

Раздел 6

ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК [613.633:667.143]:006.036+57.083.32

*Баранов С. А., Шевляков В. В., Сычик С. И., Эрм Г. И., Филонюк В. А.¹,
Чернышова Е. В., Богданов Р. В., Буйницкая А. В.*

ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ АЭРОЗОЛЕЙ СУХИХ ПРОДУКТОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАЗЕИНОВЫЕ БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь,*

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

Аннотация. Образующаяся при производстве разнообразных сухих продуктов переработки коровьего молока органическая пыль содержит сывороточные и/или казеиновые белки, которые как облигатные аллергены представляют высокий риск формирования у работников профессиональной аллергопатологии, но их аэрозоли не нормированы в воздухе рабочей зоны.

Целью работы являлось экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны (далее — ПДК_{врз}) аэрозолей сухих продуктов, содержащих комплекс казеиновых белков коровьего молока (далее — КБМ). В субхронических ингаляционных экспериментах КБМ в концентрациях на уровне 3,0 и 1,0 мг/м³ проявлял дозозависимое выраженное общетоксическое, аллергическое и иммунотоксическое действие на организм белых крыс. При снижении концентрации до 0,3 мг/м³ КБМ вызывал формирование механизмов аллергических реакций только у отдельных опытных животных на фоне существенной активации фермента лактатдегидрогеназы и снижения бактерицидной активности сыворотки крови. Концентрация КБМ на уровне 0,1 мг/м³ являлась недействующей, поскольку у опытных белых крыс не выявлены существенные сдвиги всех изученных морфофункциональных показателей организма. По критерию ведущего вредного аллергического действия на организм и лимитирующему показателю аллергического эффекта обоснована величина ПДК_{врз} аэрозолей сухих продуктов, содержащих казеиновые белки коровьего молока, на уровне 0,1 мг/м³ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген.

Ключевые слова: пыль сухих продуктов переработки молока, казеиновые белки коровьего молока, биологические эффекты у белых крыс, ПДК в воздухе рабочей зоны.

Введение. Современные технологические процессы и оборудование производства сухих продуктов переработки молока (далее — СППМ), особенно при операциях по дозированию, сушке, фасовке (расфасовке) и упаковке (распаковке), и тем более их использование для изготовления различных пищевых продуктов не являются полностью герметизированными и сопровождаются поступлением пыли СППМ, содержащей молочные протеины, в воздух рабочей зоны. Вместе с тем научно обоснованные предельно допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны (далее — ПДК_{врз}) аэрозолей СППМ отсутствуют в странах СНГ и в дальнем зарубежье, что не позволяет обеспечить безопасные условия труда и профилактику профессиональных заболеваний у работников предприятий молочной индустрии.

Пищевая аллергия на молочные продукты — достаточно распространенное явление: она отмечается почти у 25 % взрослого населения. Потенциальными аллергенами считаются все белки коровьего молока, но сильные аллергические признаки есть только у казеиновых (до 80 % от общей массы белка в молоке) и сывороточных белков (20 %) [2]. Следовательно, аэрозоли молочных протеинов представляют высокий потенциальный риск развития у работников профессиональных аллергических и производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний. Однако клинические аллергические проявления у работников на воздействие протеинов молока при отсуствии ПДК_{врз} пыли СППМ и их контроля диагностируются в основном как пищевые [6].

Различия биологического действия на организм (разные антигенные свойства и содержание в молоке) сывороточных белков молока и казеиновых белков молока определяют актуальность экспериментального обоснования групповых ПДК_{врз} пыли СППМ, содержащей только сывороточные или только казеиновые белки молока, или их смесь с учетом ведущих этиопатогенетических механизмов их вредного действия на организм лабораторных животных.

В настоящей работе рассматриваются результаты обоснования ПДК_{врз} аэрозолей СППМ, содержащих только казеиновые белки молока. Казеин — термостабильный белок со сложной структурой, находящийся в молоке в виде соединения с солью кальция. Поскольку казеин входит в состав молока всех млекопитающих, при аллергии к нему реакция может развиваться на любой вид молока (козье, кобылье, верблюжье и др.). КБМ включают различающиеся аминокислотным составом фракций $\alpha S1$ -, $\alpha S2$ -, β - и κ -казеины в соотношении в молоке обычно 3 : 1 : 3 : 1, с молекулярной массой от 19 до 25 кДа, являются этиологическим фактором пищевой аллергии у 60–72 % пациентов [2, 3]. СППМ, содержащие КБМ (сухие казеин технический и казеиновый клей, казеин пищевой, казеинаты и казициты, сухие пищевые смеси на их основе), широко используют для производства молочной, мясной, хлебобулочной и кондитерской продукции, продуктов детского и диетического питания, для приготовления мороженого, соусов, кремов, спредов и др. [3], что определяет актуальность их гигиенического нормирования в воздухе производственной среды.

Цель работы — экспериментально обосновать ПДК в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих комплекс казеиновых белков молока.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся концентрат комплекса растворимых КБМ, полученный оригинальным методом из пыли сухого казеина технического [4].

Концептуально гигиеническое нормирование содержания в воздухе рабочей зоны промышленных аэрозолей животного, растительного и смешанного происхождения осуществляется по их белковой составляющей, которая в основном определяет вредное действие на организм органической пыли [6]. Исходя из этого экспериментальные исследования по изучению особенностей биологического действия и обоснованию ПДК_{врз} пыли сухих продуктов, содержащей КБМ, выполнялись в соответствии с методологией [8], использованной нами при разработке гигиенических нормативов ряда промышленных белоксодержащих органических аэрозолей.

Выполнены экспериментальные исследования по определению острой токсичности, сенсibiliзирующей способности и аллергенной опасности, характера и выраженности дозозависимого биологического действия КБМ при субхроническом в течение месяца ингаляционном поступлении в организм белых крыс в четырех снижающихся концентрациях с использованием комплекса физиологических, токсикологических, биохимических, гематологических, иммунологических и аллергологических методов и приемов исследования (более 70 показателей), информативно характеризующих морфофункциональное состояние организма и его отдельных систем и органов [8]. Постановка экспериментов и методы выявления биологических эффектов КБМ описаны нами ранее [1, 5, 7].

Условия содержания, обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики.

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами токсико- и биометрии, параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Excel 11 (Microsoft, USA) и Statistica 10 (StatSoft, USA). В качестве критерия достоверности различий между показателями принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. С использованием разработанной оригинальной методики получен из отобранных на молочных заводах образцов пыли сухого казеина технического (далее — СКТ) комплекс растворимых высокомолекулярных КБМ, пригодный для моделирования и выявления его биологического действия на организм [4].

В острых экспериментах установлено, что пыль СКТ и КБМ не представляет опасности острой интоксикации (2-й класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), не обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз [7]. В стандартных экспериментах на морских свинках, сенсibilизированных КБМ, выявлена их сильная аллергенная активность (1-й класс аллергенной опасности) [1].

Фактические результаты исследования морфофункциональных показателей организма белых крыс после завершения субхронического ингаляционного воздействия КБМ, отражающие их обшетоксическое действие, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Морфофункциональные показатели у белых крыс после субхронического ингаляционного воздействия КБМ в снижающихся концентрациях по белку

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, концентрации, количество белых крыс (M ± m)				
	контрольная гр. n=8	1-я опыт. гр. 3,0 мг/м ³ n=8	2-я опыт. гр. 1,0 мг/м ³ n=8	3-я опыт. гр. 0,3 мг/м ³ n=8	4 -я опыт. гр. 0,1 мг/м ³ n=8
Физиологические показатели					
Масса тела, г	214,9 ± 5,32	232,8 ± 4,36*	216,6 ± 5,19	207,8 ± 11,6	200,8 ± 7,49
Относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ), усл. ед.					
— легкое	0,77 ± 0,07	0,73 ± 0,08	0,84 ± 0,07	0,86 ± 0,09	0,89 ± 0,07
— сердце	0,36 ± 0,02	0,31 ± 0,01*	0,34 ± 0,02	0,35 ± 0,01	0,36 ± 0,01
— печень	3,52 ± 0,08	4,35 ± 0,14***	3,32 ± 0,06	3,82 ± 0,38	3,58 ± 0,11
— почки	0,77 ± 0,02	0,71 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,80 ± 0,02	0,76 ± 0,04
— селезенка	0,59 ± 0,04	0,59 ± 0,03	0,62 ± 0,03	1,05 ± 0,44	0,62 ± 0,05
Сыворотка крови					
Железо, мкМ/л	38,9 ± 2,44	53,4 ± 2,99**	40,0 ± 2,76	37,5 ± 2,92	36,9 ± 2,64
Глюкоза, мМ/л	2,60 ± 0,14	1,91 ± 0,06***	2,04 ± 0,11**	2,25 ± 0,23	2,26 ± 0,19
Общ. белок, мМ/л	67,7 ± 1,58	64,4 ± 1,45	62,3 ± 1,65	62,9 ± 3,70	67,3 ± 1,82
Альбумин, г/л	23,2 ± 0,45	24,6 ± 0,52	23,7 ± 0,99	22,3 ± 0,65	22,9 ± 1,21
Общий билирубин, мкМ/л	11,5 ± 1,73	6,23 ± 0,64*	5,13 ± 1,28**	9,44 ± 3,62	8,69 ± 1,17
Билирубин прямой, М/л	2,04 ± 0,25	1,54 ± 0,12	2,21 ± 0,26	1,56 ± 0,15	1,93 ± 0,12
Мочевина, мМ/л	4,31 ± 0,52	5,67 ± 0,17*	4,03 ± 0,14	4,58 ± 0,46	5,36 ± 0,69
Мочев. к-та, мкМ/л	943 ± 208,6	183,9 ± 10,5**	213,6 ± 12,2*	728,3 ± 136,5	545 ± 81,7
Креатинин, мкМ/л	28,8 ± 2,21	20,5 ± 2,31*	23,1 ± 1,27*	21,8 ± 3,05	35,9 ± 9,48
Триглицериды, мМ/л	2,51 ± 0,37	1,35 ± 0,13**	1,22 ± 0,13**	2,16 ± 0,33	1,74 ± 0,31
Холестерол, мкМ/л	3,57 ± 0,40	1,94 ± 0,08***	1,92 ± 0,11***	3,27 ± 0,47	2,78 ± 0,25
Лактатдегидрогеназа, ед./л	467 ± 72,4	717,8 ± 41,4**	683,6 ± 47,1*	682 ± 37,8*	555,1 ± 88,9
Аланинаминотрансфераза, ед./л	69,3 ± 5,51	89,1 ± 8,03	72,1 ± 3,26	57,8 ± 2,29	77,7 ± 10,5
Аспартатамиотрансфераза, ед./л	36,9 ± 7,23	77,6 ± 12,7*	73,1 ± 11,7*	51,9 ± 11,7	68,5 ± 13,8
Щелочная фосфатаза, ед./л	282,9 ± 28,6	437,2 ± 34,9**	396,9 ± 41,1*	335,9 ± 73,5	352,5 ± 30,1
Гемолизат крови					
SH-группы, мкМ/мг Нв	112,2 ± 6,91	146,8 ± 9,25**	137,2 ± 7,27*	138,3 ± 10,3	125,7 ± 6,97
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мкМ НАДФН/мг Нв мин.	72,9 ± 8,41	101,8 ± 14,9	105,4 ± 11,4*	87,2 ± 6,69	90,3 ± 7,57
Глутатионтрансфераза, мкМоль/г Нв мин.	0,85 ± 0,06	0,85 ± 0,06	0,81 ± 0,05	0,94 ± 0,06	0,93 ± 0,04
Глутатионредуктаза, мкМоль/г Нв мин.	4,47 ± 0,56	7,24 ± 0,67**	5,07 ± 0,55	5,24 ± 0,76	4,76 ± 0,40
Глутатион восстановленный (ГВ), мкМ/мг Нв	15,8 ± 0,97	20,5 ± 1,31*	19,6 ± 1,44*	18,3 ± 1,32	17,7 ± 0,98
Супероксиддисмутаза (СОД), мкг/см ³	1,37 ± 0,08	1,59 ± 0,08	1,57 ± 0,09	1,36 ± 0,15	1,46 ± 0,19
Гемограмма					
Эритроциты (Эр), 10 ¹² /л	7,51 ± 0,22	7,12 ± 0,27	6,72 ± 0,39	6,92 ± 0,35	7,24 ± 0,38
Ср. объем Эр, усл. ед.	52,2 ± 0,60	50,5 ± 0,96	52,2 ± 0,88	51,5 ± 0,82	50,7 ± 0,88
Гемоглобин (Hb), г/л	135,1 ± 7,82	130,9 ± 6,08	127,4 ± 8,01	130 ± 6,01	133 ± 7,40
Среднеклет. Hb, г/л	19,0 ± 0,23	18,3 ± 0,37	18,9 ± 0,37	18,8 ± 0,29	18,4 ± 0,32
Сред. конц. Hb в Эр, пг	364,4 ± 2,04	362,8 ± 2,02	362,4 ± 1,46	366,7 ± 1,43	361,9 ± 2,16
Гематокрит, усл. ед.	36,8 ± 2,33	36,1 ± 1,74	35,1 ± 2,14	35,6 ± 1,70	36,8 ± 2,15

Окончание таблицы 1

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, концентрации, количество белых крыс (M ± m)				
	контрольная гр. n=8	1-я опыт. гр. 3,0 мг/м ³ n=8	2-я опыт. гр. 1,0 мг/м ³ n=8	3-я опыт. гр. 0,3 мг/м ³ n=8	4-я опыт. гр. 0,1 мг/м ³ n=8
Тромбоциты (Тр), 10 ⁹ /л	774,7 ± 87,8	812,4 ± 55,4	609,9 ± 79,9	626,1 ± 41,1	700,5 ± 54,3
Ср. объем Тр, усл. ед.	6,09 ± 0,10	6,24 ± 0,20	6,23 ± 0,12	6,11 ± 0,09	6,10 ± 0,08
Лейкограмма					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,9 ± 1,56	17,5 ± 1,50	11,7 ± 1,87	13,3 ± 2,37	13,2 ± 1,49
– нейтрофилы, %	10,3 ± 2,05	15,6 ± 2,80	10,9 ± 0,81	9,57 ± 0,73	11,0 ± 1,25
10 ⁹ /л	1,33 ± 0,24	2,82 ± 0,64*	1,26 ± 0,20	1,32 ± 0,34	1,41 ± 0,21
– эозинофилы, %	4,00 ± 0,28	3,43 ± 0,41	3,46 ± 0,36	4,39 ± 0,66	4,04 ± 0,59
10 ⁹ /л	0,58 ± 0,12	0,57 ± 0,05	0,39 ± 0,07	0,60 ± 0,14	0,55 ± 0,11
– лимфоциты, %	74,3 ± 3,55	70,3 ± 4,48	74,2 ± 1,23	75,1 ± 1,67	74,4 ± 1,90
10 ⁹ /л	10,5 ± 1,61	12,2 ± 1,25	8,74 ± 1,50	10,0 ± 1,86	9,90 ± 1,30
– моноциты, %	10,8 ± 1,82	9,95 ± 2,05	10,8 ± 0,83	10,1 ± 1,50	9,94 ± 1,42
10 ⁹ /л	1,48 ± 0,26	1,79 ± 0,47	1,18 ± 0,14	1,22 ± 0,12	1,20 ± 0,12
– базофилы, %	0,66 ± 0,20	0,72 ± 0,15	0,71 ± 0,20	0,70 ± 0,29	0,60 ± 0,12
10 ⁹ /л	0,11 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,10 ± 0,04	0,11 ± 0,05	0,09 ± 0,03
Мочевыделительная система (показатели мочи)					
Уд. масса, г/см ³	1,017 ± 0,001	1,01 ± 0,0008 ***	1,013 ± 0,0009 **	1,018 ± 0,001	1,018 ± 0,001
Величина рН, ед.	6,81 ± 0,091	6,56 ± 0,063*	6,44 ± 0,06**	7,06 ± 0,11	6,81 ± 0,091
Общий белок, г/л	0	0	0	0	0
Билирубин, мг/л	0	6,44 ± 0,06**	0	0,25 ± 0,16	0,12 ± 0,13
Уробилиноген, мг/л	н.	н.	н.	н.	н.
Нитриты, мг/л	н.	н.	н.	н.	н.
Кетоны, мг/л	0	1,25 ± 0,82	0	1,25 ± 0,82	1,25 ± 0,82
Глюкоза, г/л	0	12,5 ± 8,18	0.	12,5 ± 8,18	6,25 ± 6,25
Аскорбин. к-та, мг/л	0	0	0	0	0
Лейкоциты, кл/л	6,25 ± 4,09	25,0 ± 8,18	31,3 ± 6,25**	6,25 ± 4,09	0
Эритроциты, кл/л	19,7 ± 8,92	5,63 ± 1,23	4,69 ± 1,37	9,06 ± 5,99	16,3 ± 7,45
* достоверные различия с контролем при p < 0,05 по критерию t (U); ** достоверные различия с контролем при p < 0,01 по критерию t (U); *** достоверные различия с контролем при p < 0,001 по критерию t (U). Примечание — н. — в пределах нормы.					

Ингаляционное воздействие в течение месяца КБМ в концентрации на уровне 3,0 мг/м³ оказало выраженное общетоксическое действие на организм, проявляющееся у животных 1-й опытной группы существенным возрастанием ОКМ печени и снижением ОКМ почек, увеличением содержания в сыворотке крови железа и мочевины, значительным снижением содержания глюкозы, общего билирубина, мочевой кислоты и креатинина, триглицеридов и холестерина на фоне возрастания активности ферментов лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, нарушений показателей функционального состояния мочевыделительной системы (снижение удельной массы и рН мочи, повышение содержания в моче билирубина и количества лейкоцитов), активации перекисного окисления липидов (увеличение содержания в гемолизате крови содержания SH-групп и глутатиона восстановленного, активности фермента глутатионредуктазы) [5].

На концентрацию КБМ на уровне 1,0 мг/м³ у опытных белых крыс отмечались однотипные с животными 1-й опытной группы по направленности, но менее выраженные и распространенные сдвиги морфофункциональных показателей, отражающих токсическое действие на организм. Следовательно, избыточное ингаляционное поступление в организм белых крыс КБМ сопровождается в основном активацией показателей метаболических процессов и перекисного окисления липидов, угнетением показателей функционального состояния гепатобилиарной и мочевыделительной систем без существенных сдвигов качественно-количественных показателей перифериче-

ской крови, которые отражают развитие дозозависимых по частоте и выраженности значимых токсических эффектов [5].

Снижение ингалируемой концентрации КБМ до 0,3 мг/м³ у белых крыс 3-й опытной группы изученные морфофункциональные показатели организма не имели существенных различий с контролем, за исключением значимого возрастания активности фермента лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. На воздействие КБМ в концентрации 0,1 мг/м³ по белку у животных 4-й опытной группы не выявлены какие-либо проявления токсического действия, поскольку все изученные показатели организма находились в пределах колебаний величин таковых в группе сравнения.

Одновременно на ингаляционное в течение месяца воздействие КБМ в организме белых крыс 1-й и 2-й опытных групп установлено формирование аллергических и иммунотоксических эффектов (таблица 2).

Таблица 2 — Аллергологические и иммуно-гематологические показатели у белых крыс после субхронического ингаляционного воздействия КБМ в снижающихся концентрациях по белку

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, концентрации, количество белых крыс (M ± m)				
	контроль- ная гр. n = 10	1-я опыт. гр. 3,0 мг/м ³ n = 10	2-я опыт. гр. 1,0 мг/м ³ n = 10	3-я опыт. гр. 0,3 мг/м ³ n = 10	4-я опыт. гр. 0,1 мг/м ³ n = 10
ВТОЛ:					
– АКА, 10 ⁻² мм	9,96 ± 1,38	29,1 ± 4,96**	20,3 ± 4,42*	13,7 ± 2,42	10,8 ± 2,32
– ГЗТ, 10 ⁻² мм	6,68 ± 1,60	26,5 ± 3,84***	17,2 ± 3,17**	7,55 ± 2,92	4,86 ± 1,46
Н	1/10	9/10	6/10	2/10	1/10
Балл	0,10 ± 0,10	2,20 ± 0,36***	1,20 ± 0,36**	0,30 ± 0,21	0,10 ± 0,10
РСЛЛ: Н	1/8	6/8	5/8	3/8	2/8
%	4,93 ± 1,68	12,5 ± 2,79*	17,0 ± 3,96*	8,75 ± 2,62	4,54 ± 1,50
ЦИК, усл. ед.	71 ± 4,53	78,1 ± 3,30	66 ± 4,80	61,6 ± 3,42	65,9 ± 3,30
РСНСТ:					
– уровень стим., %	18,9 ± 3,02	27,0 ± 5,17	26,9 ± 6,17	19,1 ± 5,46	18,0 ± 3,24
– индекс стим., усл. ед.	0,93 ± 0,02	1,09 ± 0,05**	1,02 ± 0,02***	0,96 ± 0,02	0,94 ± 0,01
Комплемент. ак-ть сыв. крови, усл. ед.	83,1 ± 12,1	105,9 ± 8,32	89,5 ± 9,70	71,6 ± 7,38	70,9 ± 10,8
Лизоцим в сыв. крови, %	62,3 ± 0,72	63,3 ± 0,99	64,5 ± 1,05	63,7 ± 0,90	62,4 ± 1,13
БАСК, %	83,4 ± 1,28	56,0 ± 1,45***	61,9 ± 1,47***	72,3 ± 1,69*	80,1 ± 1,36
НСТ-тест ГМК					
Спонтанный ур-нь:					
– возр. к конт., %	27,8 ± 3,94	16,6 ± 4,49	22,8 ± 5,68	24,6 ± 5,50	26,2 ± 3,39
Зимозанстимулированный ур-нь:					
– возр. к конт., %	48,3 ± 5,09	38,5 ± 4,31	49,5 ± 6,76	47,6 ± 7,62	48,4 ± 3,49
– индекс стимул., ед.	1,17 ± 0,05	1,19 ± 0,03	1,22 ± 0,04	1,19 ± 0,03	1,18 ± 0,03
Велич. фагоцитар. резерва, %	21,6 ± 5,24	21,2 ± 2,98	26,7 ± 4,66	22,9 ± 3,78	22,2 ± 3,16
<p>* достоверные различия с контролем при p < 0,05 по критерию t (U); ** достоверные различия с контролем при p < 0,01 по критерию t (U); *** достоверные различия с контролем при p < 0,001 по критерию t (U). Примечания: 1) ВТОЛ — внутрикожный тест опухания лапы; 2) АКА — активная кожная анафилаксия; 3) ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа; 4) РСЛЛ — реакция специфического лизиса лейкоцитов; 5) РДТК — реакция дегрануляции тучных клеток; 6) ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы; 7) РСНСТ — реакция специфического НСТ-теста; 8) БАСК — бактерицидная активность сыворотки крови; 9) Н — количество животных с положительными реакциями / всего в опыте; 10) ГМК — гранулоцитарно-макрофагальные клетки.</p>					

Так, у них выявлены высокие уровни показателя активной кожной анафилаксии через 1–1,5 часа после постановки провокационного внутрикожного теста с КБМ, превышающие соответственно в 2,9 и 2,0 раза величину кожной отечной реакции лапы в контрольной группе белых крыс ($p < 0,01–0,05$), отражающие развитие выраженного аллергического процесса анафилактического типа.

У 9 из 10 животных 1-й и у 6 из 10 белых крыс 2-й опытных групп определены положительные кожные реакции через сутки после провокационного внутрикожного теста опухания лапы с КБМ. Причем выраженность абсолютных величин опухания лапы (соответственно, в 4 и 2,6 раза, $p < 0,01$ и $p < 0,05$) и интегральных показателей ВТОЛ в баллах (соответственно, в 22 и 12 раз, $p < 0,001$ и $p < 0,01$) значительно превышала таковые в контрольной группе животных, что характеризует развитие в организме опытных животных механизмов замедленного клеточно-опосредованного типа аллергических реакций.

У животных как 1-й, так и 2-й опытных групп выявлено существенное возрастание уровней реакции специфического лейколизиса по отношению к контрольным белым крысам (соответственно, на 153,5 и 244,8%, $p < 0,05$), а у белых крыс 1-й опытной группы и тенденция к увеличению комплементарной активности сыворотки крови (на 27,4%, $p < 0,1$), что свидетельствует об активации в их организме механизма комплементзависимого цитотоксического типа аллергических реакций. Однако в сыворотке крови животных 1-й и 2-й опытных групп содержание циркулирующих иммунных комплексов мало отличалось от контрольного уровня, косвенно свидетельствуя, что КБМ не вызывают значимой активации в организме механизма III иммунокомплексного типа аллергического процесса.

Развитие аллергических процессов смешанного типа в организме на воздействие КБМ в высоких концентрациях подтверждено возрастанием у животных 1-й и 2-й опытных групп по отношению к контролю индекса специфической стимуляции в гранулоцитах крови кислородного метаболизма в РСНСТ (соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,001$).

КБМ проявляли слабое иммунотоксическое действие на организм при ингаляционном поступлении даже в высоких концентрациях, поскольку не установлено существенных нарушений у животных 1-й и 2-й опытных групп показателей НСТ-теста, отражающих бактерицидную функцию гранулоцитарно-макрофагальных клеток крови, значимых сдвигов содержания лизоцима в сыворотке крови, количества лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания клеточных элементов в лейкоформуле.

Однако установлено значительное по сравнению с контролем снижение у белых крыс 1-й, 2-й и 3-й опытных групп интегрального показателя бактерицидной активности сыворотки крови (соответственно, на 32,8, на 25,8%, $p < 0,001$, и на 13,3%, $p < 0,05$).

В то же время провокационные кожные тесты и РСАЛ с КБМ были положительными только у 2–3 опытных крыс 3-й группы, что свидетельствует о развитии в их организме аллергической реакции, а у белых крыс 4-й опытной группы на воздействие КБМ в концентрации 0,1 мг/м³ по белку все изученные аллергологические и иммунологические показатели организма не имели существенных отличий от средних величин таковых в контрольной группе животных.

Учитывая установленное дозозависимое аллергическое действие КБМ, проявляющееся у части опытных животных даже на концентрацию 0,3 мг/м³, критерием ведущего вредного влияния на организм комплекса КБМ является аллергический эффект, который определен как лимитирующий показатель их ведущего вредного действия на организм, а данная концентрация в соответствии с [8] признана пороговой по лимитирующему показателю аллергического действия на организм.

Поскольку у животных 4-й опытной группы не выявлены значимые сдвиги по отношению к контролю всех изученных морфофункциональных показателей, то концентрацию аэрозоля КБМ в воздухе на уровне 0,1 мг/м³ по белку следует признать недействующей по специфическому и токсическому действию.

На основании установленных действующих, пороговой и недействующей концентраций КБМ по критерию ведущего аллергического действия, учитывая принципы и критерии нормирования в воздухе рабочей зоны подобных аллергоопасных органических аэрозолей животного происхождения по белку [8], характерный этиоиммунопатогенез вредного действия на организм КБМ, обоснована величина ПДК_{врз} аэрозолей СППМ, содержащих казеиновые белки коровьего молока (сухие казеин технический и казеиновый клей, казеин пищевой, казеинаты и казициты, су-

хие пищевые смеси на основе КБМ), на уровне 0,1 мг/м³ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген.

Заключение. Из представленных результатов выполненных экспериментальных исследований вытекают следующие выводы.

1. Высокие концентрации (на уровне 3,0 и 1,0 мг/м³) казеиновых белков коровьего молока при субхроническом ингаляционном воздействии на белых крыс являлись эффективно действующими, поскольку вызывали развитие в организме дозозависимых по выраженности, в основном однотипных нарушений изученных морфофункциональных показателей, отражающих общетоксическое, аллергическое и иммунотоксическое действие КБМ на организм.

2. На концентрацию 0,3 мг/м³ КБМ у отдельных опытных животных установлены положительные алергодиагностические тесты, выявлены активация в сыворотке крови фермента лактатдегидрогеназы и снижение показателя бактерицидной активности сыворотки крови, а в концентрации 0,1 мг/м³ все изученные морфофункциональные показатели организма белых крыс находились в пределах колебаний их величин в контрольной группе.

3. Критерием ведущего вредного действия казеиновых белков молока при ингаляционном поступлении в организм является аллергический эффект, что подтверждено формированием в организме белых крыс выраженных механизмов аллергических реакций смешанного анафилактического, иммунотоксического и клеточно-опосредованного типов на воздействие КБМ в высоких концентрациях, развитием аллергической реакции у 37,5% опытных животных на концентрацию КБМ на уровне 0,3 мг/м³, которая по лимитирующему показателю аллергического действия признана пороговой.

4. Обоснована величина ПДК_{врз} аэрозолей сухих продуктов, содержащих казеиновые белки молока, на уровне 0,1 мг/м³ по белку, 2-й класс опасности с отметкой «А» — аллерген, соблюдение которой должным образом обеспечит безопасные условия труда и профилактику профессиональной алергопатологии и производственно обусловленной иммунозависимой заболеваемости работников молочной и пищевой промышленности.

Литература.

1. Аллергенная активность и опасность промышленной пыли сухих продуктов переработки коровьего молока / С. А. Баранов [и др.] // Мед. журн. — 2021. — № 4. — С. 51–55.

2. Аллергия на коровье молоко (аллерген f2). 3. Компоненты аллергенов молока: молекулярная характеристика белков-аллергенов коровьего молока [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://fides-lab.ru/pish-allergeny/moloko3/htm>. — Дата доступа: 02.02.2018.

3. Аллергия на казеин у детей и взрослых [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://roddom32.ru/na-produkty/molochnoe/allergiya-na-kazein.html>. — Дата доступа: 26.09.2022.

4. Баранов, С. А. Метод получения белково-антигенного комплекса из пыли сухого казеина коровьего молока / С. А. Баранов, В. В. Шевляков // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. респ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной, Минск, 29 мая 2020 г. / под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой. — Минск : БГМУ, 2020. — С. 19–21.

5. Дозозависимые токсические эффекты казеиновых белков молока при субхроническом ингаляционном воздействии на организм белых крыс / В. В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию санитар.-эпидемиолог. службы Респ. Беларусь, г. Минск, 30 сент. — 01 окт. 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск : Изд. центр БГУ, 2021. — С. 252–255.

6. Сычик, С. И. Развитие концепции и методологии гигиенического нормирования белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны / С. И. Сычик, В. В. Шевляков // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. Н. П. Жуковой; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск : РНМБ, 2018. — Вып. 28. — С. 163–167.

7. Токсические свойства пыли сухих продуктов переработки молока и полученных из нее экстрактов / В. В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск : РИВШ, 2019. — Вып. 29. — С. 147–152.

8. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания

№ 11-11-10-2002 / В. В. Шевляков [и др.] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь // Сб. офиц. документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. — Минск : ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

*Baranov S. A., Shevlyakov V. V., Sychyk S. I., Erm G. I., Filanyuk V. A.¹,
Chernyshova E. V., Buinitskaya A. V.*

**SUBSTANTIATION OF THE MAXIMUM CONCENTRATION LIMIT OF AEROSOLS
OF DRY PRODUCTS CONTAINING COW'S MILK CASEIN PROTEINS
IN THE AIR OF THE WORKING AREA**

*Republican unitary enterprise “Scientific practical centre of hygiene”, Minsk, Belarus,
¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

The organic dust formed during the production of various dry products of cow's milk processing contains whey and/or casein proteins, which, as obligate allergens, pose a high risk of developing occupational allergopathology in workers, but their aerosols are not standardized in the air of the working area.

The aim of the work was to experimentally substantiate the maximum concentration limit of aerosols of dry products containing a complex of milk casein proteins (hereinafter — MCP) in the air of the working area (hereinafter — MCL_{work}). In subchronic inhalation experiments, MCP at concentrations of 3.0 and 1.0 mg/m³ showed an dose-dependent pronounced general toxic, allergic and immunotoxic effect on the body of white rats. With a decrease in concentration to 0.3 mg/m³, MCP caused the formation of mechanisms of allergic reaction only in some experimental animals against the background of a significant activation of the lactate dehydrogenase enzyme and a decrease in bactericidal activity in the blood serum. The concentration of MCP at the level of 0.1 mg/m³ was inactive, since the experimental white rats showed no significant changes in all the studied morphological and functional parameters of the body. According to the criterion of the leading harmful allergic effect on the body and the limiting indicator of the allergic effect, the value of MCL_{work} for aerosols of dry products containing casein proteins of cow's milk is substantiated at the level of 0.1 mg/m³ for protein, hazard class 2 with the mark “A” — allergen.

Keywords: casein proteins of cow's milk, biological effects in white rats, maximum concentration limit in the air of the working area.

References.

1. Baranov S.A., Shevlyakov V.V., Sychik S.I. et al. Allergenic activity and danger of industrial dusts of dry products of cow's milk processing. *Meditsinskiy zhurnal [Medical journal]*. 2021; 4: 51–5. (in Russian).
2. Cow milk allergy (f2 allergen). 3. Components of milk allergens: molecular characterization of cow milk allergenic proteins. Available at: <http://fides-lab.ru/pish-allergeny/moloko3/htm> (accessed 02 February 2018). (in Russian).
3. Allergy to casein in children and adults. Available at: <https://roddom32.ru/na-produkty/molochnoe/allergiya-na-kazein.html> (accessed 26 September 2022). (in Russian).
4. Baranov S.A., Shevlyakov V.V. A method for obtaining a protein-antigenic complex from the dust of dry cow's milk casein. In: Taganovich A.D., Khrustaleva V.V., Khrustaleva T.A. *Physical and chemical biology as the basis of modern medicine: abstracts of reports of the republican conference with international participation, dedicated to the 80th anniversary of the birth of T.S. Morozkina*. 2020, May 29; Minsk: BSMU; 2020: 19–21. (in Russian).
5. Shevlyakov V.V., Baranov S.A., Sychik S.I. et al. Dose-dependent toxic effects of casein milk proteins during subchronic inhalation exposure to the body of white rats. In: Sychik S. I., chief ed. *Proceedings of the international scientific-practical conference «Health and environment», dedicated 95th anniversary of the Sanitary and Epidemiological Service of the Republic of Belarus*. 2021, 30 Sept. — 01 Oct.; Minsk. Minsk: Izdatel'skiy tsentr BGU; 2021: 252–5. (in Russian).
6. Sychik S.I., Shevlyakov V.V. Development of concept and methodology of hygienic normalization of protein-bearing aerosols in working zone air. In: Zhukova N.P., Sychik S.I., chief eds. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene*. Iss. 28. Minsk; 2018: 163–7. (in Russian).

7. Shevlyakov V.V., Sychyk S.I., Baranov S.A. et al. Toxic properties of milk processing dry products dust and extracts produced from it. In: Sychik S.I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 29. Minsk; 2019: 147–52. (in Russian).

8. Shevlyakov V.V., Erm G.I., Chernysheva E.V. et al. Requirements for the formulation of toxicological and allergological studies in the hygienic standards of protein-containing aerosols in the air of working zone: methodological guidelines No 11-11-10-2002. In: *Collection of official documents on occupational medicine and industrial sanitation*. Minsk; 2004: 4–49. (in Russian).

e-mail для переписки: *mfantastikas1992@mail.ru*

Поступила 10.10.2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА
Сборник научных трудов

Выпуск 32

Минск
Издательский центр БГУ
2022