtilis* M-22 (далее – B.s. M-22), предназначен для биологической защиты сахарной свеклы от кагатной гнили. Представляет собой культуральную жидкость серо-коричневого цвета со слабо-специфическим запахом, содержащую $2,2 \times 10^9$ КОЕ/мл бактериальных клеток B.s., культивируемых в мелассо-свекловичной минеральной питательной среде, содержащей в качестве консерванта 4% от общего объема гидрогель «Гисинар» (ТУ РБ 00280198.032-98).

Штамм B.s. M-22 депонирован в коллекции ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси» за номером БИМ В-439Д представлен бактериальными грамположительными палочками с округленными концами, размером 0,6-0,7x1-3,3 мкм. Клетки подвижные, спорообразующие. Колонии на питательной среде «Мясо-пептонный агар» серовато-белого цвета, гладкие, матовые с мучнистым налетом, круглые с зубчатыми краями. Штамм B.s. M-22 является антагонистом фитопатогенной микрофлоры.

Токсиколого-гигиеническое изучение МПБ выполнено на лабораторных животных трех видов (рандобредные белые крысы, белые мыши и кролики) в соответствии с техническими нормативными техническими актами [1-4].

Токсические свойства препарата в острых опытах

По заключению РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» штамм бактерий **B.s. M-22 не яв-**

ляется патогенным, токсичным и токсигенным во всех изученных концентрациях в острых опытах при разных путях введения в организм лабораторных животных.

При однократных четырехчасовых аппликациях нативного МПБ на выстриженные участки кожи спины белых крыс в объеме 0,32 см³/16 см² не выявлено видимых признаков интоксикации и гибели животных на протяжении всего периода наблюдений. Явления раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций (гиперемия, сухость, отек) не обнаружены, что подтверждается данными инструментального исследования толщины кожной складки на опытных участках кожи крыс через 16 часов после воздействия, не имевших значимых различий с таковыми на контрольных «окошках».

Следовательно, МПБ не проявляет раздражающих кожу свойств.

Инстиляция 50 мкл нативного МПБ в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов сразу после внесения вызывала у отдельных животных кратковременное рефлекторное слезотечение, проходящее спустя 1 час наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктивы и других структур глаза не отмечено.

Следовательно, однократное воздействие МПБ на слизистые оболочки глаз не вызывает раздражительные изменения, сопровождается только кратковременными адаптивными реакциями на инородное тело.

Определение сенсibiliзирующего действия препарата

Выявление сенсibiliзирующего действия проводилось на шестые сутки опыта интраназального введения белым крысам МПБ в стандартной дозе по 0,1 см³ ($1,04 \times 10^9$ м.к.л./м³) провокационным тестом опухания лапы (ВТОЛ) путем внутрикожного введения опытным и контрольным животным в апоневроз коллатеральных задних лап препарата в дозе по $1,32 \times 10^6$ м.к.л./жив. в объеме 0,06 см³.

Результатами исследований установлено, что препарат по-

сле пятикратного введения вызывал развитие у опытных животных существенной гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). У опытных животных определялось значимое возрастание как абсолютной величины отека лапы (в 2,3 раза выше контрольной, $P < 0,01$), так и относительной величины ВТОЛ в баллах, которая по сравнению с контролем также была достоверна ($P < 0,01$).

Причем, по критерию «Х» (4,29), учитывающий выраженность и число животных с положительными реакциями в опыте и контроле, разница была существенной ($P < 0,05$).

Следовательно, МПБ по критериям аллергенной способности [4] дифференцирован как выраженный аллерген (2 класс аллергенной активности).

Оценка иммунотоксического действия препарата при ингаляционном поступлении в организм в максимально возможной концентрации на уровне $9,1 \times 10^9$ м.кл./м³

Поскольку иммунотоксическое действие может проявляться аллергизацией, иммунизацией и неспецифической иммуномодуляцией организма, в хроническом ингаляционном эксперименте после месячного воздействия в максимально возможной концентрации МПБ на уровне $9,1 \times 10^9$ кл./м³ изучены все три возможных иммунотоксических эффекта. После завершения месячного ингаляционного эксперимента у белых крыс определяли по ВТОЛ возможное развитие ГЗТ (клеточноопосредованный тип) и ГНТ (активная кожная анафилаксия).

У животных после воздействия препарата выявлено значимое развитие активной кожной анафилаксии, т.к. абсолютные и относительные уровни ВТОЛ у крыс опытной группы были выше (соответственно на 165 и 171%) и имели существенные различия с таковыми у контрольных животных ($P < 0,05$). Однако, реактивные антитела в сыворотке крови по РДТК выявлялись в очень низком титре у большинства животных опытной группы со средним уровнем, ниже контрольных цифр ($P > 0,05$). Показатели абсолютного количества базофилов в опыте колебались в пределах контрольных величин.

О развитии сильной ГЗТ у опытных животных после месячного воздействия препарата свидетельствуют высокие уровни абсолютного и относительного показателей ВТОЛ, которые возрастали в опыте через 24 часа после внутрикожной провокационной пробы соответственно в 3,4 и 8 раз по сравнению с контролем. Причем и по жесткому критерию «Х» (4,87) и по критерию t (2,60) установлена существенная разница ($P < 0,05$).

В тоже время у животных опытной группы отмечалось даже снижение реакции НСТ-теста гранулоцитов: количество образующегося формазана в клетках в результате его восстановления кислородными метаболитами при стимуляции гранулоцитов препаратом снизилось по сравнению с контрольными пробами в среднем на 30,9% ($P < 0,1$). Это обусловлено тем, что специфическая активация в гранулоцитах кислородного метаболизма угнетена в результате значимой антигенной нагрузки на фагоциты крови и существенного снижения их функциональной способности продуцировать активные формы кислорода.

Уровень циркулирующих иммунокомплексов в сыворотке крови белых крыс, подвергшихся воздействию МПБ, мало отличался от контроля, что косвенно свидетельствует об отсутствии гипериммунного ответа по иммунокомплексному типу аллергических реакций.

У животных опытной группы отмечалось незначительное повышение уровня реакции специфического лейколизиса, при незначительном увеличении и комплементарной активности сыворотки крови ($P > 0,05$), что свидетельствует о весьма слабой активации механизмов аллергизации по комплементзависимому цитотоксическому типу реакции.

Определение антигенности МПБ осуществляли по оценке его влияния на фагоцитарную функциональную активность гранулоцитов крови по тесту восстановления нитросинего тетразола (НСТ-тесту) и фагоцитарной реакции нейтрофилов крови.

Установлено, что ингаляционное воздействие МПБ вызывало у животных снижение спонтанного уровня генерации фа-

гоцитами супероксидных радикалов на 19,0% по сравнению с контролем ($P < 0,1$). При стимуляции гранулоцитов известным активатором НСТ-теста опсонизированным зимозаном определялась уже значительное снижение (в 2,27 раза) в клетках уровня кислородного метаболизма ($P < 0,001$), при этом в 2,5 раза снижалась и величина фагоцитарного резерва фагоцитов ($P < 0,001$). Среди изученных показателей фагоцитарной реакции нейтрофилов крови при их стимуляции микробной культурой установлено в опыте незначительное угнетение показателя поглощающей и переваривающей фаз фагоцитоза, что свидетельствует о выраженной антигенной перегрузке препаратом фагоцитов опытных животных, сопровождающейся угнетением функции фагоцитарно-клеточного звена иммунитета.

Активность комплемента, содержание лизоцима в сыворотке крови и интегральный показатель антимикробной резистентности крови БАСК белых крыс опытной и контрольной групп существенно не отличались ($P > 0,05$); не выявлено существенных сдвигов со стороны относительных и абсолютных показателей содержания в крови Т-лимфоцитов, что в совокупности свидетельствует об отсутствии иммуномодулирующей способности препарата в испытанной концентрации.

Качественно-количественные показатели красного кровотока у животных после ингаляционного воздействия МПБ мало отличались от таковых в контроле. Со стороны белой крови определялась тенденция к возрастанию у опытных животных количества лейкоцитов (на 153,4%, $P < 0,1$), в результате чего достоверно возрастало количество в периферической крови сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов, на фоне снижения удельного веса лимфоцитов ($P < 0,01$).

Следовательно, длительное ингаляционное воздействие МПБ в большой концентрации на организм животных сопровождается значимыми гемотоксическими проявлениями со стороны «белой» крови.

Оценка аллергенного, иммунотоксического и гемотоксического действия препарата при ингаляционном поступлении в организм в снижающихся концентрациях

Ингаляционное воздействие МПБ в концентрации на уровне $1,0 \times 10^7$ м.кл./м³ (1 опытная группа) вызывало индукцию у всех опытных животных выраженной аллергической реакции анафилактического типа, выявленной по высоким уровням абсолютного (в 1,77 раз, $P < 0,05$) и относительного в баллах (в 2,21 раз выше контроля, $P < 0,05$) показателей активной кожной анафилаксии. При этом величина относительного показателя АКА в опыте высоко достоверно превышала контрольную и по критерию «Х» (5,45, $P < 0,01$).

У животных 2 опытной группы на воздействие МПБ в концентрации на два порядка ниже (на уровне $1,0 \times 10^5$ м.кл./м³) ГНТ выявлена также у всех особей, однако выраженность АКА была ниже, что отразилось на незначительном по отношению к контролю возрастанию абсолютного показателя анафилактической реакции, но средний показатель АКА в баллах достоверно превышал контрольный уровень в 1,93 раза, $P < 0,05$ по критериям Стьюдента (2,16) и «Х» (3,92). Однако уровни специфической дегрануляции тучных клеток в РДТК у животных обеих опытных групп были даже ниже, чем у контрольных, возможно, вследствие их истощения при реализации гипериммунного ответа немедленного типа.

Только у отдельных животных обеих опытных групп (3-4 из 10) установлены положительные провокационные кожные реакции через 24 часа после тестирования. В результате этого как абсолютный, так и относительный показатели ВТОЛ незначительно превышали таковые в контрольной группе животных, что указывает на формирование у белых крыс опытных групп низкого уровня гипериммунного ответа по замедленному типу гиперчувствительности.

В то же время индекс антигенспецифической стимуляции Т-лимфоцитов МПБ в специфической реакции МТТ-теста у животных опытной 1 группы 2,3 раза превышал таковой в контроле ($P < 0,05$), что отражает сенсбилизацию лимфоцитов препара-

том и их активную пролиферацию, свидетельствует о процессах клеточноопосредованной аллергической реакции у животных. У животных 2 опытной группы не установлено значимых различий в индексах РСМТТ по сравнению с контролем.

Выраженную гиперчувствительность смешанного типа у животных 1 опытной группы на ингаляционное воздействие МПБ подтверждают высокие величины возрастания к контролю уровня (в 2,2 раза, $P < 0,01$) и особенно индекса стимуляции в гранулоцитах крови кислородного метаболизма при их инкубации с препаратом (на 120 %, $P < 0,001$). На более низкую концентра-

цию МПБ у животных 2 опытной группы существенно возрастал только индекс специфической стимуляции РСНСТ ($P < 0,05$).

У белых крыс обеих опытных групп средние величины реакции специфического лейколиза, комплементарной активности сыворотки крови и содержания в крови циркулирующих иммунотоксических комплексов мало отличались от таковых у контрольных животных, что свидетельствует об отсутствии в организме животных процессов комплементзависимого цитотоксического и иммунотоксического типов аллергических реакций.

По сравнению с воздействием МПБ в максимальной возможной концентрации у животных 1 и 2 опытных групп на ингаляционное поступление в организм препарата в значительно более низких концентрациях отмечается не угнетение, а, наоборот, значимая активация мимозанстимулированного уровня кислородного метаболизма в гранулоцитах и в целом возрастание величины их фагоцитарного резерва, особенно у животных 1 опытной группы.

Отмечалось достоверное возрастание у животных 1 опытной группы величины интегрального показателя антимикробной резистентности крови БАСК, что свидетельствует об активирующем иммуномодулирующем действии препарата в данной испытанной концентрации.

На стимуляцию Т-лимфоцитов крови животных обеих опытных групп митогеном ФГА (в дозе 15 мкг/мл полной питательной среды) выявлено незначительное повышение индекса стимуляции пролиферации, что свидетельствует о некоторой активации их функциональной активности. Аналогично установлена достоверная тенденция к повышению функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров у животных 1 опытной группы, т.к. индекс их стимуляции митогеном конканавалином А (ConA) на 158% превышал таковой в контроле ($P < 0,1$), что отражает регуляторную активацию супрессорного иммунного ответа и снижение развития аллергического процесса, особенно по ГЗТ.

У белых крыс обеих опытных групп установлены значимые сдвиги показателей «красной» крови: снижение количества эритроцитов с возрастанием их вариации и стандартного отклонения, уменьшение концентрации в крови гемоглобина, что отразилось на достоверном снижении по отношению к контролю показателя гематокрита, незначительное снижение количества тромбоцитов, но на фоне существенного возрастания их среднего объема и количественной вариации. Выявленные сдвиги наиболее выражены в 1 опытной группе.

Со стороны клеточных элементов периферической крови обращает на себя внимание снижение относительного количества эозинофилов при тенденции компенсаторного возрастания удельного веса и количества моноцитов.

Таким образом, МПБ в концентрациях на уровне 1×10^7 и 1×10^5 м.к.л./м³, проявляет эффективное аллергенное, иммуноотоксическое и гемотоксическое действие, с преобладающим аллергическим эффектом немедленного анафилактического типа. Это определило необходимость изучения биологического действия МПБ в концентрации еще на 2 порядка ниже испытанных – на уровне 1×10^3 м.к.л./м³.

У белых крыс, подвергшихся ингаляционному воздействию МПБ в концентрации на уровне 1×10^3 м.к.л./м³, средние величины всех изученных иммуноаллергологических и гематологических показателей мало отличались от таковых у контрольных животных.

Оценка дисбиотического действия

Для изучения повреждающего действия МПБ на аутофлору лабораторных животных в качестве тест-

Таблица – Значимость сдвигов изученных морфофункциональных показателей у белых крыс после месячного ингаляционного воздействия МПБ в разных концентрациях

Показатели, ед. измерения		Испытанные концентрации, м.к.л./м ³			
		$9,1 \times 10^9$	1×10^7	1×10^5	1×10^3
ВТОУ					
- АКА:	10^{-2} мм	++	++	0	0
	Балл	++	++	++	0
- ГЗТ:	10^{-2} мм	+++	0	0	0
	Балл	++	0	0	0
РДТК:	у.ед.	0	0	0	0
РСЛЛ:	%	0	0	0	0
ЦИК,	у.ед.	0	0	0	0
РСНСТ:					
-возр. к контр.,	%	-	+++	0	0
-индекс стимул.,	у.ед.	0	++++	++	0
РСМТТ:					
-индекс стимуляции,	у.ед.	н.о.	++	0	0
Комплементарная активность сыв. крови,					
	у.ед.	0	0	0	0
Лизоцим в сыв. крови,					
	%	0	0	0	0
БАСК,					
	%	0	+++	0	0
НСТ-тест гранулоцитов					
Спонтанный, -возр. к контр.,	%	0	0	0	0
Зн-стимулиров.:					
-возр. к контр. пр.,	%	---	+++	0	0
-индекс стимуляции,	у.ед.	---	++	+++	0
Величина фагоцит. резерва, %					
		---	++	+++	0
Гемограмма:					
Эритроциты (ЭР),	$10^{12}/л$	0	---	-	0
Средн. объем ЭР,	у.ед.	0	0	0	0
Козэф. вариации ЭР,	у.ед.	н.о.	+++	+	0
Станд. отклонение ЭР,	у.ед.	н.о.	++++	+	0
Гемоглобин,	г/л	0	---	-	0
Средн. содерж. Нв в ЭР,	г/л	0	0	0	0
Среднеклеточный Нв,	мкг/кл	0	0	0	0
Гематокрит,	у.ед.	0	---	-	0
Тромбоциты (Тр),	$10^9/л$	0	0	0	0
Средний объем Тр,	у.ед.	0	-	-	0
Козэф. вариации Тр,	у.ед.	н.о.	---	+	0
Тромбоцитарная масса,	у.ед.	н.о.	+++	0	0
Лейкоциты,	$10^9/л$	+	0	0	0
Лейкограмма:					
-нейтрофилы,	%	++	0	0	0
-/-	$10^9/л$	++	0	0	0
-эозинофилы,	%	0	0	-	0
-/-	$10^9/л$	++	-	0	0
-лимфоциты,	%	---	0	0	0
-/-	$10^9/л$	0	0	0	0
-моноциты,	%	0	0	+	0
-/-	$10^9/л$	0	+	+	0
-базофилы,	%	0	+	0	0
-/-	$10^9/л$	0	0	0	0
Т-лимфоциты,					
	%	0	0	0	0
-/-	$10^9/л$	0	0	0	0

0 отсутствие достоверных сдвигов показателя по отношению к соответствующему контролю; + или - статистическая тенденция к возрастанию или снижению по отношению к контролю при $P < 0,1$; ++ или -- достоверное возрастание или снижение по отношению к контролю при $P < 0,05$; +++ или --- достоверное возрастание или снижение по отношению к контролю при $P < 0,01$; ++++ или ---- достоверное возрастание или снижение по отношению к контролю при $P < 0,001$. н.о. не определяли.

системы использовали микробиоценоз толстого кишечника. Бактериологические исследования для определения дисбиотического действия проводили на самцах белых лабораторных крыс в динамике: до затравки (фон) и после 4-х недель ингаляционной затравки.

Схема проведения бактериологических исследований, микробиологические показатели, состав и способ приготовления питательных сред, используемые разведения посевного материала, условия культивирования микроорганизмов, способ расчета количества колониеобразующих единиц микроорганизмов на 1 г исследуемого материала соответствовали требованиям [5].

При определении дисбиотического действия МПБ исследовались три группы по 10 животных – контроль, опыт 1 (концентрация препарата 1×10^7 м.кл./м³), опыт 2 (концентрация МПБ 1×10^5 м.кл./м³). В ходе испытаний изучались бактериологические показатели микрофлоры кишечника животных (фон и 4 недели затравки). Количество колониеобразующих единиц (КОЕ) определяли как десятичный логарифм числа учтенных колоний, выросших в 1 грамме образца. Результаты исследований представлены в таблице 5.

В посевах фекалий экспериментальных животных, как в опытных, так и в контрольной группах, преобладала типичная кишечная палочка, титр бифидобактерий составлял не менее 10^9 в 100% случаев, а титр лактобацилл – не менее 10^7 в 100% случаев, что типично для нормальной микрофлоры кишечника. Изучение микрофлоры в динамике показало, что данные показатели существенно не изменились и после 4-х недель затравки лабораторных животных. Не выявлено сдвигов внутри микробных соотношений и динамики размножения условно патогенных и патогенных микроорганизмов, также, как изменений качественных характеристик кишечной палочки.

В результате 4-х недельной затравки лабораторных животных препаратом было выявлено, что состояние микробиоценоза кишечника существенно не изменилось. Различия в результатах не являлись достоверными.

Следовательно, ингаляционное воздействие МПБ в испытанных концентрациях на уровне 1×10^7 и 1×10^5 м.кл./м³ не приводило к существенному дисбиотическому действию на нормальную микрофлору толстого кишечника лабораторных животных.

Диссемилирующее действие МПБ

Определение порога диссеминации во внутренних органах микроорганизма-продуцента МПБ – V.s. M-22 – осуществляли путем посева крови и отпечатков внутренних органов (легкие, сердце, печень, селезенка, почки) на мясо-пелтоновый агар с последующим микроскопированием выросших колоний. Исследования проводили после завершения ингаляционного воздействия препарата в двух концентрациях (1×10^7 и 1×10^5 м.кл./м³). Для опыта отбирали методом случайной выборки по 6 животных каждой группы.

В результате обнаружено, что микроорганизмы-продуценты не высеяны из внутренних органов лабораторных животных. Следовательно, ингаляционное воздействие МПБ в концентрациях на уровне 1×10^7 и 1×10^5 м.кл./м³ не сопровождалось диссеминацией микроорганизмом-продуцентом *Bacillus subtilis* M-22 внутренних органов лабораторных животных, что свидетельствует об отсутствии диссемилирующего действия МПБ в испытанных концентрациях и невозможности транзитного бактерионосительства.

Критерии и обоснование гигиенического нормирования МПБ

Экспериментальными исследованиями установлено, что МПБ в острых опытах не проявляет существенных вирулентных, токсигенных, токсических и раздражающих кожную и слизистую оболочки свойств. Обладает выраженной сенсибилизирующей способностью (2 класс аллергенной активности).

При месячном воздействии МПБ в концентрациях на уровне $9,1 \times 10^9$, 1×10^7 и 1×10^5 м.кл./м³ у животных опытных групп выявлены аллергизирующий эффект в основном анафилактического и клеточноопосредованного типов гиперчувствительно-

сти, иммунотоксичность, проявляющаяся вначале угнетением, а затем активацией фагоцитарно-клеточного звена иммунитета, существенные проявления гемотоксического действия. Выраженность изученных морфо-функциональных показателей имела дозозависимость (таблица). Испытанные концентрации МПБ являлись эффективно действующими.

Ингалируемая концентрация МПБ на уровне 1×10^3 м.кл./м³ являлась недействующей, поскольку все изученные морфо-функциональные показатели организма животных опытной группы мало отличались от таковых в контрольной группе (таблица).

Величина ПДК микробных препаратов устанавливается исходя из лимитирующего порога хронического ингаляционного действия и с учетом специфических эффектов. При этом коэффициент запаса с учетом проявления аллергенного и иммунотоксического действия устанавливается на уровне 10, а общепринятые коэффициенты для ПДК микробных препаратов в воздухе рабочей зоны к порогу действия принимаются равными 10 [1]. Критерием гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аллергоопасных промышленных веществ является величина фактической максимально недействующей по аллергическому эффекту концентрации [4].

Поскольку концентрация МПБ на уровне 1×10^5 м.кл./м³ являлась действующей, а на уровне 1×10^3 м.кл./м³ недействующей, то наиболее вероятно, что пороговая концентрация препарата по лимитирующим показателям аллергического и иммунотоксического эффектов будет на уровне 1×10^4 м.кл./м³. С учетом величины коэффициента запаса 10 к предполагаемой пороговой концентрации МПБ по критерию ведущего вредного аллергического и иммунотоксического действия на уровне 1×10^4 м.кл./м³, его ПДК в воздухе рабочей зоны будет соответствовать установленной фактически недействующей концентрации.

Таким образом, рекомендован к утверждению гигиенический норматив содержания в воздухе рабочей зоны (ПДК) микробного препарата Бетапротектин на уровне 1×10^3 м.кл. штамма бактерий *Bacillus subtilis* M-22 в 1 м³, IV класс опасности с отметкой «аллерген».

Авторы признательны научным сотрудникам государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр гигиены» Е.В.Чернышовой, А.В.Буйницкой, С.А.Ушковой, Л.Л.Ушковой, Т.О.Козловой за помощь при проведении исследований.

Литература

1. Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: методические указания № 5789/1-91. – М., МЗ СССР. – 1993. – 23 с.
2. Постановка исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны: инструкция 1.1.10-13-57-2005 / М-во здравоохранения РБ. – Минск, 2005. – 16 с.
3. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи: инструкция 1.1.10-13-56-2005 / М-во здравоохранения РБ. – Минск, 2005. – 23 с.
4. Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: методические указания № 1.1.11-12-5-2003 // Сб. офиц. документов по мед. труда и произв. санитарии. – Ч. XIV / М-во здравоохранения РБ. – Мн., 2004. – С. 133-156.
5. Постановка исследований для установления предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 5051-89 / М-во здравоохранения СССР. – М., 1989. – 18 с.
6. Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны: гигиенические нормативы 2.2.6.11-9-2003 / постановление глав. гос. сан. врача от 06.06.2003 // Сб. офиц. документов по медицине труда и произв. санитарии. – Минск, ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Вып. XIII. – С.218-231.

Поступила 28.12.2012 г.