РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

На правах рукописи

УДК [577.352.345 : 57.042] 026.86: [614.7 : 332.025.12]

ДУДЧИК НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

ПРОКАРИОТИЧЕСКИЕ ТЕСТ-МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук

по специальности 14.02.01- гигиена

Работа выполнена в республиканском унитарном предприятии «Научнопрактический центр гигиены»

Научный консультант

Шевляков Виталий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры юридической психологии учреждения образования «Минский инновационный университет»

Официальные оппоненты:

Федорович Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, главный научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»

Голубев Александр Петрович, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник кафедры биологии человека и экологии учреждения образования «Международный государственный экологический институт им. А.Д.Сахарова» Белорусского государственного университета

Мойсеёнок Андрей Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, главный научный сотрудник государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»

Оппонирующая Учреждение образования «Белорусский государственный организация медицинский университет»

Защита состоится « 4 » мая 2016 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.01.01 при республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» по адресу: 220012, г. Минск, ул. Академическая, д. 8, e-mail: rspch@rspch.by, факс 8(017) 284 03 45, телефон ученого секретаря: 8(017) 284 13 79.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Автореферат разослан « »

2016 г.

Mul

Ученый секретарь совета по защите диссертаций, канд. биол. наук

Т. Д. Гриценко

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИСО
 Международная организация по стандартизации

КОЕ – Колониеобразующие единицы

ОЭСР – Организации экономического сотрудничества и развития

ПДКврз – Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны

ФСО – Факторы среды обитания

E. coli – Escherichia coli

ECVAM – Европейский центр подтверждения альтернативных методов

GLP – Надлежащая лабораторная практика

 I_{50} — Степень ингибирования активности микробной тест-модели — Концентрация биологически активных веществ, приводящая к

50 % ингибированию роста популяции

ICCVAM – Объединеный координационный комитет по валидации альтерна-

тивных методов

IDT – Impedance Detection Time, время детекции

ICATM — Международная координация по альтернативным тест-методам K_t — Показатель стимулирования роста в клеточной тест-модели

μ – Удельная скорость роста популяции

М – Показатель выраженности и направленности биологического эф-

фекта биологически активных веществ

 R_{DDS} — Показатель стерилизующей активности наноматериалов

S. aureus – Staphylococcus aureus S. typhimurium – Salmonella typhimurium

T
 Показатель интегральной токсичности
 Td
 Время удвоения биомассы популяции

Т_R – Генотоксический потенциал

Zc – Суммарный показатель загрязнения почвы

ВВЕДЕНИЕ

Приоритетным направлением здравоохранения является профилактика, в основе которой заложено гигиеническое регламентирование ФСО химической, физической и биологической природы как системы разработки и соблюдения требований санитарных норм, правил и гигиенических нормативов, обеспечивающих санитарно-эпидемиологическое благополучие населения [Закон Республики Беларусь «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 07 января 2012 г. №340-3; Г. Г. Онищенко, 2003, 2013; В. И. Покровский, 2003; Ф. Ф. Даутов, 2010; Ю. И. Пивоваров и др., 2010; М. Ф. Савченков, 2010; Н. К. Смагулов, 2013; Н. В. Зайцева и др., 2013, 2014; С. И. Сычик и др., 2015; В. В. Шевляков и др., 2014; Г. Е. Косяченко и др., 2011, 2015; Л. М. Шевчук и др., 2014, 2015; С. М. Соколов и др., 2013; С. В. Федорович и др., 2014; В. П. Филонов и др., 2010; R. Fairman et al., 2005; А. Pruss-Ustun et al., 2008; М. Oberg, 2010; The European health report 2012].

Современная медицинская экология человека и гигиена среды обитания, являясь междисциплинарными отраслями профилактической медицины, опираются на широкий круг знаний, которые получены в ходе научно обоснованных, доказательных исследований. Развитие гигиенического регламентирования ФСО требует выявления общих и частных закономерностей биологического действия факторов среды обитания на организм как фундаментальной основы применения принципов доказательной медицины в гигиенической науке. В связи с этим очевидна потребность в совершенствовании методологических и методических подходов для объективного изучения этих закономерностей в соответствии с принципами гигиенического нормирования (моделирование биологических структур, функций и процессов на разных уровнях организации живого, единства молекулярных, структурных и функциональных изменений, зависимость доза-время-эффект как основа для дифференциации вредных и безвредных воздействий, пороговость действия и др.) [WHO, 2001; Н. Г. Булгаков, 2002; А. М. Гиляров, 2003; Б. А. Шендеров, 2005; Н. Ф. Измеров, 2006; В. В. Водопьянов, 2008; Ю. А. Рахманин, 2010; Е. Т. Liu, 2005; A. Aderem, 2005; A. Friboulet et al., 2005; C. Grindon et al., 2006; Y. Peng, X. Zhang, 2007; E. Horvathova, 2008; O. Wolkenhauer et al., 2009; J. Gunawardena, 2013; A. Hamza-Chaffai, 2014; E. Ceretti et al., 2014].

Вместе с тем длительность и высокая стоимость проведения токсиколого-гигиенического эксперимента, современные международные требования по гуманизации исследований с использованием теплокровных животных определили актуальность и необходимость разработки, валидации и внедрения альтернативных методов *in vitro*, основанных на биотестировании с использованием в качестве тестобъектов живых организмов разных уровней организации, пригодных для идентификации и определения характера и выраженности вредного или позитивного действия ФСО на организм человека, обоснования их гигиенического регламентирования и нормирования. Однако по данным международных организаций ECVAM, ICATM, ICCVAM, до настоящего времени не дано обоснование универсального

тест-объекта, соответствующего методикам биотестирования по чувствительности к факторам различной природы. Это обусловливает особую актуальность для гигиены и профилактической токсикологии проблемы разработки и использования различных релевантных биологических моделей, в т.ч. тест-моделей на основе штаммов прокариотических микроорганизмов [REACH, 2008; T. Hefer et al., 2004; P. Pandard et al., 2006; V. Thybaud et al., 2006; L. Wolska et al., 2007; H. Cherif et al., 2008; M. Balls, 2008; C. Grindon et al., 2008; T. Hartung, 2008; M. Valverde et al., 2008; E. Mendonca et al., 2009; D. R. Gaines et al., 2009; K. Boekelheide et al., 2010; M. A. Chaplain, 2011; B. Mahadevan et al., 2011].

Научным обоснованием для разработки концепции моделирования экзогенных воздействий на прокариотических тест-моделях являются положения популяционно-коммуникативной парадигмы и микробной доминанты, основанные на представлениях о микроорганизмах как неотъемлемой и наиболее распространенной биотической составляющей экосистем в целом и среды обитания человека в частности, постоянном взаимовлиянии микробиоты и ФСО. Прокариотическая форма организации живой материи занимает ключевое положение в экосистемах в качестве активных деструкторов органического материала, в циклах усвоения углерода и азота, трансформации химических веществ и является чувствительной мишенью вредного влияния ФСО как биотической, так и абиотической природы [Т. А. Кировская, 2005; J. Ahtiainen, 2002; M. A. Henson, 2003; E. J. Dens et al., 2005; S. A. Eichorst et al., 2007; P. Williams, 2007; E. Bottos et al., 2008; O. G. Brakstad et al., 2008; A. Taniguchi et al., 2008; M. N. Chong et al., 2010; K. Faust et al., 2012; M. Ackermann, 2015].

В то же время биотестирование с использованием прокариотических организмов применялось в гигиене весьма ограничено, в основном для оценки антимикробной эффективности дезинфицирующих и антисептических средств или качественной оценки вредного влияния на организм химических ксенобиотиков.

Таким образом, научное обоснование концепции моделирования и оценки характера и выраженности биологического действия ФСО различной природы на прокариотических тест-моделях, методологии разработки на их основе адекватных и чувствительных методик с целью гигиенической оценки, регламентации и нормирования ФСО является актуальным и приоритетным, но вместе с тем недостаточно изученным направлением профилактической медицины.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Исследования по теме диссертации выполнялись в рамках заданий НИР: ГКПНИ «Современные технологии в медицине»: задание $65/06/\Phi$ И № ГР 2006 1845, 2006-2008; задание 5.24 № ГР 20091050, 2009-2010; ГНТП «Промышленные биотехнологии»: задание 1.1 № ГР 20121322, 2012; задание 2.5 № ГР 20121324,

2012; задание 2.7 № ГР 20141763, 2014; ГПНИ «Медицина и фармация»: задание 1.3.40 № ГР 20130901, 2013-2015; ГНХП «Фитопрепараты»: задание 17 № ГР 20081661, 2008, № ГР 20081662, 2008, № ГР 20081663, 2008; ГНТП «Экологическая безопасность»: задание 4.10 № ГР 20092106, 2009-2012; ГПНИ «Конвергенция»: задание 3.2.04 № ГР 20122842, 2012-2013; № ГР 20140312, 2014; ОНТП «Гигиена и профилактика»: задание 01.04 № ГР 2004860, 2004-2006; ОНТП «Медицинская экология и гигиена»: задание 01.03 № ГР 20071379, 2007-2009; ОНТП «Здоровье и окружающая среда»: задание 05.02 № ГР 20100756, 2010-2012; задание 05.04 № ГР 20100858, 2010-2012; задание 05.01 № ГР 20101206, 2010-2012; ОНТП «Современные условия жизнедеятельности и здоровьесбережение»: задание 03.06 № ГР 20130935, 2013-2015; задание 02.07 № ГР 20130922, 2013-2015; гранты БРФФИ: договор Т06-326 от 01.04.2006, № ГР 20062515, 2006-2008; «Беларусь — Молдова»: задание Т08 МЛД-021 № ГР 20081536; «ГКНТ - Сербия — 2014»: договор № Ф14СРБ-001, № ГР 20143137, 2014-2016.

Тема диссертации соответствует следующим разделам приоритетных направлений научных исследований в Республике Беларусь на 2011-2015 гг.: согласно Указу Президента Республики Беларусь от 22.07.2010 № 378 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 годы» — «Медицина, медицинская техника и технологии, фармация»; постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585 раздел 4 — «Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения», а также постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы» — «Биологические системы и технологии, медицина и фармация» раздел 5: «Гигиенические оценка и нормирование ФСО человека, выявление и предотвращение негативного воздействия вредных ФСО человека, совершенствование методологии оценки риска воздействия на человека».

Цель исследования: обосновать концепцию использования и методологию формирования клеточных, популяционных, субпопуляционных и надпопуляционных прокариотических тест-моделей, разработать на их основе методики объективной оценки характера и выраженности биологического действия ФСО человека химической, физической и биологической природы, обеспечивающие их гигиеническое регламентирование и нормирование.

Задачи исследования:

1. Дать научное обоснование концепции и актуальных направлений использования в гигиене альтернативного биотестирования на основе прокариотических микроорганизмов и разработать классификацию тест-моделей в зависимости от уровня структурно-экологической организации микробного тест-объекта.

- 2. Разработать методологию формирования клеточных, популяционных, субпопуляционных и надпопуляционных прокариотических тест-моделей с обоснованием критериального аппарата на основе комплекса популяционных биоиндикаторов, культурально-морфологических, молекулярно-генетических и биохимических биомаркеров и их использования для разработки адекватных методик качественной и количественной оценки действия на организм ФСО человека химической, физической и биологической природы с целью их гигиенической регламентации.
- 3. Определить параметры развития в периодической системе культивирования популяционных и субпопуляционных тест-моделей на основе музейных культур, изолятов и консорциумов, обосновать рациональные методы подбора и селекции тест-объектов, детекции, оценки биомаркера (биоиндикатора), системы биомаркеров (биоиндикаторов) и их соотношений.
- 4. Установить дозозависимое токсическое действие (интегральгую токсичность, генотоксические эффекты) химических ФСО с использованием разработанных прокариотических тест-моделей и критериев скрининговой оценки.
- 5. Выявить посредством биотестирования особенности биологического действия и гигиенического регламентирования биологически активныз веществ растений. Обосновать и разработать надпопуляционную тест-модель оценки дисбиотического действия микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов как ФСО биологической природы.
- 6. Определить особенности действия плазменных сред и наноструктурированных материалов с различными физическими характеристиками на клеточных, субпопуляционных и популяционных тест-моделях, обосновать параметры оценки антимикробной эффективности физических факторов.

Научная новизна полученных результатов

Впервые обоснована и развита коенцепция моделирования биологических эффектов на прокариотических тест-моделях для оценки биологического действия ФСО. Изучены и оценены свойства прокариотических организмов как тест-объектов, обеспечивающих достоверную комплексную и разностороннюю оценку ФСО, в т.ч. совокупность тест-реакций (маркеров и индикаторов), которые могут быть описаны системой терминов современной геномики, метаболомики и протеомики; возможность дополнения прокариотических тест-моделей биологическими моделями как более низкого порядка (субклеточные структуры, мембраны, митохондрии и др.), так и более высокого порядка, что обеспечивает оценку измеряемого фактора на всех уровнях биологической организации и выявление направленности воздействия (стимулирующее, ингибирующее, нейтральное).

Установлено, что прокариотические тест-модели являются важной частью разработки и внедрения в гигиеническую практику новых технологий выявления и количественной оценки неблагоприятных или позитивных эффектов ФСО.

Предложена классификация тест-моделей, основанная на структурно-экологической организации, и определена их эволюционная соподчиненность. В

основу выделения клеточного, субпопуляционного, популяционного и надпопуляционного классов тест-моделей положено определение тест-объекта (клетка, сообщество, популяция, микробиоценоз) и его тест-реакций (биондикаторов и биомаркеров).

Обоснован комплекс популяционных, культурально-морфологических, молекулярно-генетических и биохимических биоиндикаторов и биомаркеров в скрининговой и мониторинговой системе экспресс-оценки характера и закономерностей биологического действия на организм ФСО химической, физической и биологической природы с целью их гигиенической регламентации.

Разработана эффективная методология качественной и количественной оценки внешних воздействий ФСО с использованием прокариотических тест-моделей в соответствии с основными и частными принципами гигиенического нормирования и положениями доказательной медицины.

Обоснованы унифицированные технологии инструментальных методик определения биологического действия ФСО на основе популяционных и клеточных тест-моделей. Впервые предложены объективные критериальные шкалы качественно-количественной характеристики модулирующего действия ФСО. По метрологическим показателям (точность, специфичность, предел обнаружения и др.) и экономичности разработанные методики отвечают требованиям GLP и позволяют повысить чувствительность (на порядок выше, чем стандартных микробиологических методов) и сократить время тестирования в 2–10 и более раз.

На основе изучения характерных свойств ассоциаций микроорганизмов как структурно-экологических единиц экосистемы выделены отдельные классы прокариотических тест-моделей — субпопуляционный (тест-объект — ассоциация) и надпопуляционный (тест-объект — микробиоценоз). При изучении количественной оценки интегральной токсичности образцов почв, контаминированных тяжелыми металлами и пестицидами, доказана релевантность и высокая чувствительность ассоциаций микроорганизмов, особенно полученного в результате трехступенчатой селекции консорциума ЦГ 3, как тест-объектов. Выявлены синергический характер взаимосвязей микроорганизмов в консорциумах, обратная зависимость возрастания их чувствительности к токсическому действию со способностью образовывать биопленки. Субпопуляционные и надпопуляционные тест-модели, являясь надклеточными структурами со сложным уровнем организации и регулирования, позволяют расширить арсенал чувствительных тест-объектов для целей биологического моделирования и биотестирования.

Установлены статистически значимые количественные и качественные соотношения между основными группами микробиоценоза кишечника белых крыс в норме и при экспозиции одно- и многокомпонентных микробными препаратами на основе бактерий родов *Bacillus* и *Pseudomonas*. Выявлен синергизм между предста-

вителями защитной микрофлоры, что подтверждает стабильность параметров микробиоценоза как экологического барьера колонизации кишечника экзогенными антигенными структурами, в т.ч. микроорганизмами-продуцентами.

Впервые выполнено моделирование микробных аэрозолей, на основе которого разработана технология количественного определения микроорганизмов-продуцентов в воздухе, установлены концентрационные зависимости на этапах модельного эксперимента.

Разработанные и внедренные в лабораторную практику технологии и методики позволили выявить закономерные зависимости между направленностью морфологических и метаболических изменений, показателями развития клеток и сообществ прокариот к модулирующим воздействиям, получить новые знания о метаболомном, протеомном, геномном механизмах формирования ответа на воздействия ФСО, интерпретировать изменения метаболизма и жизнеспособности клеток как проявление фазовых реакций стресса на клеточном, популяционном, субпопуляционном и надпопуляционном уровнях.

Научно-техническая новизна результатов исследований защищена 17 патентами Республики Беларусь.

Положения, выносимые на защиту

- 1. Концепция моделирования на основе прокариотических тест-моделей биологического действия ФСО с целью их гигиенической оценки, регламентации и нормирования, в соответствии с которой:
- микроорганизмы различной таксономической принадлежности являются релевантными тест-объектами для разработки инновационных методик оценки влияния на организм ФСО физической, химической и биологической природы, что основано на особенностях структурно-экологической организации и многообразии метаболических, динамических, морфологических, молекулярно-генетических и других свойств микроорганизмов, целостности микробной культуры как системы в процессе ее развития, циклическом развитии популяций микроорганизмов в природе и их постоянном взаимодействии с ФСО;
- классификация прокариотических тест-моделей, основанная на особенностях биологической организации тест-организма, определяет клеточные, субклеточные, популяционные и надпопуляционные тест-модели как самостоятельные классы с характерной системой биомаркеров и/или биоиндикаторов и областью применения для оценки биологического действия ФСО;
- использование альтернативных прокариотических тест-моделей в лабораторной практике соответствует принципам гигиенического нормирования.
- 2. Методология разработки экспериментальных прокариотических тест-моделей на разных уровнях их структурно-экологической организации основана на применении обоснованных чувствительных и стандартизованных тест-организмов, системы биомаркеров и биоиндикаторов, методов количественного или качествен-

ного измерения с оптическим, визуальным, импедиметрическим и другими принципами детекции в зависимости от уровня воздействия конкретного фактора, интегральных показателей (I, I_{50} , M, T_R , R_{DDS} и др.), обоснованных многоуровневых качественно-количественных шкал оценки. Формирование комплексов прокариотических тест-моделей, дополненных эукариотическими и субклеточными тест-моделями, обеспечивает достоверную оценку модулирующего влияния Φ CO на организм на разных уровнях биологической организации.

- 3. Экспериментально установленными чувствительными биоиндикаторами популяционных тест-моделей являются динамические (продолжительность лагфазы, наличие псевдолаг-фазы, время наступления стационарной фазы) и кинетические (удельная скорость роста популяции µ, время удвоения биомассы Тd и др.) показатели, а эффективными биомаркерами клеточных тест-моделей культуральные, тинкториально-морфологические и метаболические (активность дегидрогеназ, накопление малонового диальдегида, энзиматический профиль) параметры, объективно отражающие характер и выраженность биологического действия на организм ФСО различной природы.
- 4. Селектированные и выделенные из объектов среды обитания ассоциации микроорганизмов, представляющие целостные биологические структуры, являются субпопуляционным классом тест-моделей. Выявлены средний синергический характер взаимосвязей между штаммами $(0,5 \le r \le 0,6$ при р < 0,05), а также обратная зависимость чувствительности консорциумов к токсическим воздействиям по показателю Т и способности к пленкообразованию $(0,7 \le r \le 0,9$ при р < 0,05).

Надпопуляционная тест-модель оценки дисбиотического действия микробных препаратов основана на динамике биоиндикаторов микробиоценоза кишечника лабораторных белых беспородных крыс при ингаляционном воздействии (количество микроорганизмов основных групп микробиоценоза, синергические и антагонистические взаимодействия между ними, что использовано для обоснования ПДКврз 4-х новых микробных препаратов.

- 5. Посредством моделирования микробных аэрозолей установлены закономерные концентрационные зависимости динамики роста микроорганизмов-продуцентов родов *Bacillus* и *Pseudomonas*, с учетом которых разработаны методы их количественного определения в воздухе; впервые обоснован алгоритм их метрологической оценки с определением операционных характеристик (расширенная неопределенность, стандартное отклонение, предел повторяемости, специфичность, селективность, верхний предел линейности и др.), позволивший разработать стандартизованные методики выполнения измерений концентраций микроорганизмовпродуцентов одно- и многокомпонентных микробных препаратов в воздухе рабочей зоны.
- 6. Разработанные и валидированные в соответствии с требованиями GLP методики оценки дозозависимого биологического действия на организм ФСО характеризуются высокой точностью, чувствительностью, специфичностью (95–100 %)

и экономичностью, что позволило объективно оценить интегральную токсичность, генотоксические эффекты химических контаминантов, антимикробные и антимутагенные свойства биологически активных веществ растений, антимикробные свойства стоматологических и полимерных строительных материалов, микробную биостойкость смазочно-охлаждающих технологических составов, остаточные количества антибиотиков и сульфаниламидных препаратов в пищевых продуктах, стерилизующее действие плазменных сред и наноматериалов на основе диоксида титана.

Личный вклад соискателя. Автор принял непосредственное участие в исследованиях по всем разделам диссертации, определении направлений и разработке дизайна экспериментов, методологии и методов исследований, организации и проведении экспериментальных исследований, статистической обработке, анализе результатов и литературных данных, обобщении, обосновании и внедрении научно-практических разработок. При изложении данных экспериментов и оценки статистических результатов, полученных при участии специалистов республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» и других научно-исследовательских учреждений, указание на соавторов дано в соответствующих разделах диссертации и публикациях.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Основные положения диссертации представлены и обсуждены на научнопрактических форумах, в т.ч. на IV международном съезде токсикологов России (Москва, 2013) и международном Экофоруме (Москва, 2008), 4-м международном конгрессе ВэйсТэк, Москва, 2005, 5 международных симпозиумах (Иваново, 2008; 2014, Zlatibor, Serbia 2011; Минск, 2012; Novi Sad, Serbia, 2012), 22 республиканских и международных научных и научно-практических конференциях (Минск, 2004, 2006-2015; Москва, 2006, 2014; Казань, 2009; Могилев, 2011; Гродно, 2011; С.-Петербург, 2011-2013; Петрозаводск, 2011; Киев, 2014, 2015), 3 научных сессиях (Минск, 2005, 2014, 2015), 2 пленумах Научных Советов (Москва, 2010, 2013).

Результаты исследований использованы для разработки 2 санитарных норм и правил, 6 гигиенических нормативов, более 60 методик, изложенных в 10 инструкциях по применению, 4 методик выполнения измерений, 15 методах, утвержденных в установленном порядке и внедренных в практику (73 акта о внедрении), 1 справочно-информационном руководстве.

Опубликованность результатов диссертации. По материалам исследования опубликовано: 2 монографии объемом 16,6 а.л., 75 печатных работ, в т.ч. 22 статьи в рецензируемых журналах (10 статей в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования работ по специальности, 9 в зарубежных журналах) объемом 26,5 а.л., 25 статей в рецензируемых сборниках научных трудов (24 статьи в сборниках, рекомендованных ВАК для опубликования работ по специальности), 27 статей и тезисов в материалах конференций, в т.ч. 19 в зарубежных изданиях объемом 9,9 а.л., а также 8 ТНПА и 29 инструктивно-методических документов.

Получено 17 патентов на изобретения Республики Беларусь, 46 удостоверений на рационализаторские предложения, подана заявка на изобретение.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 409 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка (на 55 страницах), включающего список использованных источников (185 русскоязычных и 331 англоязычных авторов) и 132 публикации соискателя, 7 приложений на 140 страницах. Работа иллюстрирована 37 рисунками, содержит 33 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

В первой главе приводится аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, включающий анализ существующих данных по биологическому моделированию и альтернативному биотестированию, их актуальным направлениям как приоритетной составляющей методологии медикобиологической науки в системе гигиенической оценки и регламентации ФСО разной природы, методическим подходам к оценке модулирующих воздействий ФСО в тестах *in vitro*. Выявлены тенденции развития, проведен анализ новизны и значимости рассматриваемой проблемы в сравнении с достижениями мировой науки. На основе анализа литературных данных обоснованы цель, задачи и направления собственных диссертационных исследований.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведены методические подходы к разработке и апробации качественных и количественных релевантных тест-моделей с использованием известных и усовершенствованных культуральных, импедиметрических, биохимических, электрофоретических, морфологических, тинкториальных методов, дополненных внедренными в лабораторную практику краткосрочными тестами: ростовым тестом для оценки интегральной токсичности объектов среды обитания, экотоксикологическими тестами, модифицированным тестом Salmonella/микросомы, репарационным тестом, комет-тестом, EBPI's Muta-ChromoPlate, EBPI's SOS-Chromotest, EBPI's UMUChromotest для оценки геноксического потенциала и другими. Разработка методик и исследования проводились в соответствии с требованиями GLP.

Разработку клеточных, популяционных, субпопуляционных и надпопуляционных микробных тест-моделей проводили целенаправленно для оценки характера и параметров биологического действия ФСО как тест-субъектов исследования: природные объекты (72 образца почв населенных пунктов, 12 образцов донных отложений); 4 микробных препаратов, 6 штаммов-продуцентов биотехнологических препаратов, 135 образцов пищевых продуктов, 35 образцов наноструктурированных материалов на основе диоксида титана с различными способами технологической обработк; 26 плазменных сред; 32 водных экстрактов растений и композиций;

40 образцов стоматологических и строительных материалов, 12 образцов смазочноохлаждающих технологических составов, 79 водных природных объектов и растворов, содержащих дезинфектанты (гипохлорит натрия, нитрофуразон, фуразолидон, диоксид хлора); химические вещества и их смеси (фармакологическая субстанция дипептид L-пролил-L-лейцин, 5 смесей нефтепродуктов, полигексаметилгуанидин и др.

Всего было выполнено более 4500 культуральных исследований с последующими тинкториальными и морфологическими тестами, 255 экотоксикологических тестов с импедиметрической, 213 — с оптической, 300 — с визуальной детекцией, 653 биохимических исследований, 24 электрофоретических исследования, 340 исследований генотоксичности, 95 исследований генопротекторного потенциала, 318 исследований антимикробной активности биологически активных веществ растений, стоматологических и строительных материалов, 45 исследований биостойкости смазочно-охлаждающих технологических составов и др.

Для скиниговой оценки чувствительных тест-объектов проводили отбор и селекцию наиболее чувствительных штаммов/консорциумов микроорганизмов: музейных, госпитальных, выделенных из клинического материала, а также изолятов, полученных в ходе санитарно-гигиенического исследования пищевых производств и гигиенического мониторинга объектов среды обитания (всего более 110 штаммов).

В работе использовали следующие средства измерений, основное испы-тательное оборудование, должным образом поверенные и калиброванные: установки по получению плазмы; светодиодная лампа Model: 01200100011 (CA, USA); УФлампа 3UV-38 (Upland, CA, USA); микробиологические анализаторы ВасТгас 4300 (SY-LAB, Австрия) и Вастомете M64 NT (bioMerieux, Франция); система для создания аэрозолей (Спектролаб, РФ); аспиратор SAS SUPER 100 (PBI International, Италия), трансиллюминатор Molecular ImagerR ChemiDoc TMXRS+ with image Lab TT Software (Bio-Rad, США), фотометр планшетный Ф 300ТП (РУПП «Витязь», РБ), ФЭК КФК-3-01(3ОМЗ, РФ), центрифуга Biofuge Primo R (Heraeus, Германия), а также стандартное оборудование микробиологических лабораторий.

Для целевого создания релевантных тест-моделей в зависимости от природы тест-субъектов и задач их оценки разрабатывали, модернизировали и использовали следующие технологии и методы. Импедиметрические исследования с выбором и оптимизацией среды культивирования проводили по [1, 2, 89], тестирование оптическим методом проводили по [1, 2]. При разработке методик эмпирически обосновывали технологию тестирования, включающую подбор чувствительных тестобъектов и подготовку их рабочей концентрации, оптимизацию параметров состава среды, времени и условий культивирования, экспонирования, расчета качественных или количественных результатов воздействия с оценкой развития популяции тест-культур по изменениям физико-химических параметров (импеданс и оптиче-

ская плотность), дополненных тинкториальными, культуральными и морфологическими исследованиями. Оценку показателей интегральной токсичности объектов среды обитания проводили по кинетическим и динамическим параметрам [2, 89–91]. Для оценки степени загрязнения почв использовали суммарный показатель загрязнения Zc [7, 86, 87].

Способность к пленкообразованию консорциумов микроорганизмов изучали оптическим методом при культивировании на планшетах и детекцией при длине волны 540 нм с интерпретацией результатов по критерию *Stepanovic* [99].

Для оценки энзиматического профиля использовали наборы «Арігут» (bioMerieux, Франция) [36]. Изучение процессов перекисного окисления липидов в микробных клетках проводили по накоплению малонового диальдегида [90, 91]. Оценку активности дегидрогеназ проводили с использованием красителей с окислительно-восстановительным потенциалом [90, 91].

Комет-тест проводили на ДНК фага λ с использованием горизонтального электрофореза в агарозном геле по [41]. Постановку тест-систем Muta-ChromoPlate, SOS-ChromoTest, UMU-ChromoTest выполняли в соответствии с рекомендациями изготовителя («ЕВРІ», Канада).

Модельные эксперименты по оценке антимикробных эффектов плазмы и также наноструктурированных материалов проводили путем прямого контакта с тест-моделями в физиологическом растворе или на агаровой среде [2, 109–111].

Определение дисбиотического и диссеминирующего действия микробных препаратов проводили в ходе субхронических (в течение месяца) ингаляционных воздействий в снижающихся концентрациях на 120 беспородных белых крысах по [105]. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции о гуманном обращении с животными.

Разработку методов определения концентрации микробных препаратов в воздухе проводили по [94, 95, 105, 112].

Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере в пакете статистических программ STATISTICA 10 for Windows с использованием параметрических и непараметрических методов медико-биологической статистики. Критический уровень значимости р при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для оценки направленности связи и количественного определения вида математической функции в причинно-следственной зависимости между переменными величинами — парный регрессионный анализ с оценкой по шкале Чеддока. Для метрологической оценки методик рассчитывали стандартное отклонение повторяемости, предел повторяемости, стандартное отклонение промежуточной прецизионности, расширенную неопределенность (k=2), а также чувствительность, верхний предел линейности и др.

В третьей главе «Биологическое моделирование как технология эффективной оценки биологического действия ФСО» обоснована концепция эффективного использования прокариотических тест-моделей в системе гигиенической

оценки, регламентации и нормирования ФСО, сформулированы ее общие положения, научно обоснована методология разработки методик качественной и количественной оценки биологического действия ФСО на основе эффективных биоиндикаторов и биомаркеров прокариотических тест-моделей. Проведена оценка характерных особенностей ассоциаций микроорганизмов и микробиоценозов как тестобъектов для разработки субпопуляционных и надпопуляционных тест-моделей. Даны уточненные и обоснованные термины и их определения, в частности, прокариотической тест-модели как единой системы, включающей тест-организм (тестобъект), стандартизованный и поддерживаемый в оптимальных условиях, тест-реакцию (систему биомаркеров и/или биоиндикаторов), методики выполнения количественных измерений или качественной оценки воздействия *in vitro*, основанные на известных принципах детекции (оптический, визуальный, импедиметрический, турбидиметрический и др.), а также критериальный аппарат для качественной и/или количественной оценки действия на организм изучаемого ФСО как тестсубъекта (рисунок 1).

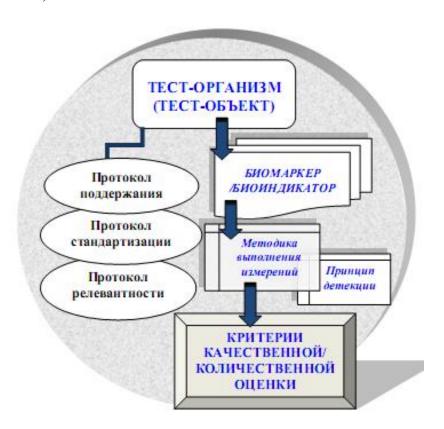


Рисунок 1. — Схематичное изображение биологической тест-модели и ее составных частей

Научное обоснование концепции основано на положениях популяционно-коммуникативной парадигмы и микробной доминанты. Показано, что разнообразие экологических, таксономических единиц прокариотических форм живого, высокая интенсивность метаболизма, небольшое время генерации клетки и высокие

скорости прироста биомассы, многообразие источников энергии, способов их утилизации и конечных продуктов метаболических путей, сложность и многоступенчатость систем регуляции, фенотипическая гетерогенность клеток культуры при стабильности их генотипа, целостность микробного сообщества как системы, циклическое развитие популяций микроорганизмов в природе, значение плотности культуры как фактора, определяющего стадии ее онтогенеза, постоянное взаимовлияние микробной культуры и факторов окружающей среды (единая система клеток и условий среды), возможность выделения из среды обитания или получения в результате селекции микроорганизмов/консорциумов, обладающих чувствительностью к факторам различной природы, малозатратность их культивирования в лабораторных условиях определяют приоритетность их использования для разработки биологических тест-моделей.

Схема классификации биологических тест-моделей по уровню структурноэкологической организации: популяционные, клеточные, субпопуляционные, надпопуляционные тест-модели, а также их эволюционная соподчиненность представлены на рисунке 2.

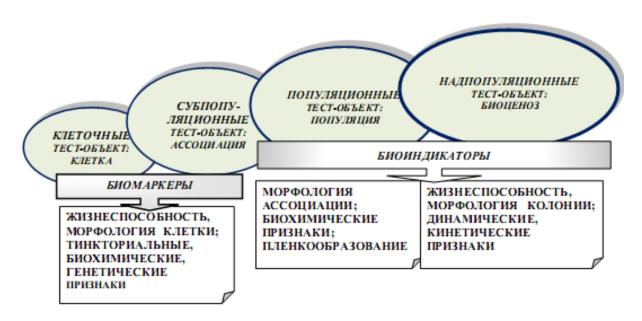


Рисунок 2. – Схема классификации прокариотических тест моделей по организационному уровню и их эволюционная соподчиненность

Прокариотические организмы обладают значительным набором маркеров и индикаторов (морфологические, тинкториальные, культуральные, биохимические, динамические, кинетические, молекулярно-генетические), проявляют стабильную, объективную и достоверно измеряемую тест-реакцию, что обусловливает их выбор в качестве тест-объектов для формирования клеточных, популяционных, субпопуляционных и надпопуляционных моделей.

Особенности биологических свойств прокариотических организмов, принципиальные возможности объективного качественного и количественного учета их

реакции на разных уровнях организации и создания адекватных тест-моделей являются обоснованием научной концепции развития и широкого использования прокариотических тест-моделей в экспериментальных областях гигиены, медицинской экологии и токсикологии для усовершенствования теоретических и методологических основ, научно-методических подходов оценки потенциальной и реальной опасности (риска) дозозависимого действия на организм ФСО физической, химической, биологической и сочетанной природы в системе их гигиенического регламентирования и нормирования.

Обоснована методология формирования и использования в гигиене прокариотических тест-моделей с разным уровнем структурно-экологической организации (клеточных, популяционных, субпопуляционных и надпопуляционных) и критериальным аппаратом (биомаркеры и биоиндикаторы) для оценки действия на организм и регламентации ФСО, что определяется целью их изучения и релевантностью тест-модели в отношении природы изучаемых факторов (тест-субъектов). Определены требования для формирования тест-моделей, разработки методик, позволяющих получить в сжатые сроки достоверную качественную оценку характера и количественные показатели выраженности действия на организм ФСО и обладающих достаточной чувствительностью, валидностью и экономичностью в соответствии с требованиями доказательной медицины и GLP.

Проведено теоретическое обоснование подходов к рациональному использованию динамических популяционных моделей развития тест-микроорганизмов в периодической системе культивирования. Использование популяционных биоиндикаторов как методологической основы количественной оценки воздействия ФСО различной природы позволяет в зависимости от гигиенической задачи оптимизировать параметры проведения и разработать инструментальные методики объективной оценки негативного или позитивного действия конкретного фактора на организм *in vitro*.

С целью количественной оценки модулирующего действия на организм ФСО обоснованы воспроизводимые и информативные динамические биоиндикаторы популяционного развития микроорганизмов в периодической тест-системе (продолжительность лаг-фазы, наличие псевдо-лаг фазы, время наступления стационарной фазы) и кинетические биомаркеры (µ, Td). На основе импедиметрического и оптического принципов детекции разработаны технологии выполнения динамические количественных измерений в популяционных тест-моделях, обоснованы интегральные показатели и критериальный аппарат качественно-количественной характеристики модулирующего действия изучаемого фактора для обеспечения объективности и достоверности результатов, что позволяет в зависимости от цели исследования создавать инновационные тест-модели с использованием различных в таксономическом отношении тест-культур.

Обоснованы положения формирования субпопуляционных и надпопуляционных тест-моделей, основанных на свойствах микробных сообществ как целостных биологических единиц, регулирующих параметры жизнедеятельности в зависимости от экзогенных факторов. Под воздействием ФСО сообщества могут диссоциировать на составляющие их штаммы, поэтому в качестве тест-реакций для разработки субпопуляционного и надпопуляционного классов целесообразно использовать как популяционные биоиндикаторы, так и клеточные биомаркеры для расширения аналитических возможностей тест-моделей. Перспективным является не только выделение и оптимизация природных сообществ, но и их направленная селекция с заданными свойствами.

В четвертой главе «Популяционная тест-модель оценки биологических свойств химических ФСО» приведены результаты разработки и апробации количественных популяционной и субпопуляционной тест-моделей оценки токсического действия контаминантов почвы по метаболическим маркерам и динамическим индикаторам, в т.ч. для оценки совместного действия свинца и кадмия. Количественная оценка адекватна по динамическим (продолжительность лаг-фазы), кинетическим (µ, Td) индикаторам, метаболическим (дегидрогеназная активность, накопление малонового диальдегида) и тинкториально-морфологическим маркерам наиболее чувствительного тест-объекта *Rhodococcus spp.* штамм ЦГ 4 (рисунок 3).

Корреляции были сильными/высокими по шкале Чеддока и статистически значимыми при р <0,05. Коэффициенты детерминации R^2 составили 0,95–0,97, что подтверждает адекватность математических моделей.

Совместное действие солей свинца и кадмия не приводило к аддитивному эффекту, не меняя его направленности. Так, оценка по биомаркеру активности гидрогеназ выявила высокую отрицательную зависимость (коэффициент корреляции $0.73 \le r \le 0.87$), оценка по биомаркеру малонового диальдегида выявила высокую положительную корреляцию (коэффициент корреляции г более 0.9) при R^2 равном 0.94-0.98. Выявленные эффекты свидетельствуют о конкурентном характере ингибирования активности дегидрогеназ и накопления малонового диальдегида при совместном действии свинца и кадмия.

Выявлены корреляции между чувствительностью консорциумов, в т.ч. ЦГ 1, ЦГ 2 (выделены из контаминированных объектов среды) и ЦГ 3 (получен в результате трехступенчатой селекции) к токсическим воздействиям по показателю Т и способностью к пленкообразованию, вариабельностью морфологических признаков консорциумов и составляющих его штаммов. Корреляции были отрицательными, высокими $(0.7 \le r \le 0.9)$ и статистически значимыми при р < 0.05.

Показано также, что связи штаммов консорциума ЦГ 3 были положительными с коэффициентом корреляции $0.5 \le r \le 0.6$, что позволяет отнести их к средним, и статистически значимыми при р <0.05. Выявленные корреляции подтверждают координированную активность микроорганизмов в составе сообщества.

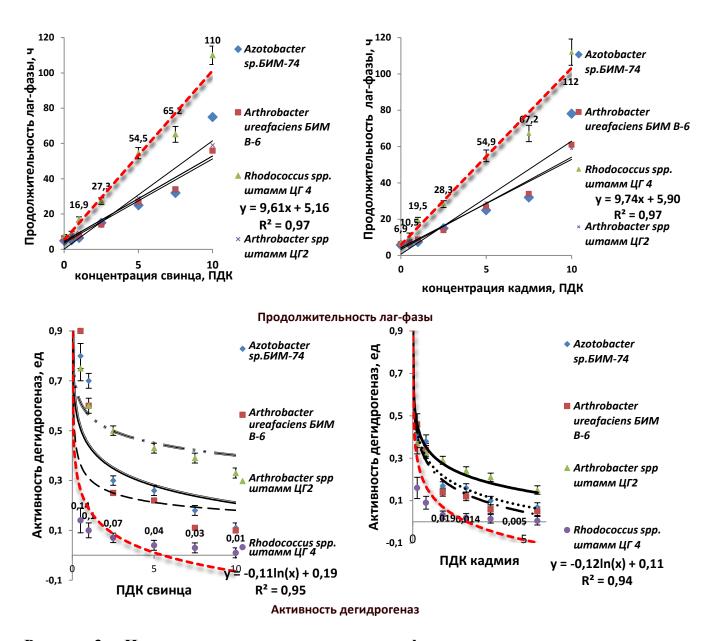


Рисунок 3. — Изменение продолжительности лаг-фазы и активности дегидрогеназ Rhodococcus spp. ЦГ 4 в зависимости от концентрации токсикантов

Выполненной апробацией тест-моделей для изучения интегральной токсичности донных отложений и почв населенных мест показано, что с увеличением суммарного показателя загрязнения Zс закономерно изменяется динамика биомаркеров, при этом накопление малонового диальдегида связано сильной положительной, а изменение дегидрогеназной активности — сильной отрицательной корреляцией при р <0,05 и R^2 более 0,9, характеризуя значительную долю дисперсии и близость к функциональной связи между показателем Zс и маркерами (рисунок 4).

Проведена валидация популяционных тест-моделей для оценки интегральной токсичности объектов среды обитания в сравнении с референтными методиками ИСО.

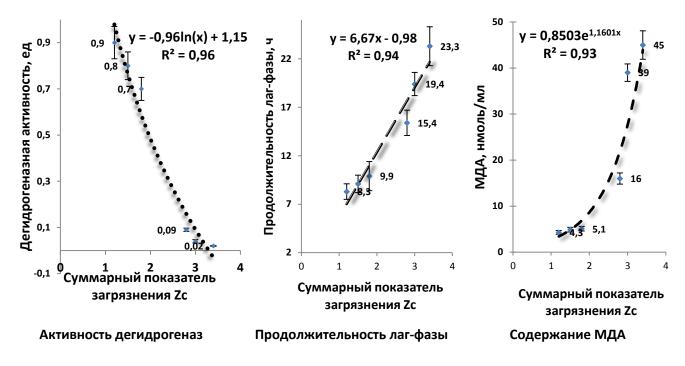


Рисунок 4. — Изменение биомаркеров и биоиндикаторов *Rhodococcus spp.* ЦГ 4 от показателя \mathbb{Z}_c образцов почв

Показано, что операционные характеристики разработанных методик, в т.ч. относительная точность, чувствительность и специфичность, находились в диапазоне 95-100%, что свидетельствует об их адекватности для целей биотестирования.

На основе полуколичественной клеточной и количественной популяционной тест-моделей (тест-организм — $Bacillus\ subtilis\ BGA$) разработаны экспресс-методики определения остаточных количеств тетрациклина, пенициллина, стрептомицина и сульфадимезина в пищевых продуктах. Предел обнаружения импедиметрической методики составил: для пенициллина — $0,001\ \text{мкг/r}$, для тетрациклина — $0,0015\ \text{мкг/r}$, для стрептомицина — $0,025\ \text{мкг/r}$, для сульфадимезина — $0,025\ \text{мкг/r}$, что в $10-20\ \text{раз}$ выше, чем для внедренных в практику стандартных микробиологических методов (рисунок 5).

Методики были апробирована для определения остаточных количеств антибиотиков в 135 образцах пищевых продуктов. Коэффициенты корреляции результатов (r > 0.92) и относительная ошибка определения (< 10 %) соответствуют требованиям GLP.

Разработаны популяционные и клеточные тест-модели с визуальным и импедиметрическим принципами детекции и проведена оценка выраженности антимикробного потенциала более 45 стоматологических, полимерных строительных материалов, биостойкости смазочно-охлаждающих технологических составов.

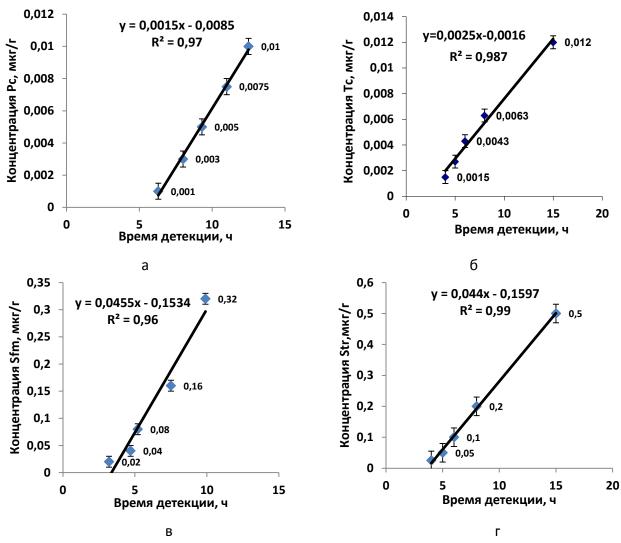


Рисунок 5. —Зависимость времени детекции от концентрации пенициллина (a), тетрациклина (б), сульфадимезина (в), стрептомицина (г)

В пятой главе «Модулирующие эффекты биологических ФСО» представлены результаты разработки популяционной тест-модели оценки модулирующего эффекта биологически активных веществ растений с оптическим и импедиметрическим принципами детекции. Разработанные инструментальные методики основаны на корреляционных зависимостях между параметрами оптической плотности или электрохимического импеданса развития популяционных тест-моделей и выраженностью модулирующего эффекта в условиях воздействия биологически активных веществ растений, а также на обоснованных критериальном аппарате оценки и соответствующих шкалах, включающих интегральные показатели М (оценка выраженности и направленности биологического эффекта), I (степень ингибирования активности тест-модели), I_{50} (концентрация растительного экстракта, вызывающая ингибирование роста популяции тест-культуры на 50 %) (рисунок 6).

Выполнены объективная качественная оценка направленности воздействия (ингибирующая, стимулирующая или их отсутствие) и количественное определе-

ние биологического действия 32 экстрактов биологически активных веществ растений аутохтонных и интродуцированных растений в отношении сапрофитных, санитарно-показательных, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

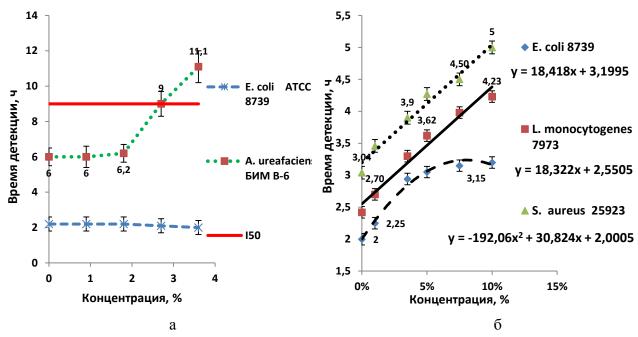


Рисунок 6. – Оценка антимикробного потенциала растительных экстрактов по биоиндикатору I₅₀ (a), по времени детекции (б)

Показано, что основные принципы формирования прокариотических тест-моделей эффективны в отношении эукариотических микроорганизмов, в т.ч. плесневых и дрожжеподобных грибов Aspergillus melleus, Phanerochaeta chrysosporium, Candida albicans и др.

Техническим результатом разработанных методик является существенное сокращение времени тестирования, увеличение числа тест-культур для оценки антимикробной активности, обоснование широкой области их применения в отношении дрожжеподобных и плесневых грибов как эукариотических тест-моделей. Показана высокая продуктивность методики оценки антимикробной активности биологически активных веществ растений комбинацией импедиметрического, оптического и культурально-морфологического методов.

Выявлены синергические (более чем аддитивные) эффекты антимикробного действия композиций растительного сырья по отношению к сумме антимикробного действия компонентов (рисунок 7).

Разработана надпопуляционная модель экспериментальной оценки дисбиотического и диссеминирующего действия микробных препаратов на организм лабораторных животных. Эффективными индикаторными показателями являлись корреляционные взаимосвязям между основными группами микробиоценоза кишечника беспородных белых крыс в норме и на различных уровнях субхронического ингаляционного воздействия микробных препаратов.

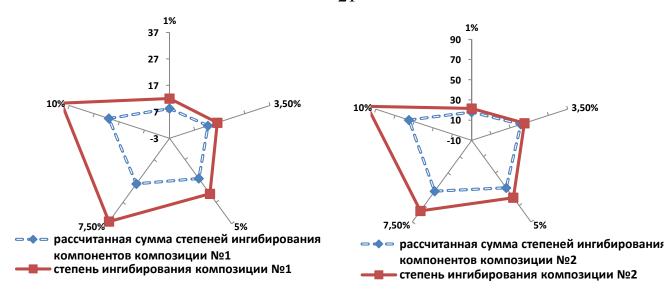


Рисунок 7. – Потенцирующий эффект компонентов растительных композиций в отношении *E. coli* ATCC 8739

Динамика количественного содержания основных популяций микроорганизмов микробиоценоза не имела статистически значимых различий между контрольной и опытной группами. Анализ парных корреляций между представителями групп микробиоценоза кишечника при ингаляционном воздействии микробных препаратов выявил эффект синергического взаимодействия представителей защитной аутофлоры между собой и усиление отрицательной корреляции между анаэробами и условно-патогенными бактериями, а также между аэробами и стафилококками при воздействии концентраций микробных препаратов на уровне 10⁵ КОЕ/м³ и 10⁷ КОЕ/м³. Корреляции были более высокими при концентрации 10⁷ КОЕ/м³ микробных препаратов. Изученные микробные препараты не обладали вредным диссеминирующим действием на организм.

Обоснована технология количественной оценки микробных препаратов в воздухе, основанная на моделировании однородного распределения аэрозоля микроорганизмов-продуцентов в затравочной камере. Оптимизированы параметры последовательных этапов воспроизведения мелкодисперсного аэрозоля микробных препаратов с известной концентрацией, подачи аэрозоля и установления равновесного распределения микроорганизмов в воздухе затравочной камеры, отбора проб воздуха аспирационным методом на агаризованные оптимизированные среды, культивирования посевов и учета результатов. По результатам модельных экспериментов разработаны количественные инструментальные методы определения содержания в воздухе рабочей зоны штаммов микроорганизмов-продуцентов родов *Bacillus* и *Pseudomonas* одно- и многокомпонентных микробных препаратов, впервые разработан алгоритм и проведена метрологическая оценка операционных характеристик разработанных методик выполнения измерений (таблица 1).

Таблица 1. – Метрологические характеристики аттестованных методик выполнения измерений содержания микробных препаратов в воздухе рабочей зоны

Метрологические характеристики	Значение показателя	
	«Стимул»	«Бетапротектин»
Стандартное отклонение повторяемости, Sr	$0,039 \log 10 \text{ KOE/m}^3$	$0,088 \log 10 \text{ KOE/m}^3$
Предел повторяемости, г	$0,11 \log 10 \text{ KOE/m}^3$	$0,25 \log 10 \text{ KOE/m}^3$
Стандартное отклонение прецизионности, Sl(O)	0,052 log10 KOE/м ³	$0,12 \log 10 \text{ KOE/m}^3$
Расширенная неопределенность (k=2) U	$0,11 \log 10 \text{ KOE/m}^3$	$0,23 \log 10 \text{ KOE/m}^3$
Чувствительность	1,0	0,915
Частота ложноположительных результатов	0,048	0,000
Верхний предел линейности	Не более 250 коло-	Не более 300 коло-
	ний на чашку	ний на чашку

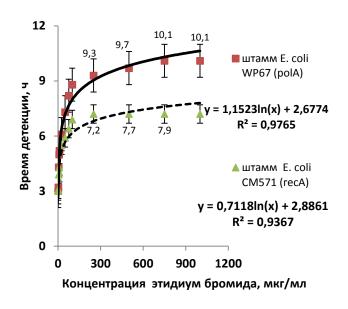
В шестой главе «Оценка генотоксических и антимутагенных эффектов химических и биологических факторов с использованием популяционных тест-моделей» представлены результаты разработки и оптимизации методик количественной оценки генотоксического потенциала ФСО и химических соединений, а также антимутагенной (генопротекторной) активности биологически активных веществ растений, в т. ч. с импедиметрической детекцией.

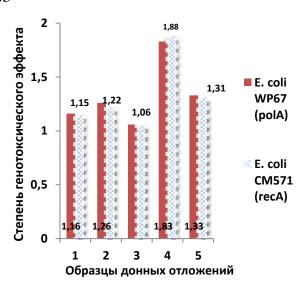
Разработана и валидирована в модельных экспериментах в отношении мутагена этидиум бромида инструментальная методика с импедиметрической детекцией оценки ДНК-повреждающего действия химических контаминантов, основанная на репарационном тесте (штаммы *E. coli* WP67 (polA) и *E. coli* CM571 (гесA). Значения относительных погрешностей определения не превышали 10–13 %, что соответствует требованиям GLP.

Апробацией методики при изучении образцов донных отложений в соответствии с предложенным критериальным аппаратом установлена незначительная степень ДНК-повреждающего действия (показатель T_R менее 2). Наиболее выраженный генотоксический эффект выявлен в образце \mathbb{N}_2 4, в котором суммарное содержание тяжелых металлов было наиболее высоким (рисунок 8).

Предложены критериально значимые метрологические параметры и определены относительные точность, специфичность и чувствительность ряда модификаций популяционной тест-модели *Salmonella*/микросомы, что позволило унифицировать постановку теста и объективизировать оценку результатов.

Оценкой лекарственной субстанции L-пролил-L-лейцин не выявлена генотоксическая активность как прямого мутагена, так и промутагена в системе метаболической активации.





Зависимость времени детекции штаммов *E. coli* от концентрации этидиум бромида в ходе валидации

Оценка генотоксического эффекта образцов по показателю T_R

Рисунок 8. – Валидация экспресс-методики и оценка генотоксического потенциала образцов донных отложений

В результате оценки потенциальной мутагенной активности с использованием двух методических подходов проведения теста Salmonella/микросомы выявлено, что нефтепродукты в диапазоне концентраций 1–20 мкг/мл обладают генотоксическим эффектом и в вариантах тестирования с полной и неполной метаболической активацией. Соотношение числа ревертантных штаммов S. typhimurium по отношению к контролю не превышало 35,7, что позволяет отнести тестированные нефтепродукты к средним мутагенам. Установлена адекватность теста в модифицированном варианте постановки на микропланшетах, что подтверждено оценкой метрологических характеристик. Выявлена средняя мутагенная активность остаточных количеств препаратов нитрофуранов (фуразолидона, нитрофуразона) в сточных водах, при этом мутагенный эффект закономерно возрастал с увеличением концентрации препаратов в водной среде и после обработки гипохлоритом натрия.

Проведена оценка мутагенного потенциала полигексаметилгуанидина и смазочно-охлаждающих технологических составов на минеральной и водной основах в батарее краткосрочных тестов, позволяющих выявить различные типы мутаций, а также прямое ДНК-повреждающее действие. Батарея включала тест Salmonella/микросомы, репарационный тест с оптической детекцией на $E.\ coli$, комет-тест на ДНК фага λ . В комет-тесте как прямое, так и метаболически активированное воздействие через продукты ферментативного окисления пероксидазой хрена не выявили ДНК-повреждающего действия.

В модифицированном тесте *Salmonella*/микросомы (штаммы ТА 97, 98, 100, 102) и репарационном тесте не выявлено мутагенного действия полигексаметилгуанидина и смазочно-охлаждающих технологических составов.

При оценке водных растворов диоксида хлора на популяционной модели *Salmonella*/микросомы (ТА 98 и ТА 100) не установлена его мутагенная активность в концентрациях до 2,0 мг/л.

Разработана методика количественной оценки антимутагенного (генопротекторного) эффекта биологически активных веществ растений в популяционной тестмодели, основанная на модификации теста Salmonella/микросомы. Показано, что композиции биологически активных веществ растений и обогащенные пищевые продукты обладают антимутагенной активностью: снижение уровня индуцированных мутаций отмечено в диапазоне 9–89 %. Установлено, что с увеличением концентрации биологически активных веществ растений закономерно увеличивалась степень антимутагенного эффекта, зависимость являлась сильной положительной, а корреляционные связи статистически значимы при р <0,05 (рисунок 9). Коэффициенты детерминации R2=0,8–0,96 подтверждают адекватность разработанной популяционной тест-модели в оценке степени антимутагенного (генопротекторного) действия биологически активных веществ растений.

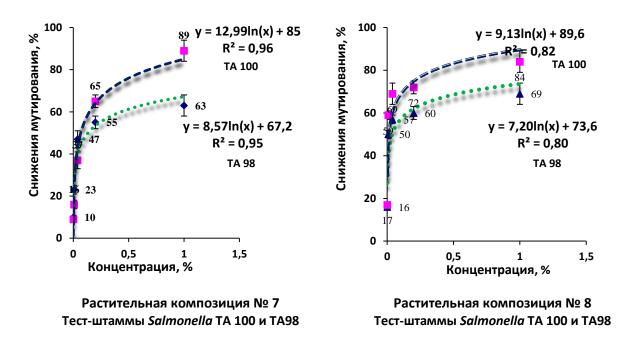


Рисунок 9. – Зависимость уровня мутирования от концентрации композиций

В седьмой главе «Оценка биологического действия физических факторов с использованием клеточных и популяционных тест-моделей» приведены результаты оценки эффективности инактивации музейных штаммов и клинических изолятов микроорганизмов под действием плазмы высокочастотного барьерного и емкостного разряда, а также плазмы тлеющего разряда атмосферного давления. Доказана высокая стерилизующая эффективность плазменных сред, установлена зависимость эффективности инактивации от режимов экспозиции, при этом более выраженный стерилизующий эффект установлен для контаминированных медицинских изделий из металлов и сплавов по сравнению с капиллярно-пористыми и

полимерными материалами в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и споровых форм (рисунок 10).

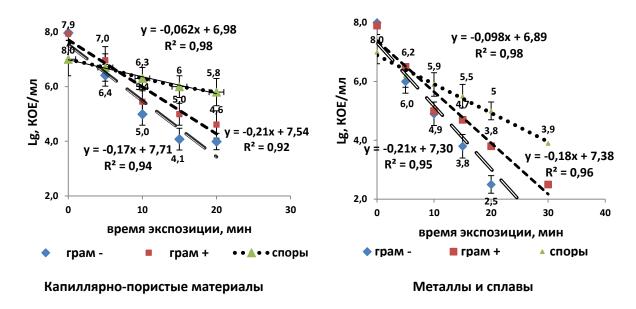


Рисунок 10. – Зависимости снижения концентрации тест-микроорганизмов от времени экспозиции плазмой на медицинских изделиях

Методом атомно-силовой микроскопии показано, что плазменная обработка *S. aureus* в несамостоятельном разряде в гелии совместно с водяным паром приводила к существенным видимым морфологическим изменениям тест-клеток (рисунок 11).

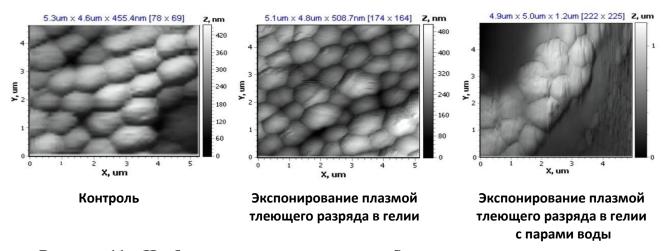


Рисунок 11. – Изображения монослоя клеток *S. aureus*, полученные методом атомно-силовой микроскопии

Установлено, что наноструктурированные материалы на основе диоксида титана с разными техническими характеристиками не проявляли собственной антимикробной активности. Фотоактивация наноструктурированных материалов видимым светом приводила к статистически значимому увеличению их антимикробной активности.

Предложены количественная клеточная скрининговая тест-модель и критерии интегральной оценки относительного антимикробного потенциала по показателю R_{DDS} , позволяющие в стандартных условиях определять степень антимикробной активности наноструктурированных материалов. На клеточной модели оценен R_{DDS} 25 новых образцов наноструктурированных материалов, полученных с использованием различных технологий. Выявлено как отсутствие эффекта, так и выраженный антимикробный эффект, при этом показатель R_{DDS} в отношении грамотрицательной микрофлоры был более выражен и составил 0,01–1,0. В отношении грамположительной микрофлоры антимикробный эффект по показателю R_{DDS} составил 0,01–0,81.

В восьмой главе «Гигиеническая регламентация ФСО на основе прокариотических тест-моделей» показано, что оценка факторов химической, биологической и физической природы в настоящее время является актуальной для гигиены, т.к. современная среда обитания насыщена факторами, биологический потенциал которых недостаточно изучен. Совершенствование системы гигиенической оценки вредности и опасности для организма факторов и условий среды обитания с использованием биотестирования, обоснование их гигиенической регламентации и профилактики, изучение этиопатогенетической роли ФСО в формировании предпатологии, экологозависимых, профессиональных и производственно обусловленных заболеваний являются одними из важнейших направлений исследований в гигиенической науке. В связи с этим разработка и внедрение в практику тест-моделей и методик для быстрой и объективной оценки потенциальной опасности ФСО является важным методологическим приемом профилактической медицины.

Разработанные тест-модели оценки интегральной токсичности контаминантов среды обитания расширяют методический арсенал тестирования химических факторов и, в сочетании с химическим анализом, позволяют провести оценку риска неблагоприятных воздействий и экологических эффектов токсикантов. Так, чувствительность методик в отношении референтных контаминантов, составляющая 0,5 ПДК кадмия и 0,5 ПДК свинца для почвы, позволяет выявлять токсические действия на уровне требований Директивы ЕС 86/272/ЕЕС. Коэффициенты детерминации популяционной, субпопуляционной моделей R² составили 0,9–0,97, что подтверждает их адекватность для оценки и прогноза содержания токсических контаминантов, позволяет проводить вероятностную аппроксимацию их концентрации в объектах среды обитания.

Оптимизация параметров методики оценки генотоксического потенциала химических токсикантов, разработка критериально значимых метрологических параметров, определение относительной точности, специфичности и чувствительности теста Salmonella/микросомы и репарационного теста на штаммах $E.\ coli$, позволили оценить мутагенный потенциал химических контаминантов почвы и сточных вод, нефтепродуктов, смазочно-охлаждающих технологических составов, новых лекар-

ственных и дезинфицирующих препаратов. Так, оценка дозозависимого генотоксического эффекта диоксида хлора, наряду с комплексом данных токсикологических исследований, обеспечили разработку его ПДК в питьевой воде. Результаты исследований мутагенной активности нефтепродуктов использованы для установления токсикологического показателя вредности с целью обоснования ПДК в почве в комплексе с оценкой фитотоксического, транслокационного, общесанитарного и др. показателей.

Рассчитанный экономический эффект от внедрения в практическую деятельность краткосрочных тестов для оценки генотоксического действия химических соединений с учетом анализа минимизации затрат на проведение исследований, обеспечит экономический эффект в размере не менее 6,61 млрд. бел. руб. в год.

Разработанные методики определения остаточных количеств антибиотиков в пищевых продуктах отличаются экспрессностью, высокой точностью, соответствуют требованиям GLP (относительная погрешность 6,3 %–8,2 %), что отражено в утвержденных методиках и инструкции по применению.

Доказана возможность применения плазменных сред высокочастотного емкостного и барьерного разрядов, а также тлеющего разряда атмосферного давления для эффективной инактивации микроорганизмов различной таксономической принадлежности, определены эффективные режимы воздействия, что является обоснованием использования плазменных сред для проведения надежной неразрушающей стерилизационной обработки изделий медицинского назначения, выполненных из различных материалов, в т.ч. полимерных и капиллярно-пористых. Результаты и рекомендации по использованию плазменной обработки соответствуют сформированной высокой потребности в развитии и интенсификации инновационных методов дезинфекции и стерилизации в фармацевтической, косметической, пищевой и других отраслях промышленности.

Обоснованными методиками оценки антимикробного действия в аггравированных и стандартных условиях подтвержден антимикробный потенциал образцов наноструктурированных материалов на основе диоксида титана, что позволило рекомендовать их для разработки эффективной технологии очистки питьевых и сточных вод, контаминированных микробиотой смешанной таксономической принадлежности, с целью контроля распространения бактериальных инфекций с водным путем передачи.

Разработанные количественные тест-модели позволили объективно оценить антимутагенный (генопротекторный) и антимикробный потенциал растительных экстрактов и их композиций. Установлена их выраженная антимикробная активность по отношению к представителям грамположительной и грамотрицательной микробиоты. Уровень снижения индуцированного мутирования был в пределах 9—

89 %. Оцененные растительные композиции были введены в состав инновационных пищевых продуктов с антимутагенными и антимикробными свойствами, что обеспечивает профилактический эффект их применения.

На основе клеточной тест-модели разработана методика определения способности строительных материалов поддерживать и стимулировать развитие микроорганизмов, позволяющая объективно оценить по критериально значимому интегральному показателю K_t гигиеническую безопасность полимерных и полимерсодержащих материалов, изделий и конструкций, применяемых в промышленном и гражданском строительстве. Полученные экспериментальные результаты были использованы для разработки требований Санитарных норм и правил, инструкции по применению.

Экспресс-методики оценки стойкости смазочно-охлаждающих технологических составов к воздействию аэробных бактерий и дрожжеподобных грибов вошли в Инструкцию по применению, защищены патентами Республики Беларусь, что подтверждает их высокий научно-технический уровень. В комплексе с результатами токсикологических и физико-химических исследований обеспечивается принятие взвешенных управленческих решений, отраженных в требованиях санитарных норм и правил, на основе оценки рисков промышленного использования смазочно-охлаждающих технологических составов, что позволит увеличить прибыль от производства металлоизделий не менее, чем на 0,1 % и обеспечит расчетный экономический эффект в размере не менее 16,5 млрд. бел. руб. в год.

Показано, что экспериментальное изучение дисбиотических свойств микробных препаратов на надпопуляционной тест-модели, наряду с комплексными токсикологическими испытаниями, обеспечивает эффективную оценку биологической опасности и их гигиеническое нормирование. Результаты использования унифицированной методики определения дисбиотического действия 4 новых одно- и многокомпонентных микробных препаратов при ингаляционном поступлении в организм лабораторных животных обеспечили разработку их ПДКврз, соблюдение которых в условиях производства обеспечивает гигиеническую безопасность условий труда и профилактику профессиональной патологии у работников. Научно обоснована технология разработки и метрологической оценки количественных методов определения содержания микробных препаратов в воздухе, на основании которой разработаны аттестованные методики выполнения измерений концентраций штаммов-продуцентов 3-х микробных препаратов в воздухе рабочей зоны [96, 97, 114], что обеспечивает объективный санитарно-производственный контроль на соответствие ПДКврз, позволяет снизить уровень заболеваемости работников биотехнологических производств, что приведет к снижению затрат на производство инновационной биотехнологической продукции и обеспечит расчётный экономический эффект в размере не менее 17,359 млрд. бел. руб. в год.

Разработанные подходы, прокариотические тест-модели и методики определения биологического действия ФСО, изложенные в [86–114], внедрены и используются в научно-исследовательской работе, введены в области аккредитаций лабораторий санитарно-эпидемиологической службы для обоснования мер профилактики, проведении эколого-гигиенической оценки объектов среды обитания, что позволяет повысить эффективность гигиенических исследований за счет оптимизации материальных и временных затрат.

Социальный эффект разработанных подходов, методик и моделей заключается в совершенствовании системы оценки и контроля безопасности среды обитания человека, давая объективную характеристику действительных химических, биологических, физических рисков здоровью. Получены новые научные знания и способы их применения, соответствующие национальным интересам и долгосрочным целям социально-экономического развития Республики Беларусь.

Результаты исследований использованы для разработки 2 санитарных норм и правил, 6 гигиенических нормативов, более 60 методик, изложенных в 10 инструкциях по применению, 4 методики выполнения измерений, 15 методах, утвержденных в установленном порядке и внедренных в практику (73 акта о внедрении), 1 справочно-информационном руководстве. Внедрение методологических подходов в лабораторную практику подтверждено 46 рационализаторскими предложениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Совокупность результатов, полученных в ходе выполненных экспериментальных и теоретических исследований, дают основание сделать следующие основные выводы.

- 1. Структурно-экологическая распространенность, разнообразие таксономических единиц и уникальные особенности биологических свойств прокариотических организмов определили развитие научной концепции комплексного использования прокариотических тест-моделей для усовершенствования теоретических и методологических основ оценки потенциальной и реальной опасности (риска) действия на организм ФСО физической, химической и биологической природы в системе их гигиенического регламентирования и нормирования. Впервые разработана классификация прокариотических тест-моделей (клеточные, популяционные, субпопуляционные и надпопуляционные), основанная на особенностях структурно-экологической организации тест-организма, определены области их применения в модельном эксперименте [1, 2, 11, 29–31, 35, 53, 70, 71, 77].
- 2. Обоснована методологическая основа формирования прокариотических тест-моделей, адекватных в отношении изучения конкретного фактора, определены эффективные биоиндикаторы и биомаркеры, разработаны и валидированы

инструментальные методики измерения с оптическим, визуальным, импедиметрическим и другими принципами детекции, обоснованы интегральные показатели и критериальный аппарат (качественно-количественные шкалы) для выявления направленности и количественной оценки биологического действия ФСО, разработаны комплексы новых тестов для оценки биологического действия и ИТ, генотоксического потенциала объектов среды обитания [1–132].

- 3. Установлены рациональность и эффективность популяционной тест-модели, основанной на развитии тест-микроорганизмов в периодической системе культивирования, определена область применения клеточной тест-модели, обоснованы информативные динамические и кинетические биоиндикаторы (продолжительность лаг-фазы, время наступления стационарной фазы, удельная скорость роста популяции, время удвоения биомассы), метаболические (активность дегидрогеназ, накопление малонового диальдегида, энзиматический профиль) и тинкториально-морфологические биомаркеры для объективной качественной и количественной оценки дозозависимого действия ФСО различной природы, что позволяет в зависимости от гигиенической задачи разработать чувствительные инструментальные методики определения характера и выраженности действия изучаемого фактора на организм in vitro. С высокой точностью, чувствительностью и специфичностью (95–100 %) оценена интегральная токсичность контаминированных химическими поллютантами объектов среды обитания, определены антимикробные свойства стоматологических и полимерных строительных материалов, микробная биостойкость смазочно-охлаждающих технологических составов, остаточные количества антибиотиков и сульфаниламидных препаратов в пищевых продуктах, установлены направленность и выраженность действия на организм биологически активных веществ растений, характер комбинированных эффектов их композиций [1-3, 5-7, 9, 11-13, 25, 27, 28, 34, 36, 38, 39-41, 50, 51, 53-55, 57, 60, 63, 64, 68, 69, 78, 80, 86–95, 99, 101, 115–118, 121–132].
- 4. Обоснованы принципы разработки субпопуляционных (надклеточных) тест-моделей, основанных на выявленном синергическом характере взаимосвязей микроорганизмов в консорциумах и зависимости возрастания их чувствительности к токсическому воздействию в ростовом тесте со способностью образовывать биопленки $(0,7 \le r \le 0,9$ при р < 0,05). Впервые установлены релевантность и высокая чувствительность ассоциаций микроорганизмов, особенно полученного в ходе трехступенчатой селекции консорциума ЦГ 3, в количественной оценке интегральной токсичности химических факторов по обоснованному показателю Т $(0,5 \le r \le 0,6$ при р < 0,05), подтвержденные экспериментальными исследованиями образцов почв, контаминированных тяжелыми металлами и пестицидами, что расширяет арсенал чувствительных тест-объектов и позволяет объективно определять интегральную токсичность объектов окружающей среды с использованием биотестирования [2, 14, 33, 46, 48, 101, 102, 104].

5. Доказаны объективность и производительность разработанной импедиметрической методики оценки степени генотоксического действия ксенобиотиков по показателю DT, соответствующего времени логарифмической фазы роста популяции тест-штаммов *E. coli* B/r WP2 (дикий тип по репарации ДНК) и *E. coli* WP67 (polA) в периодической системе культивирования, что позволяет использовать ее как репарационный тест экспресс-определения количественных характеристик ДНК-повреждающего действия контаминантов окружающей среды [19, 45, 59, 119, 120].

Разработаны методики на основе популяционной тест-модели с модификациями теста Salmonella/микросомы с различной степенью метаболической активации, определены их относительные точность, специфичность и чувствительность. Это позволило установить дозозависимый генотоксический потенциал фармакологической субстанции L-пролил-L-лейцин, нефтепродуктов, дезинфектантов, смазочно-охлаждающих технологических составов, полигексаметилгуанидина и водного раствора диоксида хлора, нитрофуранов в сточных водах, в т. ч. с использованием комплексов краткосрочных тестов [4, 18–22, 26, 32, 42–45, 47, 58, 59, 79, 85, 100, 109, 110]. Количественно оценены антимутагенный (генопротекторный) эффекты биологически активных веществ растений, пряноароматических композиций и обогащенных ими пищевых продуктов [2, 8, 105].

- 6. Впервые выполнена на разработанных клеточных и популяционных тестмоделях количественная оценка стерилизующей эффективности разных видов плазмы и новых наноматериалов, позволившая определить оптимальные виды и параметры плазменного воздействия для достижения антимикробного эффекта при обработке медицинских изделий, изготовленных из различных материалов (капиллярно-пористых, полимерных, металлических и др.), объективно установить по интегральному показателю антимикробного потенциала R_{DDS} наиболее эффективные наноматериалы на основе диоксида титана на медной сетчатой и стеклянной подложках [2, 10, 17, 23, 37, 49, 52, 56, 61, 62, 65–67, 72–76, 95, 108, 111–113].
- 7. В рамках надпопуляционной модели установлено, что количественные показатели синергизма и антагонизма по корреляционным взаимосвязям между основными группами микробиоценоза кишечника беспородных белых крыс в норме и на различных уровнях ингаляционного воздействия микробных препаратов являются биоиндикаторами экзогенного воздействия на организм. Доказано, что дисбиотическое действие не является патогенетическим критерием вредного влияния на организм изученных новых одно- и многокомпонентных отечественных микробных препаратов на основе бактерий родов *Bacillus* и *Pseudomonas*, и это учтено при разработке их гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны [15, 16, 24, 81–84, 96–98, 106, 107, 113].
- 8. Обоснованная методология использования прокариотических тест-моделей и разработанные на ее основе адекватные и валидированные экспериментальные методики биотестирования (более 60), научно-техническая новизна которых

подтверждается 17 патентами и 46 удостоверениями на рационализаторские предложения, обеспечивают быстрое и экономичное (снижение стоимости анализа в 1,4–1,5 раз) получение объективной качественной и количественной характеристики дозозависимого действия ФСО различной природы на организм, что позволяет своевременно оценить их риск для здоровья населения, эффективно проводить гигиеническое регламентирование и нормирование, совершенствовать систему биологического контроля безопасности, повышать уровень санитарно-эпидемиологического благополучия и способствовать снижению заболеваемости населения [86–114].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанные валидированные методы определения и методики выполнения количественных измерений токсичности в популяционных моделях, в т.ч. на основе чувствительного тест-объекта *Rhodococcus spp.* ЦГ 4, позволяют быстро (в течение 2–3 часов) с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью оценить интегральную токсичность контаминированных химическими токсикантами различных объектов окружающей среды (почвы, воды, донных отложений, промышленных отходов), что отражено в 5-ти утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкциях [88, 89, 91, 92, 94], применяемых в практике государственного санитарного и ведомственного надзора (21 акт о внедрении). С целью повышения чувствительности и достоверности определения модулирующих воздействий объектов среды обитания рекомендуется более широкое применение на практике субпопуляционных тест-моделей на основе консорциумов чувствительных микроорганизмов [102, 104, 111, 4 акта о внедрении].

Результаты количественного определения антимикробных свойств полимерных строительных материалов (линолеумы, обои бумажные, виниловые и с виниловым покрытием, панели на основе формальдегид-меламиновых смол, ламинаты и др.) позволили обосновать требования безопасности СанПиН по данному показателю к строительным материалам и изделиям, применяемым в промышленном и гражданском строительстве [78] и разработать методику на основе клеточной тестмодели с использованием в качестве тест-объектов санитарно-значимых микроорганизмов [90], применяемую для гигиенической экспертизы безопасности полимерных и полимерсодержащих строительных материалов (4 акта о внедрении).

Импедиметрическая методика на основе популяционной модели с использованием в качестве тест-объектов типичных представителей микрофлоры ротовой полости позволила быстро и объективно оценить антимикробные свойства новых стоматологических материалов, может использоваться в практике гигиенической экспертизы безопасности новых стоматологических материалов [103], (1 акт о внедрении).

Разработаны требования гигиенической безопасности по микробиологическим показателям смазочно-охлаждающих технологических составов на минеральной и синтетической основах, отраженные в санитарных нормах и правилах [80], а

также импедиметрическая экспресс-методика определения биостойкости [93] для контроля качества и оценки безопасности смазочно-охлаждающих технологических составов (5 актов о внедрении).

Для оценки остаточных количеств антибиотиков и сульфаниламидов в мясомолочной продукции разработаны новые качественная диффузная и количественная импедиметрическая методики на основе чувствительного штамма *B. subtilis BGA*, апробацией которых на 135 образцах молока и молочных продуктов, мяса (свинина, говядина) и птицы установлено их соответствие по точности, чувствительности (в 10–20 раз выше, чем стандартных микробиологических методов) и экономичности (сокращение время анализа до 5–10 часов) современным требованиям гигиенического контроля [86, 87], что позволяет широко использовать эти методики в практике госсаннадзора и агропромышленного производства (8 актов о внедрении).

Утвержденные методики экспресс-определения количественных характеристик ДНК-повреждающего действия контаминантов окружающей среды, в т.ч. репарационный тест [91, 92, 109, 110] рекомендуются для быстрой (в течение 3–6 часов) и объективной оценки генотоксического действия химических загрязнителей окружающей среды (10 актов о внедрении). Модифицированные тесты Salmonella/микросомы в различных вариантах метаболической активации [91, 92, 105] рекомендуются для количественного определения дозозависимого генотоксического потенциала новых химических веществ, материалов и продуктов, лекарственных средств на стадии первичной токсикологической оценки, отходов и загрязнителей среды обитания для оценки потенциального риска, а также могут использоваться для объективной количественной оценки антимутагенного эффекта при скрининге биологически активных веществ растений, создании обогащенных продуктов и биологически активных веществ растений (8 актов о внедрении).

Установленные унифицированные методические подходы к экспериментальной оценке дисбиотического действия на организм микроорганизмов-продуцентов, изложенные в инструкции по применению [106], рекомендуются для определения лимитирующих показателей ведущего вредного действия на организм микробных препаратов, что требуется для обоснования их ПДКврз [81–84]. Разработанные методики определения концентраций микроорганизмов-продуцентов новых микробных препаратов в воздухе рабочей зоны [96, 97,107, 114] обеспечивают объективный контроль их содержания в производственной среде на соответствие ПДКврз (8 актов о внедрении), а алгоритм и технология обоснования их метрологической аттестации позволяет с минимальными затратами разрабатывать методики выполнения измерений концентрации новых микробных препаратов.

Представляет практический интерес использование разработанного инструментального импедиметрического метода оценки характера и степени выраженности модулирующего действия биологически активных веществ растений с целью

поиска и отбора наиболее активно и эффективно действующих на организм [98, 99] (2 акта о внедрении).

Требуют более широкого применения разработанная на основе количественной клеточной скрининговой тест-модели методика и критерий оценки по интегральному показателю R_{DDS} относительного антимикробного потенциала наноструктурированных материалов [108], позволяющая в модельном эксперименте количественно определять антимикробную активность разных видов наноструктурированных материалов и отбирать наиболее эффективные для практического использования (водоочистка, водоподготовка, фильтрация и др.; 3 акта о внедрении).

Разработанная клеточная тест-модель на основе санитарно-значимых микроорганизмов и клинических изолятов бактерий рекомендуется для оценки степени стерилизационной эффективности различных видов плазменной среды, особенно в отношении медицинских изделий [111–113] (7 актов о внедрении).

Научное и практическое значение разработанных инструктивно-методических документов подтверждено 11 актами внедрения в учебный процесс учреждений образования, что способствует совершенствованию учебного процесса, углублению и расширению знаний специалистов.

В целом обоснованные принципы, методические подходы и требования разработки валидных прокариотических тест-моделей позволяют в зависимости от конкретных гигиенических задач разрабатывать и использовать высокочувствительные, экономически выгодные экспресс методики, адекватные для объективной оценки биологического действия химических, физических и биологических ФСО.

Таким образом, методология формирования и использования в гигиене прокариотических тест-моделей с разным уровнем организации (клеточных, популяционных, субпопуляционных и надпопуляционных), критериальным аппаратом (биомаркеры и биоиндикаторы) и валидированными методиками соответствует положениям Закона о санитарно-эпидемиологическом благополучии (принятом Палатой представителей Республики Беларусь 15 декабря 2011 г.), обеспечивая подтверждение соответствия ФСО человека требованиям законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия, использование достижений науки в изучении состояния среды обитания человека.

Список публикаций соискателя по теме диссертации

Монографии и статьи в рецензируемых научных журналах

- 1. Дудчик, Н. В. Антимикробные свойства биологически активных веществ растений и методы их оценки / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков. Минск : Респ. ин-т высш. шк., 2014. 166 с.
- 2. Дудчик, Н. В. Альтернативные биологические тест-модели в оценке риска воздействия факторов среды обитания / Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова, С. И. Сычик. Минск: Белорус. науч.-исслед. ин-т трансп. «Транстехника», 2015. 194 с.
- 3. Дудчик, Н. В. Определение остаточных количеств пенициллина в молоке импедансным методом / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Гигиена и санитария. -2007. -№ 1. C. 82–83.
- 4. Токсикологическая оценка воды, обработанной диоксидом хлора / А. И. Котеленец, А. М. Войтович, Л. А. Наджарян, В. Ю. Афонин, Т. В. Деменкова, Н. В. Дудчик, Л. И. Сорока, Е. С. Дружинина, Т. А. Федорова, С. В. Ткачев // Токсикол. вестн. -2007. № 6. С. 19-24.
- 5. Дудчик, Н. В. Импедиметрический метод определения антимикробной активности стоматологических материалов / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Гигиена и санитария. -2008. N = 1. C.75-77.
- 6. Микробиологические методы определения остаточных количеств антибиотиков в пищевых продуктах / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, В. В. Трейлиб, С. А. Янецкая // Здравоохранение. -2008. -№ 10. C. 60–64.
- 7. Гигиенические критерии интегральной оценки опасности загрязнения почв населенных пунктов / А. И. Котеленец, В. В. Зенькевич, А. М. Войтович, Н. В. Дудчик, Е. С. Дружинина, Н. И. Марусич, Л. А. Кремко, Т. Н. Гомолко // Воен. медицина. -2008.- N 2.- C. 79-86.
- 8. Оценка антимутагенных свойств растительных экстрактов, напитков и коктейлей на их основе / Е. С. Колядич, А. Н. Лилишенцева, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Пищевая пром-сть: наука и технологии. $2008. \mathbb{N} 2. \mathbb{C}.$ 50–54.
- 9. Оценка антимикробных свойств экстрактов растений и композиций с применением фотоколориметрического метода / Е. С. Колядич, А. Н. Лилишенцева, Н. И. Иващенко, Н. В. Дудчик // Вестн. Могилев. гос. ун-та продовольствия. 2008. N 2. С. 51—56.
- 10. Bactericidal action of the plasma of high-frequency capacitive and barrier discharges on microorganisms / V. V. Azharonok, L. E. Krat'ko, Ya. I. Nekrashevich, I. I. Filatova, L. A. Mel'nikova, N. V. Dudchik, S. A. Yanetskaya, M. K. Bologa // J. of Engineering Physics a. Thermophysics. 2009. Vol. 82, № 3. P. 419–426.
- 11. Дудчик, Н. В. Использование микробиотестирования при оценке токсичности химических веществ в окружающей среде / Н. В. Дудчик // Гигиена и санитария. -2009. -№ 1. С. 84–87.

- 12. Дудчик, Н. В. Кинетические и культурально-морфологические особенности чувствительных культур микроорганизмов при токсическом воздействии / Н. В. Дудчик, В. П. Филонов, И. П. Щербинская // Мед. журн. − 2010. − № 3. − С. 1431–1445.
- 13. Оценка цитотоксического действия солей свинца с использованием ферментных тест-систем / Н. В. Дудчик, И. П. Щербинская, В. В. Трейлиб, С. А. Янецкая, Е. А. Будкина, О. Е. Шедикова // Здравоохранение. 2010. № 11. С. 45—48.
- 14. Дудчик, Н. В. Изучение свойств консорциума почвенных микроорганизмов как тест-объектов для оценки интегральной токсичности / Н. В. Дудчик // Гигиена и санитария. -2012. -№ 5. -C. 82–84.
- 15. Обоснование предельно допустимой концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны микробного препарата Бетапротектин / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Мед. журн. − 2013. − № 2. − С. 123–126.
- 16. К вопросу о гигиеническом нормативе содержания в воздухе рабочей зоны микробного препарата Стимул / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Мед. журн. − 2013. − № 4. − С. 135–139.
- 17. Применение плазменной струи тлеющего разряда атмосферного давления на постоянном токе для инактивации *Staphylococcus aureus* / Н. В. Дудчик, А. А. Кириллов, А. В. Павлова, Е. А. Сафронов, Л. В. Симончик // Приклад. физика. -2013.- N 25.- C.52-55.
- 18. Трейлиб, В. В. Исследование потенциальной способности смазочно-охлаждающих технологических составов к индукции отдаленных эффектов в опытах *in vitro* / В. В. Трейлиб, Л. В. Половинкин, Н. В. Дудчик // Проблемы здоровья и экологии. -2013. № 3. С. 101—105.
- 19. Дудчик, Н. В. Возможности использования батареи краткосрочных тестсистем для определения генотоксичности веществ различной природы / Н. В. Дудчик, Т. Н. Головач, В. П. Курченко // Тр. Белорус. гос. ун-та. Физиологич., биохимич. и молекуляр. основы функционирования биосистем. 2015. Т. 10, ч. 1. С. 398–405.
- 20. Оценка мутагенного действия готовой лекарственной формы L-пролил-L-лейцина / В. Ю. Афонин, Ю. И. Кожуро, Л. П. Малей, М. В. Анисович, С. Е. Огурцова, Н. В. Дудчик, А. М. Войтович, В. В. Шилов // Новости мед.-биол. наук. -2015. Т. 11, № 1. С. 74–79.
- 21. Оценка мутагенной активности водных сред, содержащих остаточные количества антибактериальных препаратов / Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова, О. А. Емельянова, А. В. Фираго // Нац. ассоц. ученых (НАУ). -2015. -№ 1, ч. 1. C. 145-149.
- 22. Дудчик, Н. В. Оценка мутагенных свойств полигексаметилгуанидина в батарее краткосрочных тестов / Н. В. Дудчик, А. М. Войтович, И. И. Ильюкова // Нац. ассоц. ученых (НАУ). -2015. -№ 1, ч. 1. C. 149-152.

- 23. Бактерицидные компоненты в воздушной плазменной струе при постоянном и импульсно-периодическом токовых режимах / В. И. Архипенко, А. А. Кириллов, А. В. Павлова, Л. В. Симончик, Н. В. Дудчик, М. М. Кураица, Б. М. Обрадович // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. фіз.-мат. навук. 2015. № 3. С. 104—110.
- 24. Филонюк, В. А. Разработка гигиенического норматива и метода контроля содержания в воздухе рабочей зоны комбинированного микробного препарата «Профибакт^{ТМ}-Фито» / В А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, Г. И. Эрм, А. А. Ушков. // Мед. журн. -2015.- № 4.- C. 128-136.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

- 25. Сочетанная схема определения остаточных количеств антибиотиков в продуктах питания микробиологическими и химическими методами / Н. В. Дудчик, Н. Д. Коломиец, О. В. Шуляковская, Л. А. Мельникова, Е. В. Федоренко // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Науч.-исслед. ин-т санитарии и гигиены; под ред. С. М. Соколова, В. Г. Цыганкова. Минск, 2001. С. 60–66.
- 26. Будкина, Е. А. Оценка мутагенной активности промышленных отходов в тесте Эймса / Е. А. Будкина, В. В. Трейлиб, Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены. Барановичи, 2005. Вып. 6. С. 15–20.
- 27. Соболь, Ю. А. К вопросу о выживаемости санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов на поверхностях полимерных строительных материалов / Ю. А. Соболь, Н. В. Дудчик, В. В. Трейлиб // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены. Минск, 2006. Вып. 7. С. 409–422.
- 28. Определение антимикробной активности строительных материалов на основе формальдегид-меламиновых смол / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, В. В. Трейлиб, Г. В. Лисовская, В. В. Сивицкая // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2007. Вып. 9. С. 282–286.
- 29. Дудчик, Н. В. Оптимизация параметров поддержания штаммов микроорганизмов для создания альтернативных тест-моделей при оценке токсичности и биологического действия потенциально опасных химических веществ (часть 1) / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2007. Вып. 10. С. 756–761.
- 30. Дудчик, Н. В. Оптимизация параметров поддержания штаммов микроорганизмов для создания альтернативных тест-моделей при оценке токсичности и биологического действия потенциально опасных химических веществ (часть 2) / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2007. Вып. 10. С. 761–766.

- 31. Дудчик, Н. В. Микроорганизмы как тест-модели для оценки токсичности и биологического действия потенциально опасных химических веществ / Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2007. Вып. 10. С. 750–755.
- 32. Результаты исследования водных объектов, используемых в рекреационных целях, на примере Минской области / В. В. Бурая, Л. А. Мельникова, Н. В. Дудчик, С. А. Янецкая, Е. В. Дроздова, Ж. И. Заремба // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2008. Вып. 11. С. 35–37.
- 33. Дудчик, Н. В. Изучение интегральной токсичности объектов окружающей среды с использованием консорциума микроорганизмов ИнМи/ЦГ 5 / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2008. Вып. 12. С. 278–283.
- 34. Разработка импедиметрических методов оценки остаточных количеств антибиотиков в продуктах животноводства / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, В. В. Трейлиб, С. А. Янецкая, О. А. Шедикова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2008. Вып. 12. С. 118—122.
- 35. Оценка токсичности и биологического действия потенциально опасных химических веществ с использованием альтернативных тест-моделей / Н. В. Дудчик, А. М. Войтович, И. И. Ильюкова, Е. С. Дружинина, И. И. Конева, В. Ю. Афонин // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2009. Вып. 13. С. 334–338.
- 36. Дудчик, Н. В. Метаболические особенности развития чувствительных культур микроорганизмов при токсическом воздействии / Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2010. Вып. 15. С. 74–79.
- 37. Экспериментальное исследование стерилизующего действия низкотемпературной плазмы высокочастотного разряда / О. Е. Шедикова, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, Е. А. Будкина // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2010. Вып. 15. С. 211–217.
- 38. Оценка потенциальной токсичности водных объектов в тесте на ингибирование роста популяции тест-микроорганизмов / Н. В. Дудчик, И. П. Щербинская, Т. С. Трешкова, О. Е. Шедикова, Т. О. Козлова, Е. А. Будкина // Гигиенические проблемы профилактики и радиационной безопасности : сб. науч. ст., посвящ. 50-летию каф. общ. гигиены и экологии / Гродн. гос. мед. ун-т ; гл. ред. В. А. Снежицкий. Гродно, 2011. С. 82–85.

- 39. Трейлиб, В. В. Оценка биостойкости смазочно-охлаждающих технологических составов с использованием импедансного метода / В. В. Трейлиб, Н. В. Дудчик, Л. В. Половинкин // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч. практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2011. Вып. 17. С. 138—142.
- 40. Дудчик, Н. В. Популяционные и субпопуляционные маркеры реакции прокариотического микроорганизма Arthrobacterspp. при токсическом воздействии / Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2011. Вып. 19. С. 112–118.
- 41. Инструментальный экспресс-метод с импедиметрической детекцией для количественного определения сульфадимезина в молоке [Электронный ресурс] / Н. В. Дудчик, В. В. Трейлиб, Е. А. Будкина, Т. О. Козлова, Л. Л. Ушкова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2012. Вып. 20. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
- 42. Способ определения возможных генотоксических эффектов химических веществ [Электронный ресурс] / Т. С. Трешкова, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенкова, Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2012. Вып. 21. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
- 43. Батарея тестов для определения возможных генотоксических эффектов химических веществ / Л. Л. Ушкова, Н. В. Дудчик, Т. В. Грищенкова, Е. А. Будкина // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2013. Вып. 22. С. 39—43.
- 44. Дудчик, Н. В. Краткосрочные тесты для оценки генотоксичности химических веществ, основанные на функционировании SOS-ответа / Н. В. Дудчик, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенкова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2013. Вып. 22. С. 54–56.
- 45. Дудчик, Н. В. Инструментальный метод определения минимальной и максимальной ДНК-повреждающей концентрации химических веществ в краткосрочном тесте с использованием бактериальных систем / Н. В. Дудчик, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенкова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2013. Вып. 22. С. 56—59.
- 46. Изучение способности к пленкообразованию консорциума микроорганизмов как перспективной тест-модели для оценки антимикробной активности плазменных воздействий / Н. В. Дудчик, А. А. Кириллов, А. В. Павлова, Е. А. Сафронов // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2014. Вып. 24, т. 1. С. 47–49.

- 47. Сравнительная оценка мутагенной активности нефтепродуктов в тесте Эймса / Н. В. Дудчик, Л. Л. Ушкова, В. М. Рубин, Т. В. Грищенкова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов. Минск, 2014. Вып. 24, т. 1. С. 12–14.
- 48. Дудчик, Н. В. Экспериментальная оценка интегральной токсичности объектов среды обитания с использованием количественной популяционной тест-модели / Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Науч.-практ. центр гигиены. Минск, 2015. Вып. 25, т. 1. С. 32–37.
- 49. Дудчик, Н. В. Воздействие газоразрядной плазмы атмосферного давления на консорциум микроорганизмов / Н. В. Дудчик, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Науч.-практ. центр гигиены. Минск, 2015. Вып. 25, т. 1. С. 26–28.

Статьи в материалах научных форумов, тезисы докладов

- 50. Дудчик, Н. В. Импедансный метод определения стимулирующего и ингибирующего воздействия пищевых добавок на микроорганизмы / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии: материалы междунар. конф., Минск, 26–28 мая 2004 г. / НАН Беларуси, Ин-т микробиологии; отв. ред.: А. Г. Лобанок, Р. В. Михайлова. Минск, 2004. С. 199–201.
- 51. Импедиметрический метод оценки класса токсичности отходов с использованием тест-штаммов микроорганизмов / Н. В. Дудчик, Л. А. Мель-никова, А. И. Котеленец, О. П. Клочкова // ВэйстТэк-2005 : 4-й Междунар. конгр. по упр. отходами : сб. докл., Москва, 31 мая 3 июня 2005 г. / Фирма СИБИКО Интернэшнл. М., 2005. С. 66—67.
- 52. Experimental estimate of effectiveness of plasma sterilization / V. V. Azharonok, L. E. Krat'ko, J. I. Nekrashevich, I. I. Filatova, L. A. Melnikova, N. V. Dudchik, S. A. Janetskaya // Plasma physics and plasma technology: V intern. conf., Minsk, 18–22 Sept., 2006: in 2 vol. / Nat. Acad. of Sciences of Belarus, Inst. of Molecular a. Atomic Physics; ed.: V. I. Arkhipenko, V. S. Burakov, V. K. Goncharov. Minsk, 2006. Vol. 2. P. 832–835.
- 53. Альтернативное тестирование токсичности: применение методов импедансной технологии в токсиколого-гигиенической практике / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, С. А. Янецкая, В. В. Трейлиб // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2008. № 3, прил. 2. С. 148—149.
- 54. Обоснование методологических подходов для разработки метода определения токсичности на основе микробиотестирования с использованием импедансной технологии / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, А. И. Котеленец, Э. И. Коломиец, Т. В. Романовская, Н. А. Здор // Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии : материалы VI Междунар. науч. конф., Минск, 2—6 июня 2008 г. : в 2 т. / НАН Беларуси [и др.] ; под ред. Э. И. Коломиец. Минск, 2008. Т. 2. С. 256—258.

- 55. Дудчик, Н. В. Экспресс-способ оценки токсичности поверхностных, подземных и сточных вод / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, Т. С. Трешкова // Сахаровские чтения 2009 года: экологические проблемы XXI века: материалы 9-й междунар. науч. конф., Минск, 21–22 мая 2009 г. / Междунар. гос. экол. ун-т [и др.]; под ред. С. П. Кундаса, С. Б. Мельнова, С. С. Позняка. Минск; Гомель, 2009. С. 152–153.
- 56. Инактивация микроорганизмов в плазме высокочастотного емкостного и барьерного разрядов низкого давления / В. В. Ажаронок, Л. Е. Кратько, И. И. Филатова, Л. А. Мельникова, Н. В. Дудчик, С. А. Янецкая // Материалы 5-го Международного симпозиума по теоретической и прикладной плазмохимии, Иваново, 3—8 сент. 2008 г. : ISTAPC-2008 : в 2. т. / Иванов. гос. хим.-технол. ун-т ; под ред. Ю. А. Лебедева. Иваново, 2008. Т. 2. С. 414—417.
- 57. Дудчик, Н. В. Использование дегидрогеназной активности микроорганизмов для оценки интегральной токсичности природных объектов / Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова // Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии : материалы VII междунар. науч. конф., Минск, 31 мая 4 июня 2010 г. : посвящ. 35-летию Ин-та микробиологии НАН Беларуси / НАН Беларуси [и др.]; под ред. Э. И. Коломиец, А. Г. Лобанка. Минск, 2010. С. 401—403.
- 58. Трешкова, Т. С. Оценка суммарной мутагенной активности сточных вод, обработанных дезинфектантами / Т. С. Трешкова, Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова // Научно-методические и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека: материалы объед. Пленума науч. советов М-ва здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации и Рос. акад. мед. наук по экологии человека и гигиене окружающей среды и по мед.-экол. проблемам здоровья, Москва, 15–16 дек. 2010 г. / Рос. акад. мед. наук; под ред. Ю. А. Рахманина, Н. Ф. Измерова. М., 2010. С. 151–152.
- 59. Дудчик, Н. В. Экспресс-метод определения ДНК-повреждающего действия химических веществ в краткосрочном тесте / Н. В. Дудчик // Научно-методические и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека: материалы объед. Пленума науч. советов М-ва здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации и Рос. акад. мед. наук по экологии человека и гигиене окружающей среды и по мед.-экол. проблемам здоровья, Москва, 15–16 дек. 2010 г. / Рос. акад. мед. наук; под ред. Ю. А. Рахманина, Н. Ф. Измерова. М., 2010. С. 66–67.
- 60. Дудчик, Н. В. Изучение токсического воздействия тяжелых металлов с использованием маркеров прокариотического микроорганизма *Arthrobacter spp* / Н. В. Дудчик // Здоровый образ жизни и вредные для здоровья факторы: материалы седьмой междунар. науч. конф. Донозология-2011, Санкт-Петербург, 15–16 дек. 2011 г. / Науч.-исслед. ин-т гигиены, профпатологии и экологии человека, Нац.

- науч. мед. о-во гигиенистов и санитар. врачей ; под общ. ред. М. П. Захарченко, Ю. А. Щербука. СПб., 2011. С. 224–227.
- 61. Воздействие неравновесной плазмы несамостоятельного тлеющего разряда атмосферного давления на вегетативные клетки бактерий / Е. С. Дрозд, Н. В. Дудчик, А. А. Кириллов, Е. А. Сафронов, Л. В. Симончик, С. А. Чижик, О. Е. Шедикова // Физика низкотемпературной плазмы 2011: материалы Всерос. конф. с междунар. участием, Петрозаводск, 21—27 июня 2011 г.: в 2 т. / Петрозав. гос. ун-т; отв. ред. А. Д. Хахаев. Петрозаводск, 2011. Т. 2. С. 114—120.
- 62. Inactivation of vegetative bacterial cells using non-self-sustained atmospheric pressure glow discharge plasma / E. S. Drozd, N. V. Dudchik, A. A. Kirillov, Y. A. Safronau, L. V. Simonchik, S. A. Chizhik, O. E. Shedikova // The fourth central European symposium on plasma chemistry, Zlatibor, 21–25 Aug. 2011 / Univ. of Belgrade; ed.: M. M. Kuraica, B. M. Obradović. Belgrade, 2011. P. 71–73.
- 63. Дроздова, Е. В. Перспективы применения альтернативных тест-моделей для оценки токсичности химических веществ, их смесей и объектов окружающей среды / Е. В. Дроздова, И. А. Застенская, Н. В. Дудчик // Актуализированные проблемы здоровья человека и среды его обитания и пути их решения : материалы Пленума науч. Совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Рос. Федерации, Москва, 14–15 дек. 2011 г. / Рос. акад. мед. наук ; под ред. Ю. А. Рахманина. М., 2011. С. 133–136.
- 64. Дудчик, Н. В. Система маркеров клеток про- и эукариотических микроорганизмов для оценки токсических эффектов контаминантов окружающей среды / Н. В. Дудчик // Современные проблемы охраны окружающей среды и здоровья человека: материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию Г. В. Селюжицкого, Санкт-Петербург, 18–19 апр. 2012 г. / Сев.-Зап. гос. мед. ун-т; под ред. Л. А. Аликбаевой, Л. В. Воробьевой. СПб., 2012. С. 61–63.
- 65. Staphylococcus aureus inactivation by using Atmospheric pressure glow discharge with plasma cathode / A. A. Kirillov, Y. A. Safronau, L. V. Simonchik, N. V. Dudchik, O. E. Nezhvinskaya // Proceedings of the IX Belarusian-Serbian symposium «Physics and diagnostics of laboratory and astrophysical plasmas» (PDP-9), Minsk, 16–21 September 2012 / The Nat. Acad. of Sciences of Belarus, Inst. of Physics; ed.:
- V. I. Arkhipenko, V. S. Burakov, V. K. Goncharov. Minsk, 2012. P. 52–55.
- 66. Inactivation of Staphylococcus aureus by DC Atmospheric pressure glow discharge plasma jet / A. A. Kirillov, Y. A. Safronau, L. V. Simonchik, N. V. Dudchik // Plasma physics and plasma technology: VII Intern. conf., Minsk, 16–21 Sept. 2012: contributed papers: in 2 vol. / The Nat. Acad. of Sciences of Belarus [et al.]; ed. board: V. M. Astashynski (managing ed.), V. S. Burakov, I. I. Filatova. Minsk, 2012. Vol. 2. P. 768–761.
- 67. DC atmospheric pressure glow discharge cold plasma for bacteria inactivation / A. A. Kirillov, Y. A. Safronau, L. V. Simonchik, N. V. Dudchik, O. E. Nezhvinskaya //

- 26th Summer school and international symposium on the physics of ionized gases, Zrenjanin, 27–31 Aug. 2012 / Univ. of Novi Sad; ed.: M. Kuraica, Z. Mijatović. Novi Sad, 2012. P. 321–325.
- 68. Дроздова, Е. В. К вопросу о совершенствовании подходов к оценке интегральной токсичности объектов окружающей среды / Е. В. Дроздова, Н. В. Дудчик // Актуальные проблемы гигиены : материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию каф. общ. и воен. гигиены Сев.-Зап. гос. мед. ун-та / Сев.-Зап. гос. мед. ун-т ; под ред. Л. А. Аликбаевой, Л. В. Воробъевой. СПб., 2013. С. 72—74.
- 69. Дудчик, Н. В. Операционные характеристики методов оценки интегральной токсичности объектов среды обитания для валидации альтернативных методов / Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова // IV съезд токсикологов России, Москва, 6–8 ноября 2013 г.: сб. науч. тр. / Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Рос. Федерации; гл. ред. Г. Г. Онищенко. М., 2013. С. 182–185.
- 70. Оценка токсического действия антропогенных химических ФСО с использованием инновационных тест-моделей / Л. М. Шевчук, Н. В. Дудчик, И. И. Ильюкова, Е. В. Дроздова // IV съезд токсикологов России, Москва, 6–8 ноября 2013 г.: сб. науч. тр. / Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Рос. Федерации; гл. ред. Г. Г. Онищенко. М., 2013. С. 536–538.
- 71. Дудчик, Н. В. Перспективы использования методов тестирования invitro в рамках концепции оценки риска неблагоприятных факторов среды обитания человека / Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова // Приоритеты профилактического здравоохранения в устойчивом развитии общества: состояние и пути решения проблем: материалы Пленума науч. совета по экологии человека и гигиене окружающей среды Рос. Федерации, Москва, 12–13 дек. 2013 г. / Мин-во здравоохранения Рос. федерации, Рос. Академия мед. наук; под ред. Ю.А.Рахманина. М., 2013. С. 112–113.
- 72. Биоцидные компоненты плазменных струй тлеющего разряда на постоянном токе / А. А. Кириллов, А. В. Павлова, Е. А. Сафронов, Л. В. Симончик, Н. В. Дудчик // VII Междунар. симпозиум по теоретической и прикладной плазмохимии : сб. тр. / Иван. гос. хим.-технол. ун-т [и др.] ; сост.: С. А. Смирнов, А. Н. Иванов. Иваново, 2014. С. 322–325.
- 73. Эффективность наноструктурированных материалов на основе диоксида титана для очистки воды от химических и биологических загрязнений / Е. В. Дроздова, Н. В. Дудчик, С. К. Малиновская, В. В. Бурая, О. В. Купреева // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України на рубежі століть (десяті марзєєвські читання), Київ, 9–10 жовт. 2014 р. / Нац. акад. мед. наук України, Інтгігієни та медичної екології. Київ, 2014. Вип. 14. С. 172–174.

- 74. Дроздова, Е. В. Разработка методических подходов к оценке наноструктурированных материалов на основе диоксида титана для очистки воды от химических и биологических загрязнений / Е. В. Дроздова, Н. В. Дудчик, В. В. Бурая // Роль и место гигиенической науки и практики в формировании здоровья нации : сб. тез. межвуз. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 130-летию каф. общ. гигиены МПФ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, 6 нояб. 2014 г. / Мин-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]; сост.: Т. С. Исютина-Федоткова. М., 2014. С. 76–78.
- 75. Дроздова, Е. В. Научное обоснование критерия R_{DDS} (относительный потенциал антимикробной активности наноматериалов) для количественной оценки антимикробной активности наноматериалов/ Е. В. Дроздова, Н. В. Дудчик // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України на рубежі століть (одинадцяті марзєєвські читання), Івано-Франківськ, 8–9 жовтня 2015 р. / Нац. акад. мед. наук України, Ін-т гігієни та медичної екології. Івано-Франківськ, 2015. Вип. 15. С. 197–199.
- 76. Инактивация консорциумов микроорганизмов воздушной плазменной струей на постоянном токе / В. И. Архипенко, А. А. Кириллов, А. В. Павлова, Л. В. Симончик, О. Е. Нежвинская, Н. В. Дудчик // V Конгресс физиков Беларуси (посвященный Международному году света), Минск, 27–30 окт. 2015 г. : сб. науч. тр. / НАН Беларуси [и др.] ; редкол.: С. Я. Килин (гл. ред.) [и др.]. Минск, 2015. С. 108–109.

Справочно-информационное руководство

77. Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) / Л. М. Шевчук, И. В. Суворова, Е. В. Федоренко, Е. В. Дроздова, Е. В. Николаенко, Н. В. Дудчик, И. И. Ильюкова, С. М. Соколов, А. Н. Ганькин, Н. А. Толкачева. – М.: Юманите медиа, 2014. – 120 с.

Технические нормативные правовые акты

- 78. Критерии гигиенической безопасности полимерных и полимерсодержащих материалов, изделий и конструкций, применяемых в промышленном и гражданском строительстве : санитар. правила, нормы и гигиен. нормативы 2.1.2.12-25-2006 : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 22 нояб. 2006 г., № 147 / [разраб.: Л. В. Половинкин, Ю. А. Соболь, С. С. Худницкий, М. Л. Шакун, Н. В. Дудчик, Ю. А. Присмотров, Г. В. Лисовская]. Минск : [б. и.], 2006. 10 с.
- 79. Гигиенический норматив 2.1.4-12-17-2006 «Предельно допустимая концентрация (ПДК) диоксида хлора в питьевой воде» [Электронный ресурс] : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь, 9 окт. 2006 г., № 119 / [А. И. Котеленец, О. П. Клочкова, Л. А. Наджарян, А. М. Войтович, Н. В. Дудчик] // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2016.

- 80. Санитарно-эпидемиологические требования для организаций, осуществляющих механическую обработку металлов [Электронный ресурс]: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 нояб. 2012 г., № 182 / [разраб.: Л. В. Половинкин, В. В. Трейлиб, Ю. А. Соболь, Н. В. Дудчик] // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/acts/normativnye/postanovlenia_ministerstva/p-alignjustify-ob-utverzhdenii-sanitarnyx-norm-i-pravil-sanitarno-epidemiologicheskie-trebovanija-dlja-organizatsij-osuschestvljajuschix-mexanicheskuju-obrabotku-metallovi-priznanii-utrativshim-silu-postanovlenija-ministerstva-zdravooxranenija-respubliki-belarus-ot-2-avgusta-2010-g--103p_i_1673.html. Дата доступа: 24.02.2015.
- 81. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Бетапротектин» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] / [разраб.: В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, Т. О. Козлова] // Предельно допустимые концентрации микробных препаратов в воздухе рабочей зоны : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 сент. 2012 г., № 140 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2016.
- 82. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] / [разраб.: В. В. Шевляков, В. А. Филонок, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, Т. О. Козлова] // Предельно допустимые концентрации микробных препаратов в воздухе рабочей зоны : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 сент. 2012 г., № 140 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юр-Спектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2016.
- 83. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] / [разраб.: В. В. Шевляков, В. А. Филонок, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая] // Предельно допустимые концентрации микробных препаратов в воздухе рабочей зоны : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 сент. 2012 г., № 140 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2016.
- 84. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Профибакт™-Фито» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] / [разраб.: В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, О. Е. Нежвинская и др.] // Предельно допустимые концентрации микробных препаратов в воздухе рабочей зоны : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 сент. 2012 г., № 140 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2016.
- 85. Предельно допустимые концентрации нефтепродуктов в землях (включая почвы) для различных категорий земель [Электронный ресурс] / [разраб.:

И. И. Ильюкова, Е. С. Юркевич, В. М. Рубин, А. М. Войтович, Е. К. Власенко, Н. В. Дудчик и др.] // Предельно допустимые концентрации нефтепродуктов в землях (включая почвы) для различных категорий земель: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 12 марта 2012 г., № 17/1 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2016.

Инструктивно-методическая документация

- 86. Метод определения пенициллина, стрептомицина и сульфадимезина в продуктах животноводства: МВИ.МН 1362-2000 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. И. Мурох, Н. Д. Коломиец, Е. В. Федоренко. Минск: Госстандарт Респ. Беларусь, 2000. 15 с.
- 87. Инструкция по определению остаточных количеств антибиотиков в продуктах питания микробиологическими и химическими методами № 106-0010 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.11. 2000 / разраб.: Н. В. Дудчик, О. В. Шуляковская, Л. А. Мельникова, Е. В. Федоренко. Минск : [б. и.], 2000. 55 с.
- 88. Определение токсичности отходов, содержащих органические вещества : инструкция 2.1.7.11-12-42-2004 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2004 / разраб.: А. И. Котеленец, О. П. Клочкова, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова. Минск : [б. и.], 2004. 35 с.
- 89. Определение токсичности металлосодержащих отходов : инструкция 2.1.7.11-12-3-04 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.02.2004 / разраб.: А. И. Котеленец, О. П. Клочкова, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова. Минск : [б. и.], 2004. 25 с.
- 90. Гигиеническая оценка полимерных и полимерсодержащих материалов, изделий и конструкций, предназначенных для применения в промышленном и гражданском строительстве: инструкция 2.1.2.10-12-38-2006: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.11.2006 / разраб.: Л. В. Половинкин, Ю. А. Соболь, Н. В. Дудчик, В. В. Трейлиб, Ю. А. Присмотров, Т. В. Ковшова, С. С. Худницкий, М. Л. Шакун, Е. Г. Роговая. Минск: [б. и.], 2006. 27 с.
- 91. Технология оценки токсичности потенциально опасных химических веществ с использованием альтернативных тест-моделей: инструкция по применению № 132–1108: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 30.12.2008 / разраб.: И. А. Застенская, А. И. Котеленец, И. И. Ильюкова, А. М. Войтович, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, В. Ю. Афонин, Е. С. Дружинина. Минск: [б. и.], 2009. 21 с.
- 92. Применение системы маркеров токсического воздействия ксенобиотиков на клетки про- и эукариот для гигиенической оценки опасности загрязнения объектов среды обитания человека : инструкция по применению № 104—1110 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 24.12.2010 / разраб.: И. А. Застенская, А. М. Войтович, Н. В. Дудчик, И. И. Ильюкова, Е. К. Власенко. Минск : [б. и.], 2010. 22 с.
- 93. Критерии регламентации и комплексной гигиенической оценки смазочно-охлаждающих технологических составов : инструкция по применению

- № 011-1112 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 12.12.2012 / разраб.: Л. В Половинкин, В. В. Трейлиб, Ю. А. Соболь, Н. В. Дудчик. Минск : [б. и.], 2012. 20 с.
- 94. Оценка интегральной токсичности объектов окружающей среды методами биотестирования : инструкция по применению № 021-1112 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 12.12.2012 / разраб.: Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова, В. В. Трейлиб, Е. А. Будкина, В. В. Бурая, Т. О. Козлова, Л. Л. Ушкова. Минск : [б. и.], 2012. 46 с.
- 95. Токсикологическая оценка наноматериалов в тестах *in vitro* : инструкция по применению № 023-1212 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 12.12.2012 / разраб.: М. В. Анисович, Е. К. Власенко, А. М. Войтович, Т. Н. Гомолко, Н. В. Дудчик, И. И. Ильюкова, И. И. Конева, Л. А. Наджарян. Минск : [б. и.], 2012. 26 с.
- 96. Методика выполнения измерений (МВИ) концентрации клеток и спор штамма *Bacillus subtilis* M-22 продуцента микробного препарата «Бетапротектин» : МВИ.МН 4594-2013 : свидетельство об аттестации № 760/2013 от 29.03.2013 г. / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Е. А. Будкина, Л. Л. Ушкова, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. Минск : Белорус. гос. ин-т метрологии, 2013. 16 с.
- 97. Методика выполнения измерений (МВИ) концентрации клеток штамма *Pseudomonas fluorescens* S32 продуцента микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны : МВИ.МН 4619-2013 : свидетельство об аттестации № 770/2013 от 29.04.2013 г. / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Е. А. Будкина, Л. Л. Ушкова, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. Минск : Белорус. гос. ин-т метрологии, 2013. 16 с.
- 98. Инструментальный метод количественной оценки антимикробной активности биологически активных веществ с импедиметрической детекцией № 001/06-05/0613 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 30.06.2013 / разраб. Н. В. Дудчик. Минск : [б. и.], 2013. 14 с.
- 99. Инструментальный метод количественной оценки антимикробной активности биологически активных веществ с оптической детекцией № 002/06-05/0713 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 10.07.2013 / разраб. Н. В. Дудчик. Минск : [б. и.], 2013. 12 с.
- 100. Методика оценки генотоксической активности химических веществ и их смесей на штаммах *Escherichia coli* (репарационный тест) № 003/06-05/0813 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 12.08.2013 / разраб.: Н. В. Дудчик, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенкова. Минск : [б. и.], 2013. 10 с.
- 101. Метод количественного определения способности к пленкообразованию изолятов микроорганизмов № 006/06-05/0514: утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 30.05.2014 / разраб.: Н. В. Дудчик, О. Е. Нежвинская. Минск: [б. и.], 2014.-12 с.

- 102. Метод тестирования токсических эффектов химических контаминантов среды обитания человека с использованием консорциумов микроорганизмов в качестве тест-моделей № 008/06-05/0614 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 16.06.2014 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск : [б. и.], 2013. 12 с.
- 103. Метод и критерии оценки антимикробной активности стоматологических материалов № 009/06-05/0614: утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 03.06.2014 / разраб. Н. В. Дудчик. Минск : [б. и.], 2014. 10 с.
- 104. Метод селекции чувствительных консорциумов прокариотических микроорганизмов как тест-моделей для оценки токсических воздействий № 010/06-06/0714: утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 10.07.2014 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск: [б. и.], 2014. 8 с.
- 105. Метод выявления и количественной оценки антимутагенной активности биологически активных веществ № 011/06-05/0714 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 03.07.2014 / разраб. Н. В. Дудчик. Минск : [б. и.], 2014. 12 с.
- 106. Методы экспериментального определения дисбиотического действия микроорганизмов-продуцентов и биотехнологических препаратов на их основе : инструкция по применению № 008-0914 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 09.09.2014 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Т. О. Козлова, В. В. Трейлиб, С. А. Янецкая, С. А. Науменко, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенкова, А. В. Адамович, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. Минск : [б. и.], 2014. 14 с.
- 107. Метод определения содержания микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны № 012/06-05/0914 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 12.09.2014 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. Минск : [б. и.], 2014. 10 с.
- 108. Количественный метод оценки антимикробного эффекта наноструктурированных материалов по показателю Rdds с использованием клеточных тест-моделей № 013/06-05/0115 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 12.01.2015 / разраб.: Н. В. Дудчик, Е. В. Дроздова. Минск : [б. и.], 2015. 12 с.
- 109. Импедиметрическая методика оценки ДНК-повреждающего действия химических соединений и их смесей № 014/06-05/0115 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 10.01.2015 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск : [б. и.], 2015. 8 с.
- 110. Методика выявления ДНК-повреждающего действия контаминантов среды обитания и критериальный показатель Tr для его количественной оценки № 015/06-05/0115 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 10.01.2015 / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск : [б. и.], 2015. 8 с.

- 111. Методы оценки антимикробного эффекта плазменной среды на основе тест-моделей различного уровня организации (количественный метод оценки плазменного воздействия с использованием субпопуляционных тест-моделей) № 016/06-05/0815 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 25.08.2015 / разраб.: Н. В. Дудчик, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск : [б. и.], 2015. 14 с.
- 112. Методы оценки антимикробного эффекта плазменной среды на основе тест-моделей различного уровня организации (количественный метод оценки плазменного воздействия с использованием клеточных тест-моделей) № 017/06-05/0815 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 25.08.2015 / разраб.: Н. В. Дудчик, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск : [б. и.], 2015. 14 с.
- 113. Методы оценки антимикробного эффекта плазменной среды на основе тест-моделей различного уровня организации (количественный метод оценки плазменного воздействия с использованием популяционных тест-моделей) № 018/06-05/0815 : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 25.08.2015 / разраб.: Н В. Дудчик, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая. Минск : [б. и.], 2015. 14 с.
- 114. Методика выполнения измерений (МВИ) концентраций клеток штамма Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17, клеток и спор штамма Bacillus sp. BB58-3 продуцентов микробного препарата «Профибакт™-Фито» : МВИ.МН 5321-2015 : свидетельство об аттестации № 896/2015 от 31.08.2015 г. / разраб.: Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, О. Е. Нежвинская. Минск : Белорус. гос. ин-т метрологии, 2015. 23 с.

Патенты

- 115. Способ определения степени антимикробной активности стоматологического материала : пат. 10224 Респ. Беларусь : МПК С 12Q1/18 / С. М. Соколов, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20060072 ; заявл. 04.01.06 ; опубл. 30.10.07 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2008. № 1. С. 101.
- 116. Способ определения остаточного количества пенициллина в пищевом продукте, продовольственном сырье, корме или биологически активной добавке : пат. 10928 Респ. Беларусь : МПК С12Q 1/02 / С. М. Соколов, Н. В. Дудчик, Л. А Мельникова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20060682 ; заявл. 06.07.06 ; опубл. 28.02.08 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2008. № 6. C. 138.
- 117. Способ определения остаточного количества тетрациклина в пищевом продукте, продовольственном сырье, корме или биологически активной добавке : пат. 11774 Респ. Беларусь : МПК С12Q1/02 / С. М. Соколов, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 200600681 ; заявл. 06.07.06 ; опубл. 28.02.08 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2009. № 2. С. 87.
- 118. Способ определения остаточного количества стрептомицина в пищевом продукте, продовольственном сырье, корме или биологически активной добавке :

- пат. 11773 Респ. Беларусь : МПК C12Q1/02 / С. М. Соколов, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20060680 ; заявл. 06.07.06 ; опубл. 28.02.08 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2009. № 2. С. 87.
- 119. Способ определения минимальной и максимальной ДНК-повреждающей концентраций химического вещества или смеси химических веществ: пат. 12409 Респ. Беларусь: МПК С12Q1/02 / Н. В. Дудчик, С. М. Соколов, Л. А. Мельникова; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20071577; заявл. 19.12.07; опубл. 30.08.09 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2009. № 5. С. 90.
- 120. Способ оценки ДНК-повреждающего действия контаминанта окружающей среды : пат. 12527 Респ. Беларусь : МПК С12Q1/02 / С. М. Соколов, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. − № а 20071578 ; заявл. 19.12.07 ; опубл. 30.08.09 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2009. № 5. С. 90.
- 121. Способ оценки антигрибковой активности растительного экстракта: пат. 13119 Респ. Беларусь: МПК G 01N33/487 / Н. В. Дудчик, В. П. Филонов, Е. С. Колядич, Л. А. Мельникова; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20080729; заявл. 04.06.08; опубл. 28.02.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 2. С. 104.
- 122. Способ оценки антибактериальной активности растительного экстракта : пат. 13118 Респ. Беларусь : МПК С 01N33/487 / Н. В. Дудчик, В. П. Филонов, Е. С. Колядич, Л. А. Мельникова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20080728 ; заявл. 04.06.08 ; опубл. 28.02.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 2. С. 105.
- 123. Способ оценки интегральной токсичности твердого или жидкого объекта окружающей среды : пат. 13064 Респ. Беларусь : МПК С 12Q1/02 / С. М. Соколов, Н. В. Дудчик, Л. А. Мельникова, А. И. Котеленец ; заявитель Респ. научпракт. центр гигиены. № а 20070856 ; заявл. 10.07.07 ; опубл. 28.02.09 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. -2010. № 2. С. 104.
- 124. Способ оценки модулирующего действия образца поверхностных, подземных или сточных вод на рост популяции бактерий рода *Pseudomonas* : пат. 13667 Респ. Беларусь : МПК G 01N33/18 C12Q1/02 / Н. В. Дудчик, Т. С. Трешкова, В. П. Филонов, И. А. Застенская, И. И. Ильюкова, Е. В. Дроздова ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20090367 ; заявл. 13.03.09 ; опубл. 28.02.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 5. С. 128.
- 125. Способ оценки модулирующего действия образца поверхностных, подземных или сточных вод на рост популяции бактерий рода *Pseudomonas*: пат. 13668 Респ. Беларусь: МПК7 G 01N33/18 C 12Q1/02 / Н. В. Дудчик, Т. С. Трешкова, В. П. Филонов, И. А. Застенская, А. М. Войтович; заявитель Респ. науч.-практ.

- центр гигиены. № а 20090368 ; заявл. 13.03.09 ; опубл. 28.02.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 5. С. 128.
- 126. Способ определения показателя токсичности LD 50 химического вещества: пат. 14267 Респ. Беларусь: МПК C12Q1/02 / Н. В. Дудчик, С. М. Соколов, Л. А. Мельникова, А. И. Котеленец; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20070864; заявл. 10.07.07; опубл. 28.02.09 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 2. С. 130.
- 127. Способ определения стимулирующего или ингибирующего действия растительного экстракта на рост тест-штамма бактерий семейства *Enterococcaceae* : пат. 14974 Респ. Беларусь : МПК C12Q1/10 / Н. В. Дудчик, В. П. Филонов, Е. С. Колядич, Л. А. Мельникова, А. Н. Лилишенцева, Н. И. Иващенко ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20081447 ; заявл. 14.11.08 ; опубл. 30.06.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 3. С. 18.
- 128. Способ определения стимулирующего или ингибирующего действия водного растительного экстракта на рост тест-штамма микроорганизма дрожжевого или плесневого гриба: пат. 14977 Респ. Беларусь: МПК C12Q1/02 / Н. В. Дудчик, В. П. Филонов, Е. С. Колядич, Л. А. Мельникова, А. Н. Лилишенцева, Н. И. Иващенко; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20081448; заявл. 14.11.08; опубл. 30.06.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 3. С. 18.
- 129. Способ определения стимулирующего или ингибирующего действия растительного экстракта на рост тест-штамма бактерий семейства *Enterobacteriaceae* : пат. 15228 Респ. Беларусь : МПК С 12Q1/20 / Н. В. Дудчик, В. П. Филонов, Е. С. Колядич, Л. А. Мельникова, А. Н. Лилишенцева, Н. И. Иващенко ; заявитель Респ. научпракт. центр гигиены. № а 20081446 ; заявл. 14.11.08 ; опубл. 30.06.10 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 2. С. 130.
- 130. Способ оценки стойкости смазочно-охлаждающей жидкости к воздействию аэробных бактерий : пат. 17109 Респ. Беларусь : МПК С 12Q1/02 G 01N33/30 / В. В. Трейлиб, Н. В. Дудчик, Л. В. Половинкин ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. № а 20111169 ; заявл. 05.09.11 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2013. № 2. С. 109–110.
- 131. Способ оценки стойкости смазочно-охлаждающей жидкости к воздействию дрожжеподобных грибов : пат. 17110 Респ. Беларусь : МПК С 12Q1/02 G 01N33/30 / Н. В. Дудчик, В. В. Трейлиб, Л. В. Половинкин ; заявитель Респ. научлакт. центр гигиены. № а 20111170 ; заявл. 05.09.11 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2013. № 2. С. 110.
- 132. Способ количественного определения резистентности микрорганизмов к антимикробным препаратам : заявка на изобретение № а 20140624 ; заявл. 23.12.14 : МПК C12Q1/02 / О. Е. Нежвинская, Н. В. Дудчик, Е. В. Федоренко, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко.

РЭЗЮМЭ

ДУДЧЫК НАТАЛЛЯ УЛАДЗІМІРАЎНА ПРАКАРЫЯТЫЧНЫЯ ТЕСТ-МАДЭЛІ ДЛЯ АЦЭНКІ БІЯЛАГІЧНАГА ДЗЕЯННЯ І ГІГІЕНІЧНАЙ РЭГЛАМЕНТАЦЫІ ФАКТАРАЎ АСЯРОДДЗЯ ПРАЖЫВАННЯ

Ключавыя словы: біялагічнае дзеянне, фактары асяроддзя пражывання, гігіенічнае рэгламентаванне і нармаванне, пракарыятычныя тэст-мадэлі, біяіндыкатары, біямаркеры.

Мэта даследавання: навукова абгрунтаваць канцэпцыю выкарыстання і метадалогію фарміравання пракарыятычных тэст-мадэляў, распрацаваць методыкі ацэнкі характару і выяўленасці біялагічнага дзеяння фактараў асяроддзя пражывання хімічнай, фізічнай і біялагічнай прыроды, якія забяспечваюць іх гігіенічнае рэгламентаванне і нарміраванне.

Метады даследавання: культуральныя, імпедыметрычныя, біяхімічныя, электрафарэтычныя, марфалагічныя, тынктарыяльныя, мікрабіялагічныя метады, раставыя, экатаксікалагічныя, генатаксічныя тэсты.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: ажыццёўлена канцэптуальнае развіццё біялагічнага нарміравання і дадзена навуковае абгрунтаванне метадалогіі выкарыстання пракарыятычных тэст-мадэляў для ацэнкі біялагічнага ўздеяння фактараў асяроддзя пражывання, прапанавана класіфікацыя тэст-мадэляў. Абгрунтаваны комплекс біяіндыкатараў і біямаркераў, распрацаваны рэлевантныя тэхналогіі і методыкі, якія валодаюць дастатковай адчувальнасцю, валіднасцю і эканамічнасцю, з мэтай гігіенічнай рэгламентацыі фактараў асяроддзя пражывання. Устаноўлены заканамернасці біялагічнага дзеяння фактараў, дадзена колькасная адзнака інтэгральнай таксічнасці хімічных кантамінантаў, антымікробных уласцівасцяў стаматалагічных, палімерных будаўнічых матэрыялаў, раслінных экстрактаў і кампазіцый, нанструктураваных матэрыялаў і плазменных асяроддзяў, ступені біястойкасці змазачна-ахаладжальных техналагічных складаў, генатаксичнага і антымутагеннага патэнцыялу прэпаратаў і кампазіцый, рэшткавых колькасцяў антыбіётыкаў і сульфаніламідных прэпаратаў у харчовых прадуктах, праведзена гігіенічнае нарміраванне новых мікробных прэпаратаў, змазачна-ахаладжальных техналагічных саставаў і будаўнічых матэрыялаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацоўка і эксперыментальнае выкакарыстанне тэст-мадэляў і экспрэс-методык, адэкватных для аб'ектыўнай ацэнкі біялагічнага дзеяння хімічных, фізічных і біялагічных фактараў асяроддзя пражывання.

Вобласць выкарыстання: ацэнка і гігіенічная рэгламентацыя фактараў асяроддзя пражывання, дзяржаўны санітарны нагляд, навучальны працэс устаноў адукацыі гігіеничнага і экалагічнага профілю.

РЕЗЮМЕ

ДУДЧИК НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ПРОКАРИОТИЧЕСКИЕ ТЕСТ-МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Ключевые слова: биологическое действие, факторы среды обитания, гигиеническое регламентирование и нормирование, прокариотические тест-модели, бионидикаторы, биомаркеры.

Цель работы: научно обосновать концепцию использования и методологию формирования прокариотических тест-моделей, разработать методики оценки характера и выраженности биологического действия факторов среды обитания химической, физической и биологической природы, обеспечивающие их гигиеническое регламентирование и нормирование.

Методы исследования: культуральные, импедиметрические, биохимические, электрофоретические, морфологические, тинкториальные, микробиологические методы, ростовые, экотоксикологические, генотоксические тесты.

Полученные результаты и их новизна: осуществлено концептуальное развитие биологического моделирования и дано научное обоснование методологии использования прокариотических тест-моделей для оценки биологического действия факторов среды обитания, предложена классификация тест-моделей. Обоснован комплекс биоиндикаторов и биомаркеров, разработаны релевантные технологии и методики с достаточной чувствительностью, валидностью и экономичностью, с целью гигиенической регламентации факторов среды обитания. Установлены закономерности дозозависимого биологического действия факторов среды обитания дана количественная оценка интегральной токсичности химических контаминантов, антимикробных свойств стоматологических, полимерных строительных материалов, растительных экстрактов и композиций, наноструктурированных материалов и плазменных сред, степени биостойкости смазочно-охлаждающих технологических составов, генотоксического и антимутагенного потенциала препаратов и композиций, остаточных количеств антибиотиков и сульфаниламидных препаратов в пищевых продуктах, проведено гигиеническое нормирование новых микробных препаратов, смазочно-охлаждающих технологических составов и строительных материалов.

Рекомендации по использованию: разработка и экспериментальное использование тест-моделей и экспресс-методик, адекватных для объективной оценки биологического действия химических, физических и биологических факторов среды обитания.

Область применения: оценка и гигиеническая регламентация факторов среды обитания, государственный санитарный надзор, учебный процесс учреждений образования гигиенического и экологического профиля.

SUMMARY

Dudchik Natalia

PROKARYOTIC TEST MODELS FOR EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND HYGIENE REGLAMENTATION OF ENVIRONMENTAL FACTORS

Keywords: biological effects, environmental factors, hygienic regulation and rationale, prokaryotic test-models, bioindicators, biomarkers.

The aim of research: to give science-based concept of using and methodology of prokaryotic test-models formation, to develop techniques for assessing the nature and severity of the biological effects of the chemical, physical and biological environmental factors that provide their hygienic reglamentation and rationale.

Methods of research: cultural, impedimetric, biochemical, electrophoretic, morphological, tinctorial, microbiological methods, growth, ecotoxicological, gentotoxicity tests.

The obtained results and their novelty: accomplished conceptual development and scientific substantiation of the methodology of using prokaryotic test-models to assess the biological effect of the environmental factors, classification of test models have been given. Complex biological indicators and biomarkers have been substantiated, relevant technologies and methods, which have sufficient sensitivity, precision, validity and efficiency for hygienic regulation and rationing of the environmental factors, have been developed. The dose-response biological effects of environmental factors have been determined, quantitative estimation of integral toxicity of chemical contaminants, antimicrobial properties of dental, plastic building materials, plant extracts and formulations, nanoctructural materials and plasma environments, the degree of biological stability of metalworking fluids, genotoxic potential of preparations and compositions, residual amounts of antibiotics in food samples, hygienic regulation of new microbial preperetions, metalworking fluids and plastic building materials have been conducted.

Recommendations for use: development and experimental use of test-models and rapid methods that are adequate for the objective evaluation of the biological effects of chemical, physical and biological environmental factors.

Field of application: Evaluation and hygienic regulation of environmental factors, the state sanitary inspection, learning process in medical and ecological universities.

Подписано в печать 28.03.2016 Формат $60x84_{1/16}$ Бумага офсетная Гарнитура Roman Печать цифровая Усл.печ.л. 3,5 Уч.изд.л. 3,8 Тираж 60 экз. 3аказ № 2161 ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2 Тел. 284 18 66, 8 029 684 18 66

E-mail: pravo642@gmail.com Отпечатано на издательской системе KONICA MINOLTA в ИООО «Право и экономика» Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г. в качестве издателя печатных изданий за № 1/185