ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Выпуск 33

Минск
Издательский центр БГУ
2023

УДК 613/614(082)
ББК 51.2я43
З-46

Рекомендовано
Ученым советом республиканского унитарного предприятия
«Научно-практический центр гигиены»
(протокол № 9 от 4 декабря 2023 г.)

Главный редактор – кандидат медицинских наук, доцент С. И. Сычик;
заместитель главного редактора – доктор медицинских наук, профессор В. В. Шевляков;
ответственный редактор – кандидат медицинских наук С. Л. Итпаева-Людчик;
редактор – кандидат биологических наук Н. А. Ивко;
технические редакторы – Н. А. Ивко, Т. И. Вершило

Редакционная коллегия:
С. И. Сычик, к.м.н., доцент; В. В. Шевляков, д.м.н., профессор;
С. Л. Итпаева-Людчик, к.м.н.; Н. А. Ивко, к.б.н.; Е. Л. Гасич, д.б.н., доцент;
Е. О. Гузик, д.м.н., профессор; Н. В. Дудчик, д.б.н., профессор; А. Н. Стожаров, д.б.н., профессор;
В. А. Филонюк, д.м.н., профессор; Р. В. Богданов, к.м.н.; А. М. Бондарук, к.м.н.;
В. М. Василькевич, к.м.н.; В. А. Грынчак, к.м.н.; Е. В. Дроздова, к.м.н., доцент;
В. А. Зайцев, к.м.н., доцент; А. В. Зеленко, к.м.н.; О. М. Жукова, к.техн.н.; И. И. Ильюкова, к.м.н.;
А. А. Кузовкова, к.б.н.; Е. В. Николаенко, к.м.н.; С. Ю. Петрова, к.м.н.; Е. И. Полянских, к.х.н.;
Т. Н. Пронина, к.м.н.; Н. Н. Табелева, к.м.н.; Е. В. Федоренко, к.м.н., доцент;
Н. В. Цемборевич, к.м.н.; В. Г. Цыганков, к.м.н., доцент

Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол. : С. И. Сычик (гл. ред.)
З-46 [и др.]. — Минск : Изд. центр БГУ, 2023. — 272 с.

Сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда» включает результаты научных исследований сотрудников республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», аспирантов, соискателей, докторантов, профессорско-преподавательского состава учреждений образования медицинского и биологического профиля, учреждений последипломного образования Республики Беларусь, Российской Федерации, Японии.

В сборнике освещены актуальные проблемы современной гигиены, токсикологии и профилактической медицины по гигиенической оценке воздействия факторов среды обитания различной природы на здоровье населения, применению методологии анализа рисков здоровью, гигиеническим аспектам здоровьесбережения учащихся, условиям труда и состоянию здоровья работающих, токсикологической оценке химических веществ и их смесей, фармацевтических субстанций, гигиенической оценке биоразлагаемых полимеров, контактирующих с пищевой продукцией, профилированию пищевых продуктов, радиационной безопасности.

Издание рассчитано на врачей-гигиенистов, врачей-токсикологов, врачей-профпатологов, научных сотрудников учреждений медико-биологического профиля, профессорско-преподавательского состава, аспирантов, докторантов, студентов высших учебных заведений и учреждений последипломного образования взрослых и других специалистов.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинским и биологическим наукам.

Сборник включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ).

УДК 613/614(082)
ББК 51.2я43

© Оформление. РУП «Издательский центр БГУ», 2023

Раздел 1

ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

УДК 613.644:614.7

Баслык А. Ю., Соловьева И. В., Арбузов И. В., Кравцов А. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ УРОВНЕЙ ШУМА, СОЗДАВАЕМОГО ПРИ ДВИЖЕНИИ ТРАНСПОРТА ПО ВТОРОЙ КОЛЬЦЕВОЙ АВТОМОБИЛЬНОЙ ДОРОГЕ ВОКРУГ Г. МИНСКА

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

Аннотация. Проведены исследования шумовых характеристик автотранспортного потока и уровней шума, создаваемых при движении транспорта по второй кольцевой автомобильной дороге вокруг г. Минска на расстоянии 7,5 м от оси, ближней к точке измерения полосы исследуемой автодороги (базовая точка измерений), а также на удалении 50 и 100 м от источника шума. Эквивалентные уровни звука в базовых точках составили (75,5 ± 2,1) дБА, на расстоянии 50 м от базовой точки — (60,2 ± 4,9) дБА, на расстоянии 100 м от базовой точки — (54,7 ± 5,0) дБА; максимальные уровни звука — (89,3 ± 2,9) дБА, (70,1 ± 2,7) дБА, (63,7 ± 3,0) дБА соответственно. Наиболее выраженное снижение уровней звукового давления в зависимости от расстояния до автомагистрали определено в октавных полосах со среднегеометрическими частотами от 500 до 2 000 Гц. Установлено, что в периоды выполнения исследований средняя интенсивность движения составила 376 автомобилей в час, в транспортном потоке преобладали легковые автомобили с долей 70,0 % от общего количества автотранспортных средств, грузовые автомобили и автобусы — 29,2 %.

Ключевые слова: шум, уровень звука, звуковое давление, автомобиль, транспорт, магистраль, дорога.

Введение. Шумовое загрязнение является одним из основных неблагоприятных техногенных факторов окружающей среды [1, 2]. Доля городского населения, подвергающегося воздействию сверхнормативных уровней шума или проживающего в условиях акустического дискомфорта, например, в Швеции составляет 38 %, в Великобритании — 40 %, в США — 35 % [1]. Результаты исследований показывают, что в странах Европейского Союза (далее — ЕС) около 40 % населения в дневное время испытывает воздействие транспортного шума с уровнем звука, превышающим 55 дБА, и около 20 % — с уровнем, превышающим 65 дБА. При этом более 125 миллионов жителей ЕС могут фактически подвергаться воздействию шума дорожного движения с суточными уровнями (*Lden*, день-вечер-ночь) выше 55 дБА, в том числе более 37 миллионов подвержены воздействию шума с суточным уровнем выше 65 дБА [3, 4]. При этом автомобильный и железнодорожный транспорт является одним из основных источников шума на территории жилой застройки.

Научные публикации указывают на установленную связь между уровнем звука транспортного шума и долей населения, подвергающееся негативному воздействию данного вида шума в течение суток [5, 6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (далее — ВОЗ), при оценке суммарного «бремени болезни» по показателю DALY (сокр. от англ. Disability-Adjusted Life Year — год жизни, скорректированный по нетрудоспособности) за период 2011–2017 гг. ежегодно в западноевропейских странах, включая государства — члены ЕС, шумовое загрязнение окружающей среды, создаваемое транспортом, приводит к потере около одного миллиона лет здоровой жизни [1, 7, 8]. При этом отмечается, что из-за отсутствия необходимых данных о шумовом воздействии в центральной и восточной частях Европейского региона ВОЗ невозможно оценить бремя болезней во всей Европе в целом [1].

Для предотвращения негативного воздействия шума на здоровье законодательством Республики Беларусь в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения регла-

ментируются безопасные и безвредные уровни акустического воздействия на здоровье человека в условиях проживания. Основополагающим техническим нормативным правовым актом, устанавливающим допустимые для человека уровни шума на территории жилой застройки, является гигиенический норматив «Показатели безопасности и безвредности шумового воздействия на человека», утвержденный постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 25.01.2021 № 37 [9]. Определение соответствия автотранспортного шума допустимым уровням на территории жилой застройки позволяет осуществлять текущий контроль и регулирование акустической ситуации со стороны органов государственного управления, одновременно с этим мониторинг шума представляет собой систему сбора и анализа данных о шумовой обстановке в населенном пункте в многолетней динамике, что необходимо учитывать при проектировании объектов различного функционального назначения и планировке населенных мест.

Таким образом, изучение акустической обстановки на границах населенных пунктов, находящихся в зоне шумового воздействия крупных автомобильных магистралей, является одним из важнейших элементов гигиенической оценки автотранспортного шума, а последующий анализ накопленных данных представляет научный интерес и крайне необходим при принятии решений об обоснованности разрабатываемых архитектурно-планировочных, строительно-конструктивных, организационно-административных и других мероприятий, направленных на снижение шумовой нагрузки на население, и в целом для реализации стратегического и системного подхода к управлению акустической обстановкой в населенных пунктах [10].

Цель работы — исследование акустической обстановки в населенных местах и на территориях, потенциально перспективных для расширения границ населенных пунктов, прилегающих ко второй кольцевой автомобильной дороге вокруг г. Минска (далее — МКАД-2).

Материалы и методы. Исследования автотранспортного шума на границах населенных пунктов проведены с учетом требований ГОСТ 20444-2014 «Шум. Транспортные потоки. Методы определения шумовой характеристики» (далее — ГОСТ 20444-2014) и ГОСТ 23337-2014 «Шум. Методы измерения шума на селитебной территории и в помещениях жилых и общественных зданий» (далее — ГОСТ 23337-2014) в редакциях, действующих в Республике Беларусь до 01.09.2023. В рамках исследования выполнялись измерения эквивалентных и максимальных уровней звука в дБА, а также эквивалентных уровней звукового давления, дБ, в октавных полосах со среднегеометрическими частотами в диапазоне от 31,5 до 8000 Гц по ГОСТ 12090-80 «Частоты для акустических измерений. Предпочтительные ряды». Одновременно с измерением указанных шумовых характеристик автотранспортного шума фиксировались продолжительность каждого временного интервала измерения и длительность временного интервала наблюдения, определялась интенсивность (число транспортных средств, проходящих через поперечное сечение дороги в обоих направлениях в единицу времени), состав транспортного потока и скорость его движения. Состав транспортного потока определялся по количеству следующих групп транспорта: легковые автомобили; грузовые автомобили, автомобили-тягачи и автопоезда; автобусы; мотосредства (мотоциклы, мотороллеры, мопеды, мотовелосипеды и т. п.) и другие автотранспортные средства (далее — АТС), не вошедшие в вышеуказанные группы (например, тракторы, самоходные сельскохозяйственные машины, комбайны, скреперы и т. п.). Состав транспортного потока за отдельные временные интервалы измерения определялся путем непосредственного подсчета с помощью специальных клавишных счетчиков.

При измерениях применялись интегрирующие шумомеры-анализаторы спектров 1-го класса по ГОСТ 17187-2010 (IEC 61672-1:2002) «Шумомеры. Часть 1. Технические требования», в составе которых применялись соответствующие акустические калибраторы; оборудование для контроля параметров воздушной среды (атмосферного давления, относительной влажности воздуха, температуры воздуха, скорости ветра); электронные секундомеры; средства измерений линейных расстояний (лазерный дальномер и рулетки). До и после каждого измерения шумовых характеристик транспортных потоков проводилась проверка калибровки средств измерения [11]. При подаче калибровочного сигнала показания фильтра шумомера, соответствующего частоте калибровки, до и после измерения шума во всех случаях совпадали с калибровочным уровнем в пределах $\pm 0{,}3$ дБ [11].

При проведении измерений шумовых характеристик автотранспортного потока измерительный микрофон располагался на расстоянии ($7{,}5 \pm 0{,}2$) м от оси, ближней к точке измерения полосы или пути движения АТС (базовая точка № 1). Базовая точка позволяет определить шумовые характери-

стики автотранспортного потока непосредственно у генерирующего их источника. С целью последующего изучения специфики распространения шума транспортных потоков на разном удалении и при разных особенностях местности дополнительно были установлены 2 точки измерений автотранспортного шума на расстоянии 50 м (точка № 2) и 100 м (точка № 3) от базовой точки. Измерения уровней шума автотранспортного потока в вышеуказанных трех точках проводились одновременно.

Критериями для определения временного интервала измерения (промежутка времени, в течение которого проводилось единичное (однократное) измерение уровней шума транспортного потока) являлись проезд не менее 30 легковых автомобилей и не менее 30 грузовых автомобилей, а также стабилизация показаний шумомера в пределах выбранной точности измерений, равной не более ±0,5 дБА, при этом продолжительность измерения была не менее 5 мин.

Временной интервал наблюдения состоял из серии измерений шума транспортного потока, включающей в себя 4 следующих друг за другом однократных измерения. Временной интервал измерения зависел от интенсивности и состава транспортного потока. Средняя продолжительность единичного измерения уровней шума транспортного потока составила 18 минут.

Для оценки результатов измерений эквивалентных уровней звука и звукового давления автотранспортного шума рассчитывалась расширенная неопределенность измерений (U) как величина, определяющая границы интервала вокруг математического ожидания, в пределах которого находится с заданной вероятностью большая часть значений измеряемых эквивалентных уровней звука и звукового давления. Для максимальных уровней звука расширенная неопределенность согласно ГОСТ 20444-2014 и ГОСТ 23337-2014 не рассчитывалась. При проведении расчетов расширенной неопределенности значение коэффициента охвата (k) принято равным 2 при уровне доверия $N = 95\,\%$ (доверительной вероятности (вероятности охвата) $P = 0{,}95$ в трактовке ГОСТ 34100.1-2017/ ISO/IEC Guide 98-1:2009 «Неопределенность измерения. Часть 1. Введение в руководства по выражению неопределенности измерения»). Согласно ГОСТ 20444-2014 и ГОСТ 23337-2014, результаты измерений эквивалентных уровней и звукового давления приведены с учетом прибавления верхней границы одностороннего интервала охвата, равной расширенной неопределенности измерений.

Полученные в ходе исследований данные обрабатывались общепринятыми методами статистики пакета прикладной компьютерной программы Statistica 13 (лицензия № AXA811I525627 ARCN2ACD-M). Результаты определения уровней звука и звукового давления представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD) при 95%-м доверительном интервале. Расчеты статистической значимости критериев проверки нулевой гипотезы на соответствие фактического распределения измеренных значений нормальному показали, что уровень статистической значимости (p) для критериев Колмогорова — Смирнова, Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро — Уилка составил менее 0,05, что свидетельствует о распределении изучаемой выборки, отличающемся от нормального, поэтому при оценке различий между группами сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят критерий доверительной вероятности $p < 0{,}05$ [12].

Результаты и их обсуждение. В рамках исследований в 2022–2023 гг. проведены измерения шумовых характеристик автотранспортного потока в 12 базовых точках, равномерно расположенных на всем протяжении МКАД-2. На участках МКАД-2 в районе базовых точек измерения максимальная скорость движения АТС, установленная соответствующими дорожными знаками, составила 120 км/ч для легковых автомобилей и мотоциклов и 100 км/ч для грузовых и автобусов. При этом средняя скорость движения транспортного потока принята равной среднему значению данных ограничений (110 км/ч). Дорожное полотно в районе 66,7 % точек проведения измерений имело цементобетонное покрытие.

Изучение состава автотранспортного трафика показало, что на МКАД-2 легковые автомобили являются преобладающим видом АТС в потоке, составляющем 70,0 % от общего количества АТС, грузовые автомобили и автобусы — 29,2 %, мото- и другая автотехника — 0,8 %.

Результаты измерений уровней звука и звукового давления, создаваемых автотранспортным потоком при движении по МКАД-2, в базовых точках измерения (точки № 1), а также на расстоянии 50 м (точки № 2) и 100 м (точки № 3) от базовых точек представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты измерений автотранспортного шума от МКАД-2

№ точки измерений	Эквивалентные уровни звукового давления, дБ, в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц (M ± SD)									Эквивалентные уровни звука, дБА (M ± SD)	Максимальные уровни звука, дБAF (M ± SD)	Максимальные уровни звука, дБAS (M ± SD)
	31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000			
1	71,7 ± 5,1	73,9 ± 1,9	70,6 ± 1,6	69,6 ± 2,7	71,2 ± 2,5	72,5 ± 2,2	69,0 ± 2,0	60,8 ± 2,4	53,4 ± 2,7	75,5 ± 2,1	92,5 ± 3,3	89,3 ± 2,9
2	69,9 ± 6,0	70,2 ± 6,3	64,3 ± 6,9	56,4 ± 6,8	55,1 ± 6,2	56,4 ± 4,5	52,9 ± 5,1	45,6 ± 5,9	37,9 ± 5,5	60,2 ± 4,9	71,9 ± 2,9	70,1 ± 2,7
3	64,8 ± 6,0	65,6 ± 5,8	56,5 ± 6,5	46,9 ± 7,3	48,1 ± 6,3	50,6 ± 6,4	48,0 ± 5,4	39,9 ± 5,7	34,4 ± 8,4	54,7 ± 5,0	65,8 ± 3,3	63,7 ± 3,0

Расширенная неопределенность измерений эквивалентных уровней звука составила от 1,4 до 2,0 дБА, эквивалентных уровней звукового давления — от 1,3 до 3,8 дБ. Результаты исследования показали, что эквивалентные уровни звукового давления в октавных полосах со среднегеометрическими частотами от 63 до 8000 Гц в точке № 2 статистически значимо, на 3,7–16,1 дБ, ниже, чем в базовой точке. Эквивалентные уровни звукового давления в точке № 3 в сравнении с базовой точкой статистически значимо ниже, на 6,9–23,1 дБ, во всех оцениваемых октавных полосах частот. При этом наибольшая разница эквивалентных уровней звукового давления между точками № 1 и № 2 составила 16,1 дБ в октавных полосах среднегеометрических частот 500, 1000 и 2000 Гц, тогда как наибольшая разница уровней между точками № 1 и № 3 отмечена на среднегеометрических частотах 250, 500, 1000 Гц и составила 22,0–23,1 дБ. Эквивалентные уровни звука в точках № 2 и № 3 достоверно ниже, чем в базовой точке на 15,3 и 20,7 дБА, максимальные уровни — на 19,2 и 25,5 дБAS соответственно.

Оценка полученных результатов в точках № 2 и № 3 на соответствие допустимым уровням наиболее распространенной и значимой с точки зрения воздействия шума на население из нормируемых категорией территорий жилой застройки (территорий, непосредственно прилегающих к жилым домам, зданиям поликлиник, учреждений образования и т. п.) показывает, что на расстоянии 50 м от базовой точки эквивалентные уровни звука превышают допустимые значения на 5 дБА, эквивалентные уровни звукового давления — на 1–6 дБ, при этом наибольшие значения превышений отмечаются на среднегеометрических частотах 1000 и 2000 Гц. В этих же октавных полосах частот установлены превышения допустимых уровней (на 1 дБ) в точке № 3, расположенной на расстоянии 100 м от базовой точки. При этом важно отметить, что превышений эквивалентных уровней звука в точке № 3 не отмечено. По результатам исследований в точках № 2 и № 3 превышений максимальных уровней звука (измеренных на временной характеристике «медленно»), создаваемых при движении АТС по МКАД-2, не установлено.

Результаты изучения интенсивности движения АТС через створ исследованных базовых точек показали, что в периоды проведения исследований медианная интенсивность движения составляет 376 (288–513) автомобилей в час. С учетом полученных результатов изучения интенсивности движения МКАД-2 может быть квалифицирована как республиканская автомобильная дорога категории II.

С целью изучения влияния интенсивности транспортного потока на уровни автотранспортного шума все результаты были разделены на две группы исследований в базовых точках, в которых фиксировалась интенсивность до 400 (медианное значение 289) и свыше 400 (медианное значение 609) АТС в час. Результаты исследований в указанных группах представлены в таблице 2.

Анализ результатов исследования, представленных в таблице 2, не выявил статистически значимых различий эквивалентных и максимальных уровней звука, а также эквивалентных уровней звукового давления в октавных полосах частот между группами сравнения в зависимости от установленной в рамках проведенных исследований интенсивности движения АТС по МКАД-2.

Заключение. Оценка полученных результатов показывает, что, несмотря на то что в спектральном диапазоне частот от 355 до 2800 Гц отмечается наибольшее снижение эквивалентных уровней звукового давления, создаваемых при движении АТС по МКАД-2, в зависимости от расстояния

Таблица 2 — Результаты измерений автотранспортного шума в зависимости от интенсивности движения АТС

№ точки измерений	Интенсивность транспортного потока, АТС/ч	Эквивалентные уровни звукового давления, дБ, в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц (M±SD)									Эквивалентные уровни звука, дБА (M ± SD)	Максимальные уровни звука, дБAS (M ± SD)
		31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000		
1	до 400	70,6 ± 3,6	73,2 ± 1,0	71,0 ± 2,4	69,8 ± 3,4	71,6 ± 3,5	72,4 ± 1,4	69,5 ± 2,5	62,3 ± 4,9	55,3 ± 5,9	75,8 ± 2,4	89,4 ± 3,0
	свыше 400	73,3 ± 6,8	74,9 ± 2,4	71,0 ± 2,0	70,9 ± 2,9	72,1 ± 3,2	73,4 ± 3,1	69,5 ± 2,8	61,1 ± 3,1	53,5 ± 3,7	76,2 ± 3,0	89,0 ± 3,1
2	до 400	69,1 ± 6,0	72,1 ± 5,2	65,5 ± 6,9	58,5 ± 4,7	56,5 ± 7,5	55,8 ± 5,4	52,2 ± 4,7	46,1 ± 6,4	41,4 ± 8,0	61,0 ± 4,3	69,9 ± 3,0
	свыше 400	71,1 ± 6,8	72,1 ± 2,8	65,0 ± 3,5	57,0 ± 3,8	58,6 ± 7,1	59,9 ± 5,2	55,7 ± 6,1	47,5 ± 4,7	38,8 ± 7,2	62,9 ± 5,6	70,3 ± 2,6
3	до 400	64,9 ± 4,7	66,7 ± 6,2	57,7 ± 8,3	48,0 ± 9,5	46,3 ± 7,1	48,5 ± 7,1	47,0 ± 6,2	38,7 ± 6,6	34,2 ± 8,5	53,6 ± 5,8	63,0 ± 3,3
	свыше 400	64,7 ± 8,5	64,8 ± 7,1	59,3 ± 5,9	53,2 ± 6,0	52,1 ± 2,3	54,7 ± 5,4	49,6 ± 4,2	41,6 ± 4,3	34,7 ± 9,6	57,5 ± 4,1	64,8 ± 2,5

(от 16 дБ на расстоянии 50 м до 22–23 дБ на расстоянии 100 м), именно в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 1000 и 2000 Гц отмечаются наибольшие уровни звукового давления относительно нормируемых допустимых уровней, что следует учитывать при гигиенической оценке автотранспортного шума от МКАД-2.

В рамках проведенных исследований не выявлено достоверных различий значений эквивалентных уровней звукового давления в октавных полосах частот, а также эквивалентных и максимальных уровней звука автотранспортного шума, создаваемого при движении АТС по МКАД-2, в зависимости от интенсивности автотранспортного потока, определенной при проведении исследований, что, вероятно, обусловлено малыми различиями значений интенсивности движения автотранспортных средств между сформированными группами сравнения. Тем не менее полученные результаты представляют интерес для дальнейших исследований влияния интенсивности движения АТС на уровни автотранспортного шума.

Сравнение уровней звука автотранспортного шума от МКАД-2 с допустимыми уровнями, установленными для территорий, непосредственно прилегающих к жилым домам, зданиям поликлиник, учреждений образования, показывает, что на расстоянии 50 м от автомагистрали эквивалентные уровни звука превышают указанные допустимые значения на 5 дБА, на расстоянии 100 м превышений в рамках проведенного исследования не выявлено. Превышений максимальных уровней звука автотранспортного шума от МКАД-2 как на расстоянии 50 м от базовой точки, так и на расстоянии 100 м не отмечено.

Строительными нормами СН 3.03.04-2019 «Автомобильные дороги» установлено, что расстояние от оси проектируемой дороги до границы жилой застройки с учетом генерального плана должно составлять от 120 до 300 м в зависимости от категории дороги [13]. Таким образом, соблюдение указанных нормативных расстояний с учетом скоростного режима, интенсивности и состава автотранспортного потока, аналогичных определенным в рамках проведенных исследований, может обеспечить соблюдение гигиенических показателей на территориях, непосредственно прилегающих к жилым домам, зданиям поликлиник, учреждений образования. Однако при оценке акустического воздействия автотранспортного шума на прилегающей к МКАД-2 территории населенных пунктов необходимо учитывать, что для ряда территорий жилой застройки установлены более строгие допустимые уровни шума, чем для территорий, непосредственно прилегающих к жилым домам, зданиям поликлиник, учреждений образования (например, площадки отдыха и детские игровые

площадки; территории, непосредственно прилегающие к зданиям больничных организаций, санаториев и диспансеров с круглосуточным пребыванием больных, и площадки отдыха на территории данных организаций).

Кроме того, при изучении границ населенных пунктов, находящихся в зоне потенциального акустического воздействия МКАД-2, определено, что расстояние от границ порядка десятка населенных пунктов до МКАД-2 менее 50 м, что необходимо учитывать при их перспективной планировке, зонировании территорий, а в случаях несоответствия уровней автотранспортного шума гигиеническим нормативам [9] предусматривать архитектурно-планировочные, строительно-конструктивные, организационно-административные и другие мероприятия, направленные на его снижение [13].

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер).Исследования проведены в рамках НИР «Разработать метод гигиенической оценки транспортного шума на границах населенных пунктов при эксплуатации железнодорожных путей и автомобильных дорог общего пользования» задания 01.15. подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20220338).

Литература

1. Environmental noise guidelines for the European Region / World Health Organization Regional Office for Europe. — Copenhagen, 2018. — 181 p.

2. Европейское руководство по контролю ночного шума [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. — Режим доступа: https://iris.who.int/handle/10665/326374. — Дата доступа: 20.03.2023.

3. *Morillas, J. M. B.* A review of the measurement procedure of the ISO 1996 standard. Relationship with the European Noise Directive / J. M. B. Morillas, D. M. González, G. R. Gozalo // Sci. Total Environ. — 2016. — Vol. 565. — P. 595–606.

4. Noise in Europe 2014: EEA Report / European Environment Agency. — Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014. — 62 p.

5. *Miedema, H. M.* Exposure-response relationships for transportation noise / H. M. Miedema, H. Vos // J. Acoust. Soc. Am. — 1998. — Vol. 104, iss. 6. — P. 3432–3445.

6. Road traffic noise: annoyance, sleep disturbance, and public health implications / M. Kim [et al.] // Am. J. Prev. Med. — 2012. — Vol. 43, iss. 4. — P. 353–360.

7. Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe / WHO. — Copenhagen : Regional Office for Europe, 2011. — 128 p.

8. Uptake and impact of the WHO Environmental noise guidelines for the European Region / World Health Organization. — Geneva, 2023. — 12 p.

9. Показатели безопасности и безвредности шумового воздействия на человека [Электронный ресурс]: гигиен. норматив : утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении гигиенических нормативов» от 25.01.2021 № 37. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1. — Дата доступа: 28.09.2023.

10. *Дроздова, Е. В.* Медико-экологические риски в контексте устойчивого развития / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2019. — Вып. 29. — С. 168–177.

11. МИ ПКФ-12-006 Однократные прямые измерения уровней звука, звукового давления и вибрации приборами серий ОКТАВА и ЭКОФИЗИКА [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.octava.info/files/octava/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/%D0%9C%D0%98%20%D0%9F%D0%9A%D0%A4-12-006.pdf. — Дата доступа: 03.01.2023.

12. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М. : Медиасфера, 2002. — 312 с.

13. Автомобильные дороги [Электронный ресурс]: строительные нормы СН 3.03.04-2019. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1. — Дата доступа: 28.09.2023.

Baslyk A. Y., Solovjewa I. V., Arbuzov I. V., Krautsou A. V.

RESULTS OF THE STUDIES OF NOISE LEVELS GENERATED WHEN DRIVING AUTOMOBILE TRANSPORT AT THE MINSK SECOND RING-ROAD

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Studies of noise characteristics and sound levels of the road traffic along the second ring road around the city of Minsk at a distance of 7.5 m from the axis of the strip of the road under study closest to the measurement point (base measurement point), as well as at a distance of 50 m and 100 m from the noise source have been carried out. Equivalent sound levels at the base points were (75.5 ± 2.1) dBA, at a distance of 50 m from the base point — (60.2 ± 4.9) dBA, at a distance of 100 m from the base point — (54.7 ± 5.0) dBA; maximum sound levels — (89.3 ± 2.9) dBA, (70.1 ± 2.7) dBA, (63.7 ± 3.0) dBA, respectively. The most pronounced decrease in sound pressure levels depending on the distance to the highway was determined in octave bands with geometric mean frequencies from 500 to 2 000 Hz. It was found that during the periods of measuring, the average traffic intensity was 376 vehicles per hour, the road traffic was dominated by cars with a share of 70.0 % of the total number of vehicles, trucks and buses — 29.2 %.

Keywords: noise, sound level, sound pressure, vehicle, transport, highway, road.

References

1. WHO. Environmental noise guidelines for the European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. 181 p.

2. World Health Organization (2014). Night noise guidelines for Europe. Available at: https://iris.who.int/handle/10665/326374 (accessed 20 March 2023).

3. *Morillas J.M.B., González D. M., Gozalo G. R.* A review of the measurement procedure of the ISO 1996 standard. Relationship with the European Noise Directive. *Sci. Total Environ*. 2016; 565: 595–606.

4. European Environment Agency. Noise in Europe 2014: EEA Report. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2014. 62 p.

5. *Miedema H.M., Vos H.* Exposure-response relationships for transportation noise. *J. Acoust. Soc. Am*. 1998; 104(6): 3432–45.

6. *Kim M., Chang S. I., Seong J. C.* [et al.] Road traffic noise: annoyance, sleep disturbance, and public health implications. *Am J Prev Med*. 2012; 43(4): 353–60.

7. WHO. Burden of disease from environmental noise. Quantification of healthy life years lost in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2011. 128 p.

8. WHO. Uptake and impact of the WHO Environmental noise guidelines for the European Region. Geneva: World Health Organization; 2023. 12 p.

9. Indicators of safety and harmlessness of noise exposure to humans: hygienic standard: approved by the Decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus «On the approval of hygiene standards» dated January 25, 2021 No 37. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0= C22100037&p1=1 (accessed 28 September 2023). (in Russian).

10. *Drazdova A. V.* Medical-ecological risks in the context of sustainable development. In: Sychik S. I., chief ed.; Kosyachenko G. E., dep. chief. ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 29. Minsk; 2019: 168–77. (in Russian).

11. MI PKF-12-006 Single direct measurements of sound levels, sound pressure and vibration using devices of the OCTAVA and ECOPHYSIKA series. Available at: https://www.octava.info/files/octava/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/%D0%9C%D0%98%20%D0%9F%D0%9A%D0%A4-12-006.pdf (accessed 03 January 2023). (in Russian).

12. *Rebrova O. Y.* Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow: Mediasfera; 2002. 312 p. (in Russian).

13. Construction norms 3.03.04-2019. Roads. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1 (accessed 28 September 2023).

e-mail для переписки: *phisical.factors@rspch.by*

Поступила 02.11.2023

УДК 613.31:543.39 | -074

Дроздова Е. В.

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СОСТАВУ В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР: МЕТОДОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ, ПРИМЕНЕНИЕ

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

Аннотация. Обоснованы методические подходы к интегральной оценке питьевой воды по химическому составу на основе критериев риска здоровью с учетом условий Республики Беларусь. По результатам апробации методики в различных масштабах (различные этапы одной системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, водоснабжение на различных административно-территориальных единицах) разработаны рекомендации по ее применению. Результаты интегральной оценки питьевой воды по химическому составу могут применяться для ранжирования водопроводных сооружений по показателям химической безвредности подаваемой воды, оценки эффективности водоподготовки в целом и отдельных этапов, оценки эффективности различных вариантов профилактических мероприятий. Интегральный показатель может использоваться для оценки повышения качества воды, подаваемой централизованными системами хозяйственно-питьевого водоснабжения с учетом реализации мероприятий профильных государственных программ по водоснабжению и водоотведению, а также в качестве альтернативного прокси-показателя для мониторинга индикатора 3.9.2., при этом в расчетах целесообразно использовать перечень из 8 приоритетных веществ, отражающих специфические для страны аспекты качества питьевой воды.

Ключевые слова: питьевая вода, безопасность питьевой воды, оценка риска для здоровья, интегральная оценка.

Введение. Загрязнение питьевой воды относится к приоритетным факторам риска здоровью, определяя на глобальном и региональном уровнях существенный вклад в бремя болезней, ассоциированных с воздействием среды обитания [1]. В этой связи обеспечение населения безопасной и качественной питьевой водой в достаточном количестве является одной из Целей в области устойчивого развития до 2030 года (далее — ЦУР), достижение которой возможно только при комплексном подходе, предполагающем реализацию совокупности мероприятий природоохранного, инфраструктурного, организационно-технического, нормативно-методического характера и др.

Указанная цель относится к важнейшим национальным приоритетам для Республики Беларусь. С 2002 г. в стране успешно реализуются профильные государственные программы по водоснабжению и водоотведению «Чистая вода» (с 2015 г. — подпрограмма государственной программы «Комфортное жилье»), содержащие мероприятия по улучшению инфраструктуры в секторе водоснабжения и водоотведения (далее — ВСГ), внедрению современных технологий водоочистки, строительству сооружений локальной очистки сточных вод и др. Их реализация позволила добиться значительных успехов в обеспечении доступа населения к безопасной и качественной питьевой воде, услугам централизованного питьевого водоснабжения и водоотведения по всем регионам. Принципиальное внимание уделяется и внедрению рационального управления водными ресурсами, позволяющего сохранить качество воды источников водоснабжения, а также эффективных механизмов лабораторного контроля качества воды в рамках производственного и социально-гигиенического мониторинга. Данный системный подход нашел отражение в Комплексе мер по реализации обязательств, принятых Республикой Беларусь по Протоколу по проблемам воды и здоровья к Конвенции по охране и использованию трансграничных водотоков и международных озер 1992 года, до 2030 года (далее — Комплекс мер), утвержденном совместно 17–18.03.2021 Министерством здравоохранения, Министерством природных ресурсов и охраны окружающей среды и Министерством жилищно-коммунального хозяйства. Он включает 29 приоритетных задач в области ВСГ до 2030 г. и 43 целевых показателя (индикатора) для мониторинга их достижения [2]. Задачей 1.3. Комплекса мер «Повышение устойчивости и надежности системы мониторинга безопасности питьевой воды в современных условиях» с целью профилактики водно-ассоциированных заболеваний предполагается совершенствование методических подходов к оценке безопасности питьевого водопользования, методов исследований и системы мониторинга безопасности питьевой воды.

Учитывая, что современные тенденции развития национальной и региональной нормативно-правовой базы в области гигиенической регламентации безопасности жизнедеятельности человека характеризуются широким внедрением наилучших международных научно обоснованных практик, в частности, методологии оценки рисков здоровью как более гибкого и адресного инструмента, мероприятия по реализации целевого показателя 1.3.2. предполагают разработку до 2025 г. методической базы для внедрения подходов анализа и управления рисками в системах питьевого водоснабжения.

В Республике Беларусь оценка рисков здоровью при поступлении химических веществ с водой проводится с 2005 г. Результаты комплексных научных исследований, проведенных в 2016–2022 гг., позволили развить и усовершенствовать данную методологию. Так, проработан вопрос оценки рисков при многосредовом поступлении химических веществ из воды, что позволяет учесть экспозицию населения летучими органическими соединениями не только при питьевом, но и при хозяйственно-бытовом водопользовании (в том числе побочными продуктами дезинфекции) [3–5]. Научно обоснована совокупность методических приемов (методик), позволяющих повысить надежность и точность оценок риска для чувствительных групп населения, включая определение биомаркеров экспозиции и чувствительности, применение экспериментальных моделей патологии животных на этапе установления зависимостей «доза — эффект» [6–11]. Разработаны подходы к нормированию химических веществ в средах по критериям риска здоровью (risk-based) [12, 13] и с учетом их вклада в комплексное поступление вещества в организм [14, 15]. Обоснованы критерии актуализации гигиенических нормативов безопасности питьевой воды путем гармонизации с наилучшими международными стандартами, в том числе с учетом новых данных об отдаленных эффектах воздействия [16–18]. В 2021 г. вступил в силу гигиенический норматив «Показатели безопасности питьевой воды» (утвержден постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 37 от 25 января 2021 г.), не только формализовавший актуализированные на основе разработанных подходов показатели безопасности, но и закрепивший возможность корректировки программы производственного контроля питьевой воды на основе оценки рисков здоровью (в части перечня показателей и кратности их контроля). Обоснован метод количественной оценки микробиологических рисков, ассоциированных с водопользованием [19]. Предложенные подходы по совершенствованию нормативно-правовой базы позволяют повысить надежность оценок риска, ассоциированных с воздействием факторов различной природы через воду (химическое, микробиологическое загрязнение).

Одним из перспективных направлений совершенствования системы оценок является поиск новых инструментов для интегральной оценки рисков здоровью и приоритизации объектов для профилактических мероприятий и последующей оценки эффективности их реализации. Проведенный специалистами республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (далее — Центр) анализ научной литературы, нормативно-методической базы зарубежных стран показал, что подходы к интегральной оценке качества воды и водно-ассоциированных рисков предлагались российскими и зарубежными учеными (Horton R. K. (1965), Мельцер А. В., Киселев А. В., Ерастова Н. В. (2011), Красовский Г. Н., Рахманин Ю. А., Егорова Н. А. (2015, 2017), Akhtar N. (2021) и ряд других авторов) [20–22]. Однако они не являются универсальными для нашей страны и имеют ряд ограничений. В частности, предлагаемые учеными стран дальнего зарубежья оценки применимы к водным объектам с позиций экологии, но не здоровья населения. Простое суммирование величин, полученных в результате деления фактических измеренных концентраций веществ на их предельно допустимые концентрации (или деления рисков, рассчитанных на основании значений фактических измеренных концентраций, на приемлемые уровни рисков), для всех включенных в расчеты показателей, без внимания к неэквивалентности этих величин по значимости для здоровья населения, требует внимания. Перечисленный круг нерешенных вопросов определил актуальность, цель и задачи настоящей работы.

Целью представленной в настоящей статье работы являлось обоснование методических подходов к интегральной оценке питьевой воды по химическому составу на основе критериев риска здоровью с учетом условий Республики Беларусь.

Материалы и методы. Работа выполнялась на базе республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» в рамках задания 01.03. «Научно обосновать и внедрить метод интегральной оценки рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием» ОНТП

«Гигиеническая безопасность», 2019–2023 гг. (с 2021 г. — подпрограмма «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы) (рег. № НИОКТ(Т)Р 20190341).

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: обосновать методические подходы к интегральной оценке питьевой воды по химическому составу на основе критериев риска здоровью; на основании анализа динамики качества воды на территории республики обосновать перечень приоритетных показателей для включения в сравнительные оценки с учетом условий Республики Беларусь; апробировать предложенные подходы и на основе сформированной доказательной базы разработать рекомендации по применению методики.

В исследовании использовались:

• ретроспективные данные лабораторных исследований воды на выходе со станций 2-го подъема и в распределительной сети одного из крупных населенных пунктов республики в период 2018–2020 гг. с учетом сезонности по всему перечню контролируемых показателей;

• статистические данные об удельном весе проб воды, не соответствующих нормативным требованиям по санитарно-химическим показателям безопасности, согласно формам ведомственной отчетности 17(18)-(Сведения о санитарном состоянии территории) за период 2001–2022 гг. с учетом административно-территориального деления (областного, районного — по наличию данных).

Для статистической обработки промежуточных результатов исследования были созданы базы данных в Microsoft Excel. Проверка гипотезы о виде распределения полученных данных была выполнена с использованием критерия Шапиро — Уилка (W-тест) и Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллефорса. При описании результатов были использованы общепринятые показатели — средние (M) и максимальные значения (Max). Анализ статистической значимости межгрупповых различий количественных признаков проводили с помощью t-критерия. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$. Методические приемы, использовавшиеся для моделирования значений расчетных концентраций химических веществ в воде на основании данных статотчетности и последующего анализа, обоснованы в ходе исследования и описаны подробно в разделе «Результаты и обсуждение».

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета статистических программ Statistica 13 (лицензия № AXA811I525627ARCN2ACD-M), Microsoft Excel 2019.

Результаты и их обсуждение. В рамках выполнения задания 01.03. специалистами Центра был разработан метод интегральной оценки рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием, формализованный в инструкции по применению № 031-1221 «Метод интегральной оценки рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием», утвержденной Заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 10 июня 2022 г. (далее — Инструкция) [23]. Разработка основывается на обобщении результатов научных исследований, учитывает наилучшие современные международные и зарубежные методические подходы в области анализа рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием, в том числе российские, а также рекомендации Всемирной организации здравоохранения (4-е Руководство ВОЗ по обеспечению качества питьевой воды, 2017; Руководство ВОЗ по укреплению надзора за качеством питьевой воды с использованием подходов на основе оценки рисков, 2019) [20–22, 24]. Метод предлагает набор методик, позволяющих провести оценку водопользования на территории населенного пункта на основании интегральных показателей в зависимости от цели исследования и наличия исходных данных [23], в том числе методику интегральной оценки питьевой воды по химическому составу на основе оценки рисков здоровью.

В рамках методики предложен интегральный показатель безопасности питьевой воды по химическому составу (Ic), который может рассчитываться по формуле 1 как сумма значений отношений фактических значений основных видов риска к приемлемым значениям данных видов риска — потенциальный риск немедленного действия, канцерогенный и неканцерогенный риск:

$$I_c = \frac{Risk_{ро}}{RiskA_{ро}} + \frac{Risk_{нек}}{RiskA_{нек}} + \frac{Risk_{канц}}{RiskA_{канц}}, \quad (1)$$

где I_c — интегральный показатель безопасности питьевой воды по химическому составу;

$Risk_{ро}$ — суммарный риск рефлекторно-ольфакторных эффектов (потенциальный риск немедленного действия);

$RiskA_{ро}$ — приемлемое значение риска рефлекторно-ольфакторных эффектов;

$Risk_{нек}$ — суммарный неканцерогенный риск;

$RiskA_{нек}$ — приемлемое значение неканцерогенного риска;

$Risk_{канц}$ — суммарный канцерогенный риск;

$RiskA_{канц}$ — приемлемое значение канцерогенного риска.

При интегральной оценке питьевой воды по химическому составу должны учитываться следующие принципы [25]:

• расчет различных видов риска проводят на основе стандартных подходов [3];

• для веществ с разнонаправленным характером действия оценивают все эффекты;

• приоритетный сценарий воздействия — пероральное поступление; сценарии при использовании воды в хозяйственно-бытовых, рекреационных и аналогичных целях должны учитывать кожно-резорбтивное и ингаляционное поступление веществ из воды (особое внимание — летучим органическим соединениям, побочным продуктам дезинфекции воды);

• приемлемые значения риска обосновываются для целей конкретного исследования.

В зависимости от целей исследования, эколого-гигиенической оценки ситуации в стране (отдельном регионе) значения уровней приемлемого риска могут варьировать и обосновываются в рамках конкретной работы. Нами предложено для условий республики использовать по умолчанию следующие критерии приемлемости риска:

• канцерогенного риска — $\leqslant 0{,}000001$ ($\leqslant 1 \times 10^{-6}$, при этом ВОЗ допускается до 1×10^{-5} в зависимости от степени доказанности канцерогенного эффекта согласно МАИР);

• неканцерогенного риска — $\leqslant 0{,}05$ (основа — беспороговая модель, учитывается значение статистической ошибки, при которой заболеваемость в группах сравнения не превышает достоверных значений — отсутствуют неблагоприятные медико-экологические тенденции);

• риска рефлекторно-ольфакторных эффектов — $\leqslant 0{,}02$ (учитывается принцип пороговости действия — значение, когда исключается рост заболеваемости населения, состояние дискомфорта, связанное с воздействием оцениваемого фактора, может проявляться лишь в единичных случаях у особо чувствительных людей).

При выборе критерия приемлемости риска немедленного действия возможно также руководствоваться удовлетворенностью потребителей питьевой воды по органолептическим показателям. Согласно ВОЗ, основной задачей водоподготовки при централизованном водоснабжении является достижение органолептических свойств питьевой воды, удовлетворяющих не менее 90 % потребителей [23], таким образом, в качестве величины приемлемого риска немедленного действия целесообразно использовать значение 10 % (0,1).

При углубленных, детальных исследованиях для целей каждой отдельной работы возможно введение в формулу 1 поправочных коэффициентов для «уравновешивания» соотношений рисков различной природы (например, для неканцерогенных рисков — 3 при наличии веществ 1–2 класса опасности, канцерогенных — 5 при наличии канцерогенов групп 1, 2А). Критерием для выбора значения данной величины могут быть экспертные оценки, ориентируются в первую очередь на «набор» потенциально присутствующих в воде веществ, их классы опасности, группы канцерогенности.

При консервативном подходе оценка органолептических свойств питьевой воды проводится на основе значений максимальных концентраций веществ в воде, а ожидаемых неканцерогенных и канцерогенных эффектов — по средним концентрациям. При расчете средних концентраций в зависимости от доли проб с незначащими значениями и метрологических характеристик методов, применяемых для лабораторных исследований, целесообразно замещение незначащих значений на «0», ½ предела количественного обнаружения (далее — ПКО) или ½ предела обнаружения (далее — ПО), либо на ПКО/ПО. Например, может использоваться обоснованный нами ранее на большом числе исследований подход [14] или любой иной релевантный для исследования способ.

Значения поправочных коэффициентов и критериев замены незначащих значений обосновываются в отчете об исследованиях и должны применяться единообразно при проведении сравнительных оценок (в динамике для одного объекта либо разных объектов).

Апробация предложенных подходов для оценки эффективности профилактических мероприятий, реализуемых в конкретной системе водоснабжения, проведена на основании ретроспективных данных лабораторных исследований воды одного из крупных населенных пунктов, снабжаемого частично водой из поверхностных источников водоснабжения. Оценка органолептических свойств питьевой воды проводилась на основе значений максимальных концентраций, а ожидаемых неканцерогенных и канцерогенных эффектов — среднемноголетних (за 3 года) концентраций. Если во всех исследованных по показателю пробах содержание вещества в пределах чувствительности метода не выявлено, в расчете значения концентрации замещали на 0. При обнаружении веществ хотя бы в одной пробе в концентрациях выше ПКО незначащие значения замещали в расчете значения на ½ ПКО. Расчет интегрального показателя проводился для:

• исходной воды (воды источника) по перечню из 36 показателей, соответствующих виду источника и особенностям водосборной территории. Показатели сгруппированы по видам вызываемых эффектов, из них 10 показателей включены в расчет суммарного потенциального риска немедленного действия, 6 — в расчет канцерогенного риска;

• воды на выходе со станций 2-го подъема по перечню из 30 показателей с учетом качества исходной воды и применяемых методов водоподготовки. 7 показателей включены в расчет суммарного потенциального риска немедленного действия, 12 показателей — в расчет суммарного канцерогенного риска (с учетом побочных продуктов водоподготовки — хлор- и бромпроизводные — тригалометаны).

Расчет комбинированного риска длительного (хронического) воздействия (неканцерогенный риск) возможен как суммирование рассчитанных величин риска по каждому из принятых в расчет веществ. Мы использовали другой способ, основанный на умножении вероятностей (формула 2):

$$Risk_{нек} = 1 - (1 - Risk_{нек1}) \times (1 - Risk_{нек2}) \times (1 - Risk_{нек3}) \times \ldots \times (1 - Risk_{нек\text{-}n}), \quad (2)$$

где $Risk_{нек1}$–$Risk_{нек\text{-}n}$ — риск действия каждого отдельного химического вещества.

Расчет суммарного канцерогенного риска проводили по формуле (3):

$$Risk_{канц} = 1 - (1 - CR_1) \times (1 - CR_2) \times \ldots \times (1 - CR_n), \quad (3)$$

где CR_1–CR_n — канцерогенный риск, связанный с изолированным воздействием n-го канцерогена.

В работе использовались следующие критерии приемлемости риска: для канцерогенного — ⩽ 0,000001, неканцерогенного — ⩽ 0,05, рефлекторно-ольфакторных эффектов — ⩽ 0,02. Поправочные коэффициенты не вводились.

Получены следующие результаты: I_c для воды источника составил 15,6, при этом наибольший вклад в его формирование внес суммарный риск рефлекторно-ольфакторных эффектов — $I_{ро}$ 14,5 (до 93 %). I_c для воды на выходе со станций 2-го подъема составил 4,3, при этом наибольший вклад в его формирование внес суммарный канцерогенный риск — $I_{канц}$ 3,8 (до 90 %). Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности применяемых методов водоподготовки в отношении загрязнителей, определяющих органолептические и общетоксические свойства воды (риски приемлемые), однако применение дезинфекции для снижения опасности микробиологических загрязнений повышало канцерогенные риски (уровень соответствует допустимому).

На втором этапе проведена апробация метода интегральной оценки безопасности питьевой воды по химическому составу (I_c) применительно к административным территориям на основании данных статотчетности за период 2001–2022 гг. для республики в целом и отдельных областей.

Был сформирован перечень приоритетных показателей для скрининговых или сравнительных оценок, основанный на требованиях нормативных документов с учетом региональных особенностей водоснабжения. Для этих целей проведен анализ данных ведомственной статотчетности качества воды по санитарно-химическим показателям безопасности. Благодаря переводу крупных населенных пунктов на водоснабжение из подземных источников с 2011 г. в республике поверхностные воды в качестве источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения используются лишь частично на территории столицы, что определяет особенности качественного состава питьевой воды в централизованных системах водоснабжения и перечень приоритетных загрязнителей — в основном неорганические вещества природного происхождения. Несоответствие качества воды источ-

ников и систем централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения в основном связано с присутствием в эксплуатируемых подземных водоносных горизонтах в повышенных концентрациях железа, марганца, бора, бария, фтора и обусловленных ими органолептических показателей, что определяется особенностями местных гидрогеологических горизонтов [18, 26]. Из-за антропогенной нагрузки отмечается загрязнение воды в неглубоко залегающих водоносных горизонтах (в том числе нецентрализованных источников водоснабжения) азотистыми соединениями — нитратами, нитритами, а иногда — аммонийным азотом, определяющими риски здоровью населения, особенно детей раннего возраста. Отмечаются несоответствия проб воды источников по сухому остатку, содержанию хлоридов, сульфатов, перманганатной окисляемости, нефтепродуктов.

Установленные тенденции и особенности качественно-количественного состава питьевой воды позволили обосновать перечни приоритетных показателей для расчета интегрального показателя безопасности питьевой воды по химическому составу (I_c) с учетом региональных особенностей республики. В перечни не включали вещества, исследования которых не носили регулярный характер за долгосрочный период, а объем исследований не позволял провести объективные расчеты. В расчеты по «сокращенному» перечню приоритетных веществ предложено включить 8 веществ, для которых наиболее часто отмечаются количественные определения в воде и превышения ПДК, — железо, марганец, медь, нитраты, аммиак, хлориды, фтор, барий; «расширенный» перечень включает 15 приоритетных веществ — дополнительно жесткость общая, алюминий, свинец, нефтепродукты, поверхностно-активные вещества (далее — ПАВ), хлороформ, бор.

На этапе оценки экспозиции для расчета концентраций химических веществ в воде предложен подход к моделированию значений среднегодовых концентраций на основании данных об удельном весе нестандартных проб воды в зависимости от степени превышения ПДК. Модель учитывает общее число проб, исследованных по соответствующему показателю, число нестандартных проб воды по каждой подгруппе и их долю от общего числа. Для перехода к концентрациям применяли коэффициенты: 0,5 для проб, соответствующих нормативным требованиям, 1,5 — для проб с превышением ПДК до 2 раз, 2,5 — для проб с превышением ПДК в 2–3 раза, 4 — для нестандартных от 3 до 5 ПДК, 5 — для нестандартных более 5 ПДК. Это достаточно «грубый» подход, который может быть использован для апробации метода и при отсутствии иных более детальных данных.

С применением предложенных подходов выполнены расчеты I_c по республике в целом и по областям за каждый год периода 2001–2022 гг. для воды источников питьевого водоснабжения, коммунальных и ведомственных систем централизованного питьевого водоснабжения (далее — СПВ), нецентрализованных источников питьевого водоснабжения. Для расчетов показатели группировались с учетом вида действия. Расчет комбинированного риска длительного (хронического) воздействия (неканцерогенный риск) и суммарного канцерогенного риска проводили по формулам 2 и 3, в качестве критериев приемлемости рисков использовали критерии по умолчанию.

В статье представлены результаты исследования по сокращенному перечню приоритетных показателей и в динамике изменения качества воды за каждые 5 лет (согласно циклам реализации государственных программ по водоснабжению и водоотведению). Приведены цифровые значения I_c как средние значения показателя за 3 года — отчетный, предшествующий отчетному и следующий за отчетным. Визуализация динамики изменения значений I_c в среднем по республике представлена на рисунке 1, цифровые значения показателя по областям, а также его изменение за периоды 2001–2020 гг., 2001–2010 гг., 2010–2020 гг. – в таблице 1.

Анализ свидетельствует, что в целом по республике и отдельным областям отмечается положительная динамика качества воды по интегральному показателю за анализируемый период времени для воды источников питьевого водоснабжения, варьируя от –0,8 до –6,4 единиц (соответственно области 4 и 1), коммунальных СПВ от –0,6 до –2,6 единиц (соответственно области 4 и 2) и ведомственных СПВ от –0,5 до –3,4 единиц (области 3 и 2). Эффективность применяемых методов водоподготовки в централизованных коммунальных СПВ характеризуется снижением значений I_c в сравнении с водой источников централизованного водоснабжения на 6,3 и 5,9 в среднем по республике в 2001 г. и 2022 г. соответственно, варьирует в диапазоне 1,6–13,5 единиц для отдельных областей в 2001 г. и 3,1–10,4 единиц в 2022 г. Это свидетельствует об эффективности используемых методов водоподготовки, а также реализуемых инвестиционных проектов в рамках государственных программ. Для нецентрализованных источников питьевого водоснабжения отмечается обратная динамика показателя I_c за 22-летний период (увеличение на 0,3–3,7), что частично может

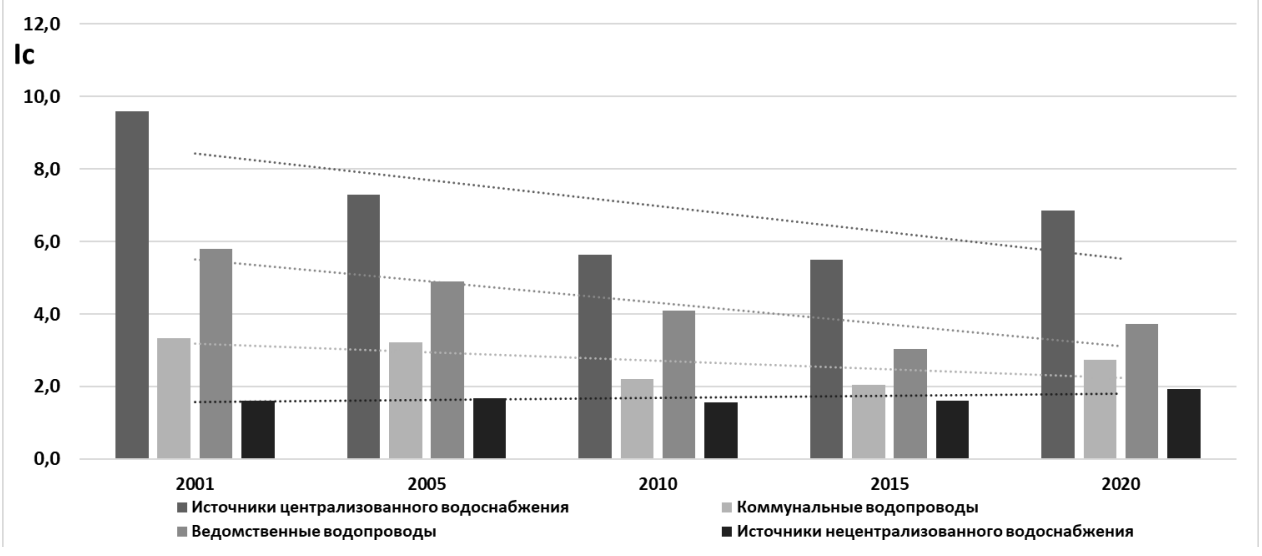


Рисунок 1 — Динамика интегрального показателя качества воды по Республике Беларусь за период 2001–2022 гг. (по средним за 3 года, 8 показателей)

Таблица 1 — Интегральный показатель качества воды по Республике Беларусь за период 2001–2022 гг. (по средним за 3 года, 8 показателей)

Территория	I_c для соответствующего года*					Изменение I_c (ΔI_c) за период (годы):**		
	2001	2005	2010	2015	2020	2020–2001	2020–2010	2010–2001
Источники централизованного водоснабжения								
Республика Беларусь	9,6	7,3	5,6	5,5	6,9	-2,7	1,2	-3,9
Область 1	15,6	14,4	9,7	11,3	9,2	-6,4	-0,5	-6,0
Область 2	8,7	5,9	5,8	2,6	7,4	-1,3	1,6	-2,9
Область 3	16,5	12,1	11,0	11,9	11,0	-5,5	0,0	-5,6
Область 4	8,5	9,5	7,3	8,2	7,7	-0,8	0,4	-1,2
Область 5	7,6	5,4	6,8	5,0	6,7	-1,0	-0,1	-0,8
Область 6	4,1	3,6	5,8	4,2	5,6	1,6	-0,2	1,7
Коммунальные водопроводы								
Республика Беларусь	3,3	3,2	2,2	2,1	2,7	-0,6	0,5	-1,1
Область 1	5,4	5,0	2,9	3,0	3,0	-2,3	0,1	-2,4
Область 2	4,8	3,2	2,1	1,5	2,1	-2,6	0,0	-2,6
Область 3	3,1	4,9	4,2	3,7	3,8	0,8	-0,4	1,2
Область 4	3,3	2,9	2,2	1,8	1,9	-1,4	-0,3	-1,1
Область 5	2,7	2,9	2,2	1,9	2,7	0,1	0,6	-0,5
Область 6	2,5	2,6	2,8	2,2	3,9	1,5	1,1	0,4
Ведомственные водопроводы								
Республика Беларусь	5,8	4,9	4,1	3,0	3,7	-2,1	-0,4	-1,7
Область 1	7,8	8,3	7,8	6,3	5,9	-2,0	-2,0	0,0
Область 2	7,1	4,2	2,0	1,8	3,8	-3,4	1,8	-5,1
Область 3	6,5	9,9	7,8	7,1	6,0	-0,5	-1,9	1,4
Область 4	6,0	4,8	4,8	3,4	4,2	-1,9	-0,6	-1,3
Область 5	5,6	3,7	2,6	2,5	2,3	-3,3	-0,3	-3,0
Область 6	2,7	2,2	3,3	2,8	3,4	0,7	0,1	0,6
Источники нецентрализованного водоснабжения								
Республика Беларусь	1,6	1,7	1,6	1,6	1,9	0,3	0,4	-0,1
Область 1	3,4	3,4	4,6	2,4	5,2	1,8	0,6	1,2
Область 2	1,4	1,4	1,3	1,3	1,5	0,0	0,1	-0,1
Область 3	2,0	1,9	2,3	3,3	2,5	0,6	0,2	0,3

Окончание таблицы 1

Территория	I_c для соответствующего года*					Изменение I_c (ΔI_c) за период (годы):**		
	2001	2005	2010	2015	2020	2020–2001	2020–2010	2010–2001
Область 4	1,5	1,6	1,6	1,2	1,3	-0,2	-0,3	0,1
Область 5	1,7	1,7	1,6	1,6	1,7	0,0	0,1	-0,1
Область 6	0,9	1,4	1,7	2,2	4,7	3,7	3,0	0,7

* курсивом обозначены значения выше среднереспубликанского уровня;
** отрицательные значения описывают положительную динамику за соответствующий период.

быть связано с повышением эффективности контроля воды, при оценке результатов требуется оценка качества данных, объема проводимых исследований общественных источников.

С применением предложенного интегрального показателя сравнили динамику изменения качества воды по областям в сравнении со среднереспубликанскими значениями — отрицательные значения свидетельствуют о более высоких темпах улучшений на административных территориях (таблица 2). Например, скорость изменения I_c в сравнении со среднереспубликанскими значениями за 20-летний период для коммунальных СПВ выше для областей 1 и 2, меньше — для областей 3 и 6.

Таблица 2 — Интегральный показатель качества воды по областям Республики Беларусь за период 2001–2022 гг. (по средним за 3 года, 8 показателей) в сравнении со среднереспубликанскими значениями

Территория	Разница значения I_c со среднереспубликанским I_c для соответствующего года					Разница значения изменения I_c со среднереспубликанским (ΔI_c) за период (годы):		
	2001	2005	2010	2015	2020	2020–2001	2020–2010	2010–2001
Источники централизованного водоснабжения								
Область 1	6,0	7,1	4,0	5,8	2,3	-3,7	-1,7	-2,0
Область 2	-0,9	-1,4	0,2	-2,9	0,6	1,4	0,4	1,1
Область 3	6,9	4,8	5,3	6,4	4,1	-2,8	-1,2	-1,6
Область 4	-1,1	2,2	1,6	2,7	0,8	1,9	-0,8	2,8
Область 5	-2,0	-1,9	1,2	-0,5	-0,2	1,8	-1,3	3,1
Область 6	-5,5	-3,7	0,2	-1,3	-1,2	4,3	-1,4	5,7
Коммунальные водопроводы								
Область 1	2,0	1,7	0,7	0,9	0,3	-1,7	-0,4	-1,3
Область 2	1,4	0,0	-0,1	-0,5	-0,6	-2,0	-0,5	-1,5
Область 3	-0,3	1,6	2,0	1,6	1,1	1,4	-0,9	2,3
Область 4	0,0	-0,3	0,0	-0,2	-0,8	-0,8	-0,8	0,0
Область 5	-0,7	-0,3	0,0	-0,2	0,0	0,6	0,0	0,6
Область 6	-0,9	-0,6	0,6	0,1	1,2	2,1	0,6	1,5
Ведомственные водопроводы								
Область 1	2,0	3,4	3,7	3,3	2,1	0,1	-1,6	1,7
Область 2	1,3	-0,7	-2,1	-1,3	0,0	-1,3	2,1	-3,4
Область 3	0,7	5,0	3,7	4,1	2,3	1,6	-1,5	3,0
Область 4	0,3	-0,1	0,7	0,4	0,5	0,2	-0,2	0,4
Область 5	-0,2	-1,2	-1,5	-0,5	-1,4	-1,2	0,1	-1,3
Область 6	-3,1	-2,7	-0,8	-0,3	-0,3	2,7	0,5	2,3
Источники нецентрализованного водоснабжения								
Область 1	1,8	1,7	3,0	0,8	3,3	1,5	0,3	1,2
Область 2	-0,2	-0,3	-0,2	-0,3	-0,5	-0,3	-0,3	0,0
Область 3	0,4	0,2	0,8	1,6	0,6	0,2	-0,2	0,4
Область 4	-0,1	-0,1	0,0	-0,4	-0,6	-0,5	-0,7	0,1
Область 5	0,0	0,0	0,1	0,0	-0,2	-0,3	-0,3	0,0
Область 6	-0,7	-0,3	0,1	0,6	2,8	3,4	2,6	0,8

Более детальный анализ показал, что в формирование суммарного I_c наибольший вклад по республике и областям (более 50 %) вносит потенциальный риск немедленного действия (как правило, обусловленный содержанием железа и марганца в воде из подземных источников).

В рамках задания «Научно обосновать и разработать метод оценки формирования дополнительных случаев заболеваемости и смертности населения от загрязнения воздуха жилых помещений, атмосферного воздуха населенных пунктов и питьевой воды» Плана научных исследований и разработок общегосударственного отраслевого назначения, направленных на научно-техническое обеспечение деятельности Министерства здравоохранения Республики Беларусь на 2022 год (рег. № НИОКТ(Т)Р 20220606), предложено использовать интегральный показатель с целью оценки динамики достижения ЦУР 3.9.2. (смертность (заболеваемость) от отсутствия безопасной воды, безопасной санитарии и гигиены) как альтернативный прокси-показатель, более объективно отражающий потенциальные риски здоровью населения республики при употреблении воды, не соответствующей нормативным требованиям по химическим показателям, в сравнении с предложенной международной методикой.

Апробация проведена для данных о качестве воды коммунальных систем питьевого водоснабжения за 2019 г. в среднем по республике и областям на основе перечней из 8 и 15 приоритетных веществ. В расчетах моделировали значения концентраций на основе доступных статистических данных о нестандартных пробах воды по санитарно-химическим показателям. Показана нецелесообразность расчета по 15 веществам для данных целей, поскольку удельный вес нестандартных проб по дополнительным к сокращенному перечню показателям менее 0,5 %. Результаты расчета I_c по 8 показателям представлены на рисунке 2.

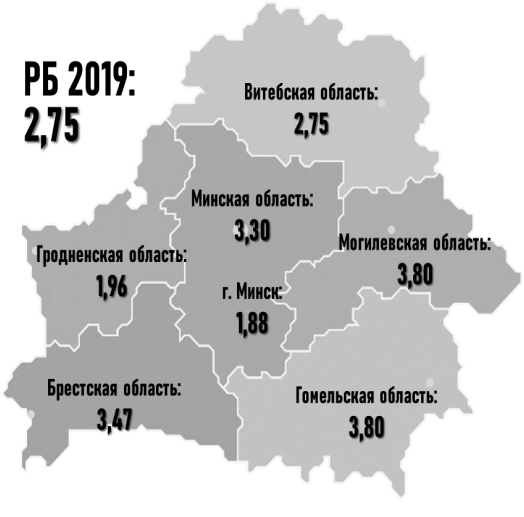


Рисунок 2 — Интегральный показатель качества воды по Республике Беларусь за 2019 г. (по 8 приоритетным показателям)

Обобщая вышеприведенные результаты апробации, возможно сделать вывод о том, что предложенная методика расчета показателя I_c может использоваться для сравнительных оценок (в динамике и между различными объектами) в секторе ВСГ, сами по себе цифровые значения отдельного показателя следует оценивать только в контексте составляющих его показателей, характеризующих приемлемость видов рисков (немедленного действия, неканцерогенного и канцерогенного).

Заключение. Результаты интегральной оценки питьевой воды по химическому составу могут применяться для ранжирования водопроводных сооружений по показателям химической безвредности подаваемой воды, оценки эффективности водоподготовки в целом и отдельных этапов, оценки эффективности различных вариантов профилактических мероприятий. При оценке постоянства и тенденций изменения качества питьевой воды во времени, эффективности работы очистных водопроводных сооружений, сравнении качества воды после очистных водопроводных сооружений и воды, поступающей к потребителю из разводящей водопроводной сети, обязательным условием является оценка полноты перечня контролируемых в воде показателей с учетом применяемых технологий водоподготовки. Для более наглядной оценки качества питьевой воды целесообразно

прослеживать динамику показателя I_c по месяцам (сезонам) года и в течение нескольких лет как по максимальным, так и по средним значениям выбранных для контроля показателей. При выборе первоочередных мероприятий по улучшению качества воды целесообразно проанализировать, какой критерий риска вносит наибольший вклад в формирование качества питьевой воды.

При проведении сравнительных оценок (в динамике для одного объекта либо разных объектов, административных территорий) должны применяться единообразные источники информации, подходы к моделированию незначащих значений, расчетам средних концентраций, единые критерии оценки приемлемости рисков, учитываться идентичность перечней контролируемых в воде показателей или обосновываться их отличия.

Методика может использоваться для оценки повышения качества воды, подаваемой централизованными системами хозяйственно-питьевого водоснабжения, с учетом реализации мероприятий профильных государственных программ по водоснабжению и водоотведению (например, подпрограммы «Чистая вода» Государственной программы «Комфортное жилье и благоприятная среда»). Для расчета I_c на основании данных ведомственной статистической отчетности о количестве нестандартных проб воды по отдельным показателям рекомендованы 2 перечня приоритетных показателей: «сокращенный» из 8 веществ для скрининговых и сравнительных оценок (железо, марганец, медь, нитраты, аммиак, хлориды, фтор, барий) и «расширенный» из 15 веществ (дополнительно жесткость общая, алюминий, свинец, нефтепродукты, ПАВ, хлороформ, бор).

В рамках достижения Целей в области устойчивого развития показатель интегральной оценки питьевой воды по химическому составу может быть использован в качестве альтернативного прокси-показателя для оценки динамики изменения ситуации по индикатору 3.9.2. В расчетах целесообразно использовать сокращенный перечень из 8 приоритетных веществ, отражающих специфические для страны аспекты качества питьевой воды.

Литература

1. *Дроздова, Е. В.* Медико-экологические риски в контексте устойчивого развития / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2019. — Вып. 29. — С. 168–177.

2. Протокол по проблемам воды и здоровья как потенциальный инструмент достижения целей устойчивого развития в области водоснабжения, водоотведения и охраны водных ресурсов // С. И. Сычик [и др.] // Анализ риска здоровью — 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2021: материалы XI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: в 2 т. / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. — Пермь, 2021. — Т. 1. — С. 44–50.

3. Метод оценки риска для здоровья населения, обусловленного воздействием химических веществ, загрязняющих питьевую воду: инструкция по применению: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 28.01.2022, № 019–1221 / разраб.: Е. В. Дроздова [и др.]. — Минск, [б. и.], 2022. — 51 с.

4. *Дроздова, Е. В.* Риск здоровью населения, ассоциированный с воздействием побочных продуктов дезинфекции в питьевой воде с учетом множественности путей их поступления / Е. В. Дроздова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; под ред. С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. — Минск, 2023. — Вып. 13. — Т. 2. — С. 159–168.

5. Подходы к оценке значимости множественных путей экспозиции при гигиенической регламентации химических веществ в питьевой воде / Е. В. Дроздова [и др.] // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (г. Пермь, 16–18 мая 2018 г.) / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. — Пермь, 2018. — С. 50–54.

6. *Дроздова, Е. В.* Содержание хлороформа в крови населения как биомаркер экспозиции побочными продуктами дезинфекции питьевой воды / Е. В. Дроздова [и др.] // Мед. журн. — 2023. — № 1. — С. 23–32.

7. *Drozdova, E. V.* Polymorphisms of xenobiotic metabolism enzyme genes CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure to water disinfection byproducts (using chloroform as an example) / E. V. Drozdova [et al.] // Health Risk Analysis. — 2023. — N. 1. — P. 157–170.

8. Обоснование биомаркеров экспозиции и чувствительности при воздействии побочных продуктов хлорирования (на примере хлороформа) / Е. В. Дроздова [и др.] // Анализ риска здоровью —

2023 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2023: материалы XIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: в 2 т. / под ред. А. Ю. Поповой, Н. В. Зайцевой. — Пермь, 2023. — Т. 2. — С. 35–45.

9. *Drozdova, E. V.* Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups / E. V. Drozdova [et al.] // Health Risk Analysis. — 2022. — № 2. — P. 185–195.

10. *Дроздова, Е. В.* Разработка экспериментальной модели хронической гентамициновой нефропатии для оценки рисков здоровью при воздействии химических веществ (на примере бария и общей минерализации) / Е. В. Дроздова, В. А. Грынчак, С. Н. Рябцева // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2021. — Вып. 31. — С. 3–13.

11. Нитраты в воде источников нецентрализованного питьевого водоснабжения Республики Беларусь: оценка влияния на состояние здоровья детей в возрасте до 6 лет / Д. А. Будников [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; редкол.: Л. В. Половинкин (гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2012. — Вып. 21. — С. 309–318.

12. Метод гигиенического нормирования химических веществ в питьевой воде по критериям риска здоровью: инструкция по применению: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 11.05.2022, рег. № 021–1221 / Е. В. Дроздова [и др.]. — Минск, [б. и.], 2022. — 14 с.

13. К вопросу о методических подходах к гигиеническому нормированию химических веществ в питьевой воде с учетом множественности путей поступления в организм / Е. В. Дроздова [и др.] // Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 95-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Минск, 24–25 нояб. 2022 г. / Науч.-практ. центр гигиены; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]; под общ. ред. А. А. Тарасенко. — Минск, 2022. — С. 18–22.

14. *Дроздова, Е. В.* Обоснование актуализации гигиенического норматива бария в питьевой воде на основе данных о комплексном поступлении в организм и оценки рисков здоровью / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2022. — Вып. 32. — С. 21–34.

15. Оценка алиментарной экспозиции барием в условиях Республики Беларусь / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2021. — Вып. 31. — С. 22–30.

16. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск, 2016. — Вып. 26. — Т. 1. — С. 123–126.

17. *Дроздова, Е. В.* Сравнительный анализ национальных показателей безопасности питьевой воды с международными, региональными и национальными стандартами развитых стран / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены, Белорус. науч. о-во гигиенистов; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск, 2018. — Вып. 28. — С. 5–20.

18. *Дроздова, Е. В.* Научное обоснование актуализации гигиенических нормативов безопасности питьевой воды / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2022. — Вып. 32. — С. 219–240.

19. Изучение микробиологического профиля питьевой воды на этапе обоснования референтных патогенов для количественной оценки рисков здоровью / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2020. — Вып. 30. — С. 14–22.

20. *Красовский, Г. Н.* Гигиеническое обоснование оптимизации интегральной оценки питьевой воды по индексу качества вода / Г. Н. Красовский, Ю. А. Рахманин, Н. А. Егорова // Гигиена и санитария. — 2015. — Т. 94, № 5. — С. 5–10.

21. *Мельцер, А. В.* Опыт реализации метода интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности в Санкт-Петербурге / А. В. Мельцер, Н. В. Ерастова, А. В. Киселев // Гигиена и санитария. — 2013. — Т. 92, № 5. — С. 31–34.

22. Guidelines for Drinking-water Quality / World Health Organization. — 4th ed. with adds. — Geneva, 2017. — 564 p.

23. Метод интегральной оценки риска здоровью, ассоциированных с водопользованием: инструкция по применению: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 10.06.2022, № 031–1221 / разраб.: Е. В. Дроздова [и др.]. — Минск, [б. и.], 2022. — 23 с.

24. Strengthening Drinking-Water Surveillance Using Risk-Based Approaches / WHO. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2019. — 54 p.

25. *Дроздова, Е. В.* Методические подходы к интегральной оценке рисков здоровью, ассоциированных с водопользованием / Е. В. Дроздова, Т. З. Суровец / Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 95-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Минск, 24–25 нояб. 2022 г. / Науч.-практ. центр гигиены; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]; под общ. ред. А. А. Тарасенко. — Минск, 2022. — С. 22–26.

26. Совершенствование санитарно-гигиенического нормирования размещения источников нецентрализованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, заключений санэпидслужбы о качестве среды обитания, проблемы оценки содержания в воде бора и бария, измерений температуры воды из квартирных водоразборов / С. Г. Позин [и др.] // Воен. медицина. — 2012. — № 2. — С. 93–97.

Drazdova A. V.

INTEGRAL ASSESSMENT OF DRINKING WATER BY CHEMICAL COMPOSITION IN THE SYSTEM OF PREVENTIVE MEASURES: METHODOLOGY, ASSESSMENT CRITERIA, APPLICATION

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Methodological approaches to integral assessment of drinking water by chemical composition on the basis of health risk criteria taking into account the conditions of Belarus have been substantiated. Based on the results of approbation of the methodology at different scales (different stages of one system of drinking water supply, water supply in different administrative-territorial units) recommendations on its application are developed. The results of the integral assessment of drinking water by chemical composition can be used to rank water supply facilities by indicators of chemical harmlessness of supplied water, to assess the effectiveness of water treatment as a whole and individual stages, to assess the effectiveness of various options of preventive measures. The integral indicator can be used to assess the improvement of the quality of water supplied by centralized systems of domestic and drinking water supply, taking into account the implementation of measures of specialized state programs on water supply and sanitation, as well as an alternative proxy indicator for monitoring indicator 3.9.2., and it is advisable to use a list of 8 priority substances reflecting country-specific aspects of drinking water quality in the calculations.

Keywords: drinking water, water safety, health risk assessment, integral assessment.

References

1. *Drazdova A. V.* Medical-ecological risks in the context of sustainable development. In: Sychik S. I., chief ed.; Kosyachenko G. E., dep. chief. ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 29. Minsk; 2019: 168–77. (in Russian)

2. *Sychik S.I., Drazdova A. V., Prosviryakova I. A.* [et al.]. Protocol on Water and Health as a potential tool for achieving sustainable development goals in the field of water supply, sanitation and water conservation. In: Popova A. Y., Zaitseva N. V., eds. Health risk assessment-2021. Environmental, social, medical and behavioral aspects. Together with the international meeting on environment and health RISE-2021: materials of the XI All-Russian scientific and practical conference with international participation. v. 1. Perm; 2021: 44–50. (in Russian)

3. Method for assessing the risk to public health caused by exposure to chemicals contaminating drinking water: instructions for use, reg. No 019–1221: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on January 28, 2022. Minsk; 2022. (in Russian)

4. *Drazdova A. V.* Risk to public health associated with exposure to disinfection by-products in drinking water, taking into account the multiple routes of their entry. In: Rubnikovich S. P., Filonyuk V. A. chief eds. BGMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki [BSMU is at the forefront of medical science and practice]: Collection of scientific papers of the BSMU. 2019; 13(2): 159–68. (in Russian)

5. *Drazdova A.V., Sychik S. I., Buraya V.V.* [et al.]. Approaches to evaluation of multiple exposure in hygienic regulation of chemicals in drinking water. In: Popova A.Y., Zaytseva N.V., eds. Topical issues of risk analysis in sanitary and epidemiological well-being of the population and consumer protection: materials of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. Perm; 2018: 50–4. (in Russian)

6. *Drazdova A.V., Sychik S. I., Syakhovich V.E.* [et al.]. Chloroform content in the blood of the population as a biomarker of exposure to by-products of drinking water disinfection. *Medical journal*. 2023; 1: 23–32. (in Russian)

7. *Drazdova A.V., Kolesneva E.V., Syakhovich V.E.* [et al.]. Polymorphisms of xenobiotic metabolism enzyme genes CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 as biomarkers of sensitivity to exposure to water disinfection byproducts (using chloroform as an example). *Health Risk Analysis*. 2023; 1: 157–70.

8. *Drazdova A.V., Syakhovich V.E., Kolesneva E.V.* [et al.]. Rationale for biomarkers of exposure and sensitivity when exposed to chlorination by-products (using the example of chloroform). In: Popova A.Y., Zaitseva N.V., eds. Health Risk Analysis — 2023. And RISE-2021 meeting on environmental and health: proceedings XI all Russian scientific and practical conference with international participation. v. 2. Perm; 2023: 35–45. (in Russian).

9. *Drazdova A.V., Sychik S. I., Hrynchak V.A.* [et al.]. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health Risk Analysis*. 2022; 2: 185–95.

10. *Drazdova A.V., Grynchak V.A., Ryabtseva S.N.* Development of an experimental model of chronic gentamycin nephropathy for assessment of health risks when exposed to chemicals (example of barium and total mineralization). In: Sychik S.I., chief ed., Kosyachenko G.E., deputy chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss 31. Minsk; 2021: 3–13. (in Russian).

11. *Budnikov D.A., Buraya V.V., Drazdova A.V.* [et al.]. Nitrates in water from non-centralized drinking water supply sources in the Republic of Belarus: assessment of the impact on the health of children under 6 years of age. In: Polovinkin L.V., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 21. Minsk; 2012: 309–18. (in Russian)

12. Method for hygienic regulation of chemicals in drinking water according to health risk criteria: instructions for use, reg. No 021–1221: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on May 11, 2022. Minsk; 2022. (in Russian).

13. *Drazdova A.V., Prosviryakova I.A., Pshegroda A.E.* [et al.]. On the issue of methodological approaches to hygienic regulation of chemicals in drinking water, taking into account the multiple routes of entry into the body. Methodological approaches to the integral assessment of health risks associated with water use. In: Tarasenko A.A., Sychik S.I., chief eds. Proceedings of the international scientific-practical conference „Health and environment", dedicated 95th anniversary of the Republican Unitary Enterprise „Scientific-Practical Centre of Hygiene". 2022, Nov. 24–25; Minsk. Minsk; 2022: 18–22. (in Russian).

14. *Drazdova A.V.* Justification for updating the hygienic standard of barium in drinking water based on data on complex intake into the body and assessment of health risks. In: Sychik S.I., chief ed.; Kosyachenko G.E., dep. chief. ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 32. Minsk; 2022: 21–34. (in Russian)

15. *Drazdova A.V., Tsimberova E.I., Firaho H.V.* [et al.]. Assessment of alimentary exposition by barium in the conditions of the Republic of Belarus. In: ed. board: Sychik S.I., chief ed., Kosyachenko G.E., deputy chief ed. [et al.]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 31. Minsk; 2021: 22–30. (in Russian)

16. *Drazdova A.V. Buraya V.V., Girina V.V.* [et al.]. On the issue of the formation of by-products of drinking water disinfection (regulated and emergent), their genotoxic and carcinogenic properties: review of the problem and directions for further research. In: Sychik S.I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 21(1). Minsk; 2012: 95–8. (in Russian)

17. *Drazdova A.V.* Comparative analysis of national hygienic standards of drinking water quality with international, regional and national requirements of developed countries. In: Sychik S.I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 28. Minsk; 2018: 5–20. (in Russian)

18. *Drazdova A. V.* Scientific justification for updating hygienic standards for drinking water safety. In: Sychik S. I., chief ed.; Kosyachenko G. E., dep. chief. ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 32. Minsk; 2022: 219–40. (in Russian)

19. *Drazdova A.V., Dudchik N. V., Grek D. S.* [et al.]. Study of the microbiological profile of drinking water at the stage of substantiating reference pathogens for quantitative assessment of health risks. In: Sychik S. I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda* [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 30. Minsk; 2020: 14–22. (in Russian)

20. *Krasovskij G.N., Rahmanin YU.A., Egorova N. A.* Hygienic justification for optimizing the integral assessment of drinking water using the water quality index. *Hygiene and Sanitation*. 2015; 94(5): 5–10. (in Russian)

21. *Meltser A.V., Erastova N. V., Kiselev A. V.* Experience in implementing the method of integral assessment of drinking water based on chemical safety indicators in St. Petersburg. *Hygiene and Sanitation*. 2013; 92(5): 31–4. (in Russian)

22. World Health Organization. Guidelines for Drinking-water Quality. 4th ed. with adds. Geneva, 2017. 564 p.

23. Method for integral assessment of health risks associated with water use: instructions for use, reg. No 031–1221: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 10, 2022. Minsk; 2022. (in Russian)

24. WHO. Strengthening Drinking-Water Surveillance Using Risk-Based Approaches. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019. 54 p.

25. *Drazdova A.V., Surovec T.Z.* Methodological approaches to the integral assessment of health risks associated with water use. In: Tarasenko A. A., Sychik S. I., chief eds. Proceedings of the international scientific-practical conference „Health and environment", dedicated 95th anniversary of the Republican Unitary Enterprise „Scientific-Practical Centre of Hygiene". 2022, Nov. 24–25; Minsk. Minsk; 2022: 22–6. (in Russian).

26. *Pozin S.G., Ryzgunsky V. V., Dolgin A. S.* et al. Perfection of sanitary-and-hygienic normalization of accommodation of sources of not centralized economic-drinking water supply, the conclusions sanitary inspection, about quality of an inhabitancy, a problem of an estimation of the maintenance in water of a boron and barium, measurements of temperature of water from room water-analyses. *Voennaya meditsina*. 2012; 2: 93–7. (in Russian).

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

Поступила 20.11.2023

УДК 615.835:553.632(476)

Николаева Е. А.

ФАКТОРЫ СРЕДЫ СПЕЛЕОСТАЦИОНАРА В КАЛИЙНЫХ РУДНИКАХ БЕЛАРУСИ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ПРЕБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

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

Аннотация. В статье представлены материалы и результаты собственных санитарно-гигиенических исследований основных параметров факторов спелеосреды двух подземных отделений республиканской больницы спелеолечения в г. Солигорске. Исследования выполнены при дневном и ночном режимах пребывания пациентов. Результаты полученных исследований свидетельствуют о том, что при существующей антропогенной нагрузке, режимах пребывания пациентов и условиях эксплуатации спелеостационара как объекта для проведения спелеотерапии качественные и количественные характеристики среды (температура воздуха, относительная влажность воздуха, скорость движения воздуха, соляной аэрозоль и его дисперсный состав, аэроионный состав) относительно стабильны и находятся на допустимом уровне, восстанавливаются за счет естественных теплообменных и регенеративных процессов горного массива и организацией принудительной вентиляции.

Ключевые слова: спелеостационар, спелеотерапия, факторы спелеосреды, температура, влажность, скорость движения воздуха, соляной аэрозоль, аэроионный состав.

Введение. В настоящее время одним из крупнейших месторождений калийных солей в мире считается Старобинское месторождение Республики Беларусь [1]. Это не только промышленный объект, но еще на базе калийного рудника расположен и действует спелеостационар — уникальный объект здравоохранения Республики Беларусь.

Спелеостационар размещен на глубине 420 метров от дневной поверхности и представлен двумя спелеотерапевтическими отделениями государственного учреждения «Республиканская больница спелеолечения», построенными по специальному проекту с учетом горно-геологических условий размещения объекта в условиях действующего производства, включает в себя сеть основных и вспомогательных выработок, в которых естественным путем происходит формирование и осуществляется регенерация спелеосреды с уникальными и стабильными параметрами, созданы необходимые условия для безопасности и эффективного проведения лечения заболеваний бронхолегочной системы методом спелеотерапии как для взрослых, так и для детей [2, 3].

Эффективность спелеотерапии прежде всего определяется набором природных факторов, которые связаны с климатическими особенностями калийного рудника, составом минерала и процессами тепломассообмена (температура воздуха, относительная влажность воздуха, концентрация соляного аэрозоля и его дисперсный состав, газовый состав воздуха, повышенная ионизация воздуха с преобладанием легких отрицательных заряженных ионов, отсутствие аллергенов, низкая микробная обсемененность соляных поверхностей и воздуха и иные факторы). Другими словами, лечебное действие спелеотерапии на организм обусловлено естественными параметрами среды. При эксплуатации спелеостационара кроме природных факторов на эффективность спелеотерапии в калийных рудниках оказывают влияние антропогенные факторы [4]. Пребывание пациентов и персонала в спелеостационаре, оснащение их медицинским и техническим оборудованием, проведение различного рода технических работ по обеспечению функционирования подземных отделений приводят к изменению ряда показателей среды, которые в обычном состоянии восстанавливаются за счет естественных теплообменных и регенеративных процессов в горном массиве, однако в определенных случаях могут существенно ухудшаться по отношению к природному фону, выходить за пределы допустимых. При этом происходит нарастающее загрязнение спелеобиотопа и, как следствие, ухудшение терапевтического эффекта, что обуславливает необходимость проведения постоянного контроля за параметрами факторов среды. При этом допустимым уровнем того или иного фактора среды следует считать такой уровень, при котором процессы регенерации в спелеобиотопе не выходят за пределы необратимых.

В связи с этим для эффективной, долговременной эксплуатации спелеостационара необходимо строго соблюдать режимы работы подземного объекта, условия по поддержанию и восстановлению естественных регенеративных процессов в калийных рудниках, а также проводить оценку фактического состояния спелеосреды по основным факторам, формирующимся естественным путем в спелеостационаре, посредством проведения лабораторного производственного контроля с последующим сопоставлением полученных результатов с допустимыми значениями параметров факторов среды, изложенными в гигиеническом нормативе «Гигиенические и санитарно-микробиологические показатели безопасности воздушной среды помещений организаций, занимающихся оказанием медицинской помощи. Показатели безопасности наземных гало- и спелеоклиматических камер, спелеостационаров калийных рудников Республики Беларусь» [5].

Цель работы — проведение санитарно-гигиенических исследований для оценки фактического состояния спелеосреды отделений подземного спелеостационара ГУ «Республиканская больница спелеолечения» при разных режимах пребывания пациентов.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью исследования параметров факторов спелеосреды выполняли общепринятыми санитарно-гигиеническими методами с применением поверенного измерительного оборудования. Исследования проведены в 23 точках первого отделения и в 28 точках второго отделения спелеостационара, в различных функциональных помещениях (терренкуры, палаты, спортивные и читательские залы и др.) по следующим основным факторам: температура воздуха, относительная влажность и скорость движения воздуха, содержание соляного аэрозоля в воздухе и его дисперсный состав, ионный состав воздуха. Измерения параметров факторов спелеосреды в палатах проводили на высоте 1,0 м от поверхности почвы выработки, в других

функциональных помещениях на высоте 1,5 м от поверхности почвы выработки. Измерение факторов выполняли при дневном (5 часов) и ночном (11 часов) пребывании пациентов. Необходимо отметить, что в ночное время пациенты находятся в палатах, в дневное время — в функциональных помещениях (терренкуры, спортивные и читательские залы), т. е. за пределами палат. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью средств анализа электронных таблиц Microsoft Excel 2019.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют, что температура воздуха в первом подземном отделении при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 16,4–18,6 (17,34 ± 0,07) °С, в ночное время — 16,3–18,6 (17,29 ± 0,08) °С. В палатах температура воздуха в дневное время находилась в диапазоне 16,8–18,4 (17,5 ± 0,14) °С, в ночное время — 16,8–18,5 (17,7 ± 0,15) °С. На линиях, терренкурах и залах ЛФК температура воздуха в дневное время находилась в диапазоне 16,4–18,1 (16,84 ± 0,09) °С, в ночное время — 16,4–17,9 (17,09 ± 0,07) °С. Фактические значения температуры воздуха во втором отделении находились в диапазоне от 16,0 до 17,5 (16,77 ± 0,05) °С при дневном пребывании пациентов, в ночное время — от 16,0 до 17,9 (16,78 ± 0,06) °С. В палатах температура воздуха в дневное время составляла от 16,2 до 17,2 (16,77 ± 0,04) °С, в ночное время — от 16,0 до 17,9 (16,84 ± 0,09) °С. На линиях, терренкурах и залах ЛФК температура воздуха в дневное время находилась в диапазоне 16,0–17,5 (16,77 ± 0,09) °С, в ночное время — 16,2–17,7 (16,71 ± 0,07) °С.

Наиболее низкие показатели температуры воздуха как в первом, так и во втором отделении отмечаются в точках поступления и распределения воздуха по отделениям («входящая воздушная струя в галитовое отделение (первое отделение)» — 15,4 °С, «входящая воздушная струя в сильвинитовое отделение (второе отделение)» — 15,8 °С), где не предусмотрено нахождение пациентов. В результате проведенных измерений значительных колебаний температуры воздуха в дневное и ночное время не выявлено. Температура воздуха в палатах незначительно выше в ночное время, чем в дневное, что, по нашему мнению, связано с постоянным нахождением пациентов в палатах при проведении спелеотерапии в ночное время. Параметры температуры воздуха в помещениях разного функционального назначения первого отделения незначительно выше, чем в помещениях второго отделения, как в дневное время, так и в ночное время суток (рисунок 1).

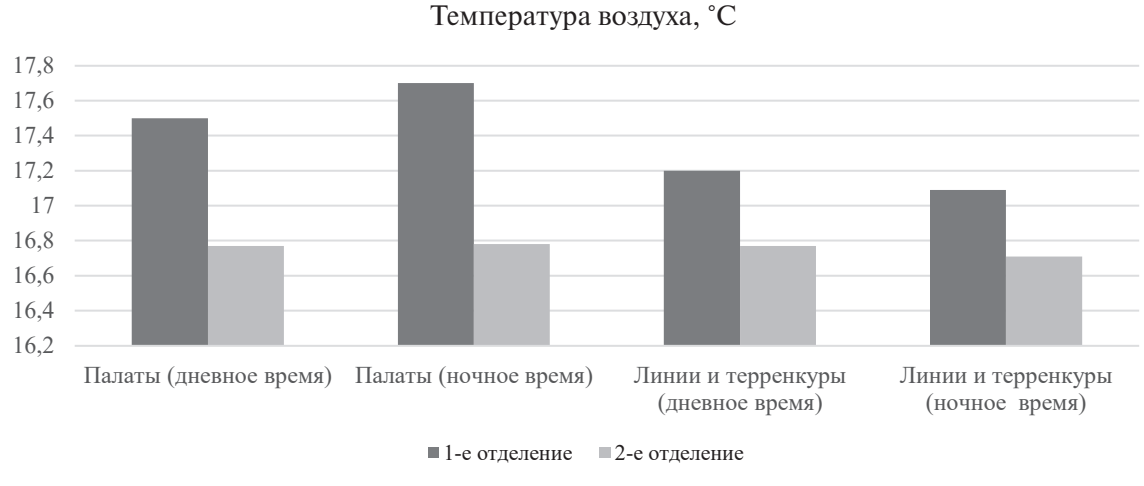


Рисунок 1 — Среднее значение температуры воздуха подземных отделений спелеостационара

Фактические значения относительной влажности воздуха в первом отделении при дневном пребывании пациентов находились в диапазоне 44–54 (48,6 ± 0,63) %, в ночное время — 45–54 % (48,7 ± 0,51) %. В палатах значения относительной влажности воздуха в дневное время составляли от 44 до 51 %, в ночное время — от 45 до 50 %. Относительная влажность воздуха на линиях и на терренкурах при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 46–54 (48,6 ± 0,79) %, при ночном пребывании пациентов — 47–54 (50,0 ± 0,73) %. Фактические значения относительной влажности воздуха во втором отделении в дневное время составляли 52–63 (59,7 ± 0,48) %, при ночном пребывании пациентов — 49–59 (54,0 ± 0,43) %. В палатах в дневное и ночное время пребывания пациентов значения относительной влажности воздуха составляли 58–62 (60,5 ± 0,34) и 49–58 (53,92 ± 0,71) %

соответственно. В других функциональных помещениях, на линиях и терренкурах относительная влажность воздуха составляла в дневное время от 55 до 61 % (58,91 ± 0,94 %), в ночное время — от 51 до 57 % (54,08 ± 0,48 %). Как в первом, так и во втором отделениях спелеостационара при дневном пребывании пациентов фактические значения относительной влажности воздуха выше, чем в ночное время. На рисунке 2 представлена сравнительная характеристика средних значений относительной влажности в помещениях разного назначения первого и второго подземных отделений.

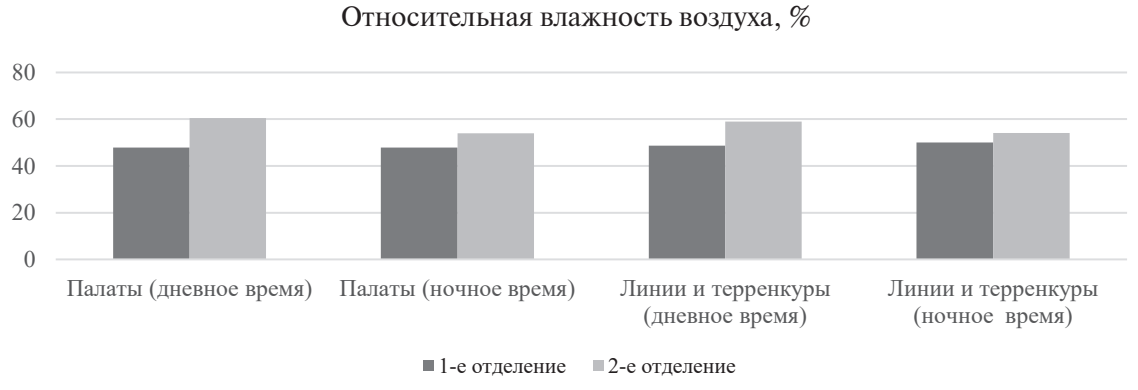


Рисунок 2 — Среднее значение относительной влажности воздуха подземных отделений спелеостационара

Скорость движения воздуха по отделениям регулируется путем открытия или закрытия «заслонок–дверей» в подземные отделения, соответственно в точках «входящая воздушная струя в галитовое отделение (первое отделение)» и «входящая воздушная струя в сильвинитовое отделение (второе отделение)» отмечены наибольшие значения скорости движения воздуха 0,62 и 0,67 м/с соответственно. Средние значения скорости движения воздуха в палатах, на линиях и терренкурах спелеостационара в дневное и ночное время представлены на рисунке 3.

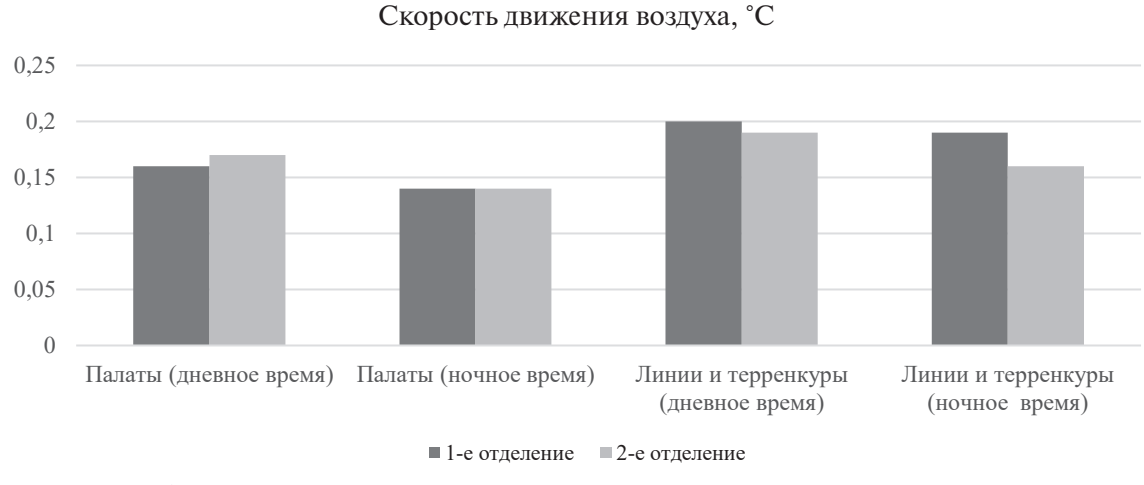


Рисунок 3 — Среднее значение скорости движения воздуха подземных отделений спелеостационара

Как показано на рисунке 3, в палатах в дневное время скорость движения воздуха незначительно выше, чем в ночное время. Фактические значения скорости движения воздуха в первом отделении в палатах в дневное время составляли от 0,12 до 0,21 (0,16 ± 0,01) м/с, в ночное время — от 0,11 до 0,2 (0,14 ± 0,01) м/с. Скорость движения воздуха на линиях и на терренкурах при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 0,14–0,35 (0,21 ± 0,01) м/с, при ночном пребывании пациентов — 0,12–0,31 (0,19 ± 0,01) м/с. В палатах второго подземного отделения в дневное время скорость движения воздуха находилась в диапазоне от 0,13 до 0,19 (0,15 ± 0,01) м/с, в ночное время — от 0,10 до 0,18 (0,14 ± 0,01) м/с. В дневное время скорость движения воздуха на линиях и терренкурах составляла 0,13–0,30 (0,24 ± 0,01) м/с, в ночное время — 0,12–0,26 (0,19 ± 0,01) м/с.

Одним из значимых факторов спелеотерапии является высокодисперсный соляной аэрозоль. Фактические значения концентрации соляного аэрозоля в воздушной среде при дневном пребы-

вании пациентов в первом подземном отделении находились в диапазоне 0,31–1,04 (0,47 ± 0,06) мг/м³, при ночном пребывании пациентов — в диапазоне 0,24–0,96 (0,41 ± 0,05) мг/м³. Концентрация соляного аэрозоля в воздушной среде палат при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 0,32–0,56 (0,40 ± 0,03) мг/м³ и 0,32–0,48 (0,35 ± 0,02) мг/м³ при ночном пребывании пациентов. Среднее значение концентрации соляного аэрозоля в воздушной среде на линиях и терренкурах при дневном пребывании людей составило 0,31–1,04 (0,47 ± 0,06) мг/м³, при ночном пребывании — 0,24–0,96 (0,41 ± 0,05) мг/м³. Во втором отделении фактические значения концентрации соляного аэрозоля в воздушной среде при дневном пребывании пациентов находились в диапазоне 0,21–1,17 (0,54 ± 0,06) мг/м³, при ночном пребывании — в диапазоне 0,16–0,96 (0,48 ± 0,05) мг/м³. Концентрация соляного аэрозоля в воздушной среде палат при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 0,21–0,64 (0,41 ± 0,04) мг/м³ и 0,32–0,58 (0,46 ± 0,04) мг/м³ — при ночном пребывании пациентов. Среднее значение концентрации соляного аэрозоля в воздушной среде на линиях и терренкурах при дневном пребывании людей составило 0,21–1,17 (0,67 ± 0,10) мг/м³, при ночном пребывании людей — 0,16–0,96 (0,58 ± 0,08) мг/м³. На рисунке 4 представлены средние значения концентраций соляного аэрозоля в воздушной среде первого и второго подземных отделений спелеостационара при разной активности пациентов.

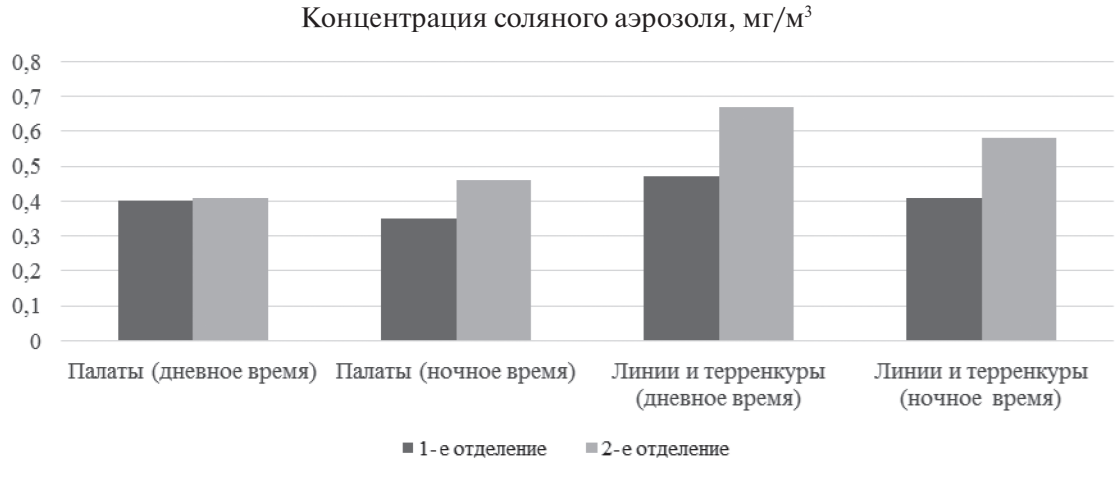


Рисунок 4 — Среднее значение содержания соляного аэрозоля в воздушной среде подземных отделений спелеостационара

Дисперсный состав соляного аэрозоля в воздушной среде спелеостационара показан на рисунке 5. Дисперсный состав соляного аэрозоля как в первом отделении, так и во втором характеризуется преимущественно частицами с размером до 4,8 мкм и находился в диапазоне 73–84 %.

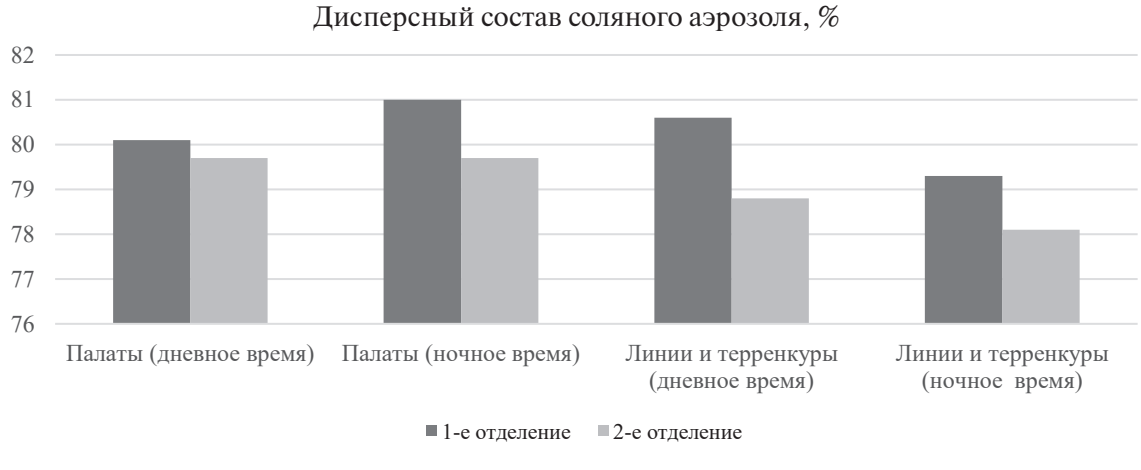


Рисунок 5 — Среднее значение дисперсного состава соляного аэрозоля подземных отделений спелеостационара

Фактические значения дисперсного состава соляного аэрозоля в воздушной среде первого отделения при дневном пребывании пациентов находились в диапазоне 73–84 (79,8 ± 0,60) %, при ночном пребывании — 73–83 (79,5 ± 0,68) %. В палатах при дневном пребывании пациентов дисперсный состав соляного аэрозоля составлял 78–82 (80,1 ± 0,63) %, при ночном пребывании — 77–83 (81,0±0,82) %. На линиях и терренкурах при дневном пребывании людей среднее значение дисперсного состава соляного аэрозоля составляет 73–84 (80,6 ± 0,71) %, при ночном пребывании — 73–84 (79,3 ± 0,89) %. Фактические значения дисперсного состава соляного аэрозоля в воздушной среде второго отделения при дневном пребывании пациентов находились в диапазоне 74–84 (78,9 ± 0,50) %, при ночном пребывании — 73–84 (79,4 ± 0,40) %. В палатах как при дневном, так и при ночном пребывании пациентов дисперсный состав соляного аэрозоля находился в диапазоне 76–84 (79,7±0,71) %. При дневном пребывании людей среднее значение дисперсного состава соляного аэрозоля на линиях и терренкурах составляло 75–82 (78,8 ± 0,60) %, при ночном пребывании — 73–84 (78,1 ± 0,92) %.

Уровень аэроионизации воздушной среды является одним из факторов спелеотерапии. Концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде первого отделения при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 320–1037 ионов в 1 см^3, а положительных — 297–790 ионов в 1 см^3. Концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде при ночном пребывании пациентов находилась в диапазоне 353–987 ионов в 1 см^3, а положительных — 293–806 ионов в 1 см^3. Концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде палат при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 320–1037 ионов в 1 см^3, а при ночном пребывании пациентов — 437–720 ионов в 1 см^3; концентрация положительных аэроионов в воздушной среде палат при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 320–790 ионов в 1 см^3, а при ночном пребывании — 387–806 ионов в 1 см^3. Концентрация отрицательных и положительных аэроионов в воздушной среде на линиях и терренкурах при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 320–1023 ионов в 1 см^3 и 297–720 ионов в 1 см^3 соответственно. При ночном пребывании пациентов концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде на линиях и терренкурах находилась в диапазоне 353–987 ионов в 1 см^3, а положительных — 293–573 ионов в 1 см^3. Во втором отделении спелеостационара концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 727–1 903 ионов в 1 см^3, а положительных — 377–997 ионов в 1 см^3. Концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде при ночном пребывании пациентов находилась в диапазоне 603–1510 ионов в 1 см^3, а положительных — 360–1033 ионов в 1 см^3. Концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде палат при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 727–1903 ионов в 1 см^3, при ночном пребывании — 683–1393 ионов в 1 см^3. Концентрация положительных аэроионов при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне от 383 до 997 ионов в 1 см^3, при ночном пребывании пациентов — от 417 до 1033 ионов в 1 см^3. Концентрация отрицательных и положительных аэроионов в воздушной среде на линиях и терренкурах при дневном пребывании пациентов находилась в диапазоне 570–1583 ионов в 1 см^3 и 377–963 ионов в 1 см^3 соответственно. При ночном пребывании пациентов концентрация отрицательных аэроионов в воздушной среде на линиях и терренкурах находилась в диапазоне 683–1510 ионов в 1 см^3, а положительных — 360–900 ионов в 1 см^3. Основным источником формирования аэроионизационного фона в спелеостационаре является естественный радиоизотоп калий-40, который содержится в минерале сильвините, соответственно во втором отделении, которое расположено преимущественно в калийном пласте, отмечаются наиболее высокие уровни аэроионизации воздушной среды.

Заключение. По результатам проведенных исследований можно сделать следующий вывод о том, что значимых отличий по изучаемым факторам среды в спелеостационаре при дневном и ночном пребывании пациентов не выявлено. Качественные и количественные характеристики среды свойственны для данного естественного биотопа. Различия в фактических значениях параметров факторов среды наблюдаются между отделениями, это связано с тем, что первое отделение расположено в массиве подстилающей каменной соли (каменно-соляная шахта), второе отделение — в пласте калийной соли (калийный рудник).

Стоит отметить, что при существующей антропогенной нагрузке, режимах пребывания пациентов и условиях эксплуатации спелеостационара как объекта для проведения спелеотерапии качественные и количественные характеристики среды относительно стабильны и находятся на

допустимом уровне, а именно восстанавливаются за счет естественных теплообменных и регенеративных процессов горного массива и организацией принудительной вентиляции.

Полученные результаты фактических значений параметров факторов спелеосреды при различных режимах пребывания пациентов позволили оценить состояние спелеосреды для дальнейшего проведения комплекса мероприятий, направленных на поддержание и сохранение природных процессов регенерации спелеосреды в спелеостационаре.

Сведения о НИР. Научно-исследовательская работа проводилась в рамках выполнения задания 01.07. «Разработать гигиенически допустимые значения показателей среды спелеостационаров для их устойчивой эксплуатации в калийных рудниках» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 гг. (Рег. № НИОКТР 20190395).

Литература

1. Становление и развитие спелеотерапии в мировой практике / Р. И. Делендик, В. Л. Чекан // Мед. журн. — 2021. — № 4. — С. 12–16.

2. Экосистема калийных рудников Беларуси на службе здравоохранения / Г. Е. Косяченко, Е. А. Николаева // Экол. Вестн. Сев. Кавказа. — 2022. — № 3. — С. 56–61.

3. *Дубовик, Н. Н.* Опыт применения метода спелеотерапии на базе государственного учреждения «Республиканская больница спелеолечения» / Н. Н. Дубовик, Р. И. Делендик // Актуальные проблемы охраны труда и безопасности производства, добычи и использования калийно-магниевых солей: материалы II Междунар. науч.-практ. конф., Пермь, 21–22 октября 2021 г. / под ред. Г. З. Файнбурга, Н. А. Литвиновской. — Пермь, 2021. — С. 272–280.

4. *Файнбург, Г. З.* Спелеотерапия в калийных рудниках и спелеоклиматотерапия в сильвинитовых спелеокамерах: теоретические основы и практические достижения / Г. З. Файнбург; Перм. гос. мед. ун-т им. академика Вагнера, Перм. нац. исслед. политехн. ун-т. — Пермь, 2017. — 256 с.

5. Об изменении постановления Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2021 г. № 37 [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 29 нояб. 2022 г., № 829 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200829. — Дата доступа: 03.10.2023.

Nikolaeva E. A.

FACTORS OF THE SPELEOSTATIONARY ENVIRONMENT IN POTASH MINES OF BELARUS UNDER DIFFERENT MODES OF STAY OF PATIENTS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The article presents the materials and results of our own sanitary and hygienic studies of the main parameters of the factors of the speleo-environment of two underground departments of the republican hospital for speleotherapy in the Soligorsk city. The studies were performed during the day and night stay of patients. The results of the obtained studies indicate that with the existing anthropogenic load, patient stay modes and operating conditions of the speleostationary as an object for speleotherapy, the qualitative and quantitative characteristics of the environment (air temperature, relative humidity, air velocity, salt aerosol and its dispersed composition, aeroionic composition) are relatively stable and are at an acceptable level, restored due to natural heat exchange and regenerative processes of the mountain massif and the organization of forced ventilation.

Keywords: speleostationary, speleotherapy, factors of the speleological environment, temperature, humidity, air velocity, salt aerosol, aeroion composition.

References.

1. Delendik R.I., Chekan V. L. Formation and development of speleotherapy in world practice. *Meditsinskiy zhurnal [Medical Journal]*. 2021; 4: 12–6. (in Russian)

2. Kosyachenko G.E., Nikolaeva E. A. Ecosystem of potash mines in Belarus in the health service. *Ekologicheskiy Vestnik Severnogo Kavkaza [Ecological Bulletin of the North Caucasus]*. 2022; 3: 56–61. (in Russian)

3. Dubovik N.N., Delendik R. I. Experience in using the speleotherapy method on the basis of the state institution «Republican Speleotherapy Hospital». In: Fainburg G. Z., Litvinovskaya N. A., eds. *Current problems of labor protection and safety of production, extraction and use of potassium-magnesium salts*: materials of the II International scientific-practical conference. 2021, Oct. 21–22; Perm; 2021: 272–80. (in Russian)

4. Fainburg G. Z. Speleotherapy in potash mines and speleoclimatotherapy in sylvinite speleochambers: theoretical foundations and practical achievements. Perm; 2017. 256 p. (in Russian)

5. On amending the Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated January 25, 2021 No 37: Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus, 29 Nov. 2022, No 829. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200829 (accessed 03 October 2023). (in Russian)

e-mail для переписки: *katya-nik@tut.by*

Поступила 23.10.2023

УДК 614.75: 502.175

Соловьев В. В., Пшегрода А. Е., Сычик С. И., Соколов С. М., Гриценко Т. Д.

КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛАНИРОВОЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ТЕРРИТОРИИ, РАСПОЛОЖЕННОЙ В ЗОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СТАЦИОНАРНЫХ ИСТОЧНИКОВ ВЫБРОСОВ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНЫЙ ВОЗДУХ

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

Аннотация. В статье рассматриваются результаты комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для территории, расположенной в зоне воздействия стационарных источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух агрохозяйственного объекта. Комплексная гигиеническая оценка включила оценки опасности воздействия объекта, качества атмосферного воздуха (0 баллов) и уровней риска здоровью, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха (0 баллов). Выполнены расчеты комплексного показателя загрязнения атмосферы по суммарному показателю «Р» (равного 0,74) и комплексного индекса загрязнения атмосферы (равного 1,55) на границе проектируемой санитарно-защитной зоны объекта, соответствующих «допустимой (I) степени». По результатам проведенных исследований сделан вывод о том, что реализация планировочного мероприятия по организации для объекта (молочно-товарная ферма) санитарно-защитной зоны с максимальным сокращением базового размера до 49 м обеспечит соблюдение установленных гигиенических нормативов содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и приемлемые уровни риска здоровью на границе проектируемой санитарно-защитной зоны объекта и территории жилой застройки.

Ключевые слова: комплексная гигиеническая оценка, планировочные мероприятия, стационарные источники выбросов, загрязняющие вещества, атмосферный воздух, санитарно-защитная зона, оценка риска здоровью.

Введение. Химический фактор воздействия на здоровье населения — загрязняющие вещества в атмосферном воздухе — является ведущим среди факторов антропогенного генеза. Отмечается, что загрязнение воздуха в настоящее время в европейском регионе рассматривается в качестве приоритетного экологического фактора риска здоровью, с которым связывают ежегодно до 620 тысяч преждевременных смертей в регионе, причем на долю загрязнений атмосферного воздуха относят до 500 172 случаев, в воздухе внутри помещений — 120 000 [1]. Одними из ведущих источников загрязнения атмосферы являются стационарные источники выбросов. Стационарный источник загрязнения атмосферы — неперемещающийся технологический агрегат (установка, устройство, аппарат и т. п.), выделяющий в процессе эксплуатации загрязняющие атмосферу вещества. Сюда же относятся другие объекты (терриконы, резервуары и т. д.). Промышленный и теплоэнергетический секторы экономики обуславливают присутствие относительно широкого спектра химических загрязнителей в атмосфере селитебных территорий. Параметры выбросов от стационарных источников влияют на размеры зон воздействия промышленных выбросов, а широкий спектр загрязняющих веществ оказывает негативное влияние на различные критические органы и системы организма человека — органы дыхания, центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, органы кроветворения и т. д. Ряд веществ, нередко присутствующих в выбросах стационарных источников, имеют установленный по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) и Агент-

ства США по охране окружающей среды (US EPA) фактор канцерогенного потенциала при ингаляционном поступлении в организм [2]. В такой ситуации особенное значение приобретает проведение комплексной гигиенической оценки воздействия выбросов стационарных источников на селитебные территории, включая оценку планировочных мероприятий для минимизации рисков здоровью населения, проживающего в зонах воздействия загрязняющих веществ, выбрасываемых стационарными источниками. Исследования, описанные в данной статье, являются фактическим продолжением ранее начатой практической апробации метода комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для территорий, расположенных в зонах воздействия объектов, являющихся источниками выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, и проводились в отношении принципиально нового объекта воздействия на окружающую среду. Проектные материалы, использованные для исследований, и полученные результаты носят оригинальный характер и ранее не приводились в научных публикациях.

Цель исследований — комплексная гигиеническая оценка планировочных мероприятий для селитебной территории, расположенной в зоне воздействия стационарных источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух (на примере молочно-товарной фермы), обеспечивающих санитарно-эпидемиологическое благополучие и минимизацию потенциального риска здоровью населения данной территории.

Материалы и методы. Для практической апробации метода комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для территорий, расположенных в зонах воздействия объектов, являющихся источниками выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, были использованы данные, приведенные в представленной в республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены» для проведения оценки риска здоровью населения от воздействия шума и выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух проектной документации по установлению санитарно-защитной зоны агрохозяйственного объекта — молочно-товарной фермы. В ходе исследований проведена оценка опасности воздействия объекта, качества атмосферного воздуха и уровней риска здоровью, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха, дана комплексная гигиеническая оценка согласно методике [3].

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения исследований установлено, что на территории площадки анализируемого объекта воздействия (молочно-товарная ферма) функционирует 6 источников выброса загрязняющих веществ, из них:

- 1 организованный источник выброса загрязняющих веществ;
- 5 неорганизованных источников выброса загрязняющих веществ.

Суммарный выброс загрязняющих веществ составит 14,164702 т/год, в том числе выброс от неорганизованных источников составит 14,087602 т/год, что составляет 99 % от суммарного выброса. При этом валовой выброс от стационарных источников составляет свыше 99 % от общего выброса. В ходе реализации планировочных мероприятий по организации (корректировке) санитарно-защитной зоны (далее — СЗЗ) объекта с учетом сложившейся застройки предложено установить для объекта СЗЗ наименьшим размером 49 метров. Максимальные (расчетные) концентрации приоритетных загрязняющих веществ после реализации планировочного мероприятия на перспективное приложение приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Максимальные (расчетные) концентрации приоритетных загрязняющих веществ после реализации планировочного мероприятия

Вещество	Выброс загрязняющего вещества в атмосферный воздух, т/г	Максимальные (расчетные) концентрации, в долях ПДКм.р. (ОБУВ), с учетом фонового загрязнения атмосферы	
		граница расчетной СЗЗ	жилая территория
Азота (IV) оксид (азота диоксид)	0,005154	0,18	0,19
Серы диоксид (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ)	0,003420	0,11	0,11
Углерода оксид (окись углерода, угарный газ)	0,058458	0,15	0,15
Аммиак	1,777600	0,61	0,59
Метан	12,265440	0,00	0,00

Окончание таблицы 1

Вещество	Выброс загрязняющего вещества в атмосферный воздух, т/г	Максимальные (расчетные) концентрации, в долях ПДКм.р. (ОБУВ), с учетом фонового загрязнения атмосферы	
		граница расчетной СЗЗ	жилая территория
Фенол (гидроксибензол)	0,001402	0,23	0,23
Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	0,025000	0,29	0,29

Для оценки воздействия объекта на атмосферный воздух применена формула (1):

$$H = (A_1 + A_2 + A_3) + (2B_1 + B_2 + B_3), \quad (1)$$

где H — показатель опасности воздействия объекта на атмосферный воздух, баллы;

A_1 — число условных баллов, определяемое в зависимости от значения относительного показателя опасности объекта;

A_2 — число условных баллов, определяемое по количеству стационарных источников выбросов объекта;

A_3 — число условных баллов, определяемое по количеству мобильных источников выбросов объекта;

B_1 — количество загрязняющих веществ и (или) групп загрязняющих веществ, обладающих суммацией действия, концентрация которых на границе СЗЗ объекта и (или) территории жилой застройки превышает установленные гигиенические нормативы;

B_2 — количество загрязняющих веществ и (или) групп загрязняющих веществ, обладающих суммацией действия, концентрация которых на границе СЗЗ объекта и (или) территории жилой застройки находится в диапазоне от 0,5 до 1 ПДК;

B_3 — число условных баллов, определяемое в зависимости от размера санитарно-защитной зоны объекта [4].

Балльная оценка показателей (A_1–A_3, B_3), используемых при оценке воздействия объекта на атмосферный воздух, проведена в соответствии с критериями, приведенными в таблице 2.

Таблица 2 — Балльная оценка показателей A_1–A_3, B_3, используемых для оценки воздействия объекта на атмосферный воздух (H)

Критерии	Число условных баллов				
	0	1	2	3	4
A_1	До 0,01	> 0,01–1,0	> 1,0–100	> 100–1000	> 1000
A_2	До 5	6–10	11–50	51–100	Более 100
A_3	До 5	6–25	26–99	100–499	500 и более
B_3	До 100 м	101–300 м	301–500 м	501–1000 м	Более 1000 м

Примечания:
1) A_1 — значение относительного показателя опасности объекта «ОП»;
2) A_2 — количество стационарных источников выбросов объекта;
3) A_3 — количество мобильных источников выбросов объекта;
4) B_3 — размер санитарно-защитной зоны объекта.

Расчет относительного показателя опасности объекта проводился по формуле (2):

$$ОП = \sum_{i}^{n}\left(\frac{M_i}{ПДК_{с.г.}}\right), \quad (2)$$

где ОП — относительный показатель опасности объекта;

n — количество загрязняющих веществ, поступающих в атмосферный воздух;

M_i — масса выброса *i*-го загрязняющего вещества, тонн/год;

$ПДК_{с.г.}$ — значение среднегодовой ПДК *i*-го загрязняющего вещества или ОБУВ.

Согласно шкале балльной оценки (таблица 2), показатель опасности воздействия объекта на атмосферный воздух оценен в 1 балл.

Оценка качества атмосферного воздуха с учетом воздействия объекта проводилась на основании степени загрязнения атмосферного воздуха и величины комплексного индекса загрязнения атмосферы по формуле (3):

$$Н_в = Р + К, \quad (3)$$

где $Н_в$ — показатель опасности воздействия объекта на качество атмосферного воздуха, баллы;

Р — число условных баллов, определяемое в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха;

К — число условных баллов, определяемое в зависимости от величины комплексного индекса загрязнения атмосферы.

Балльная оценка показателей (Р и К), используемых при оценке воздействия объекта на качество атмосферного воздуха, осуществлена в соответствии с критериями, приведенными в таблице 3.

Таблица 3 — Балльная оценка показателей Р и К, используемых для оценки воздействия объекта на качество атмосферного воздуха ($Н_в$)

Критерии	Число условных баллов				
	0	1	2	3	4
Р	I — допустимая	II — слабая	III — умеренная	IV — сильная	V — опасная
К	До 5	> 5,0–8,0	> 8,0–15,0	> 15,0–30,0	> 30,0

Примечания:
1) Р — степень загрязнения атмосферного воздуха;
2) К — значение комплексного индекса загрязнения атмосферы.

Расчет величины комплексного показателя загрязнения «Р» проводился по формуле (4):

$$P_i = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} К_i^{\,2}}, \quad (4)$$

где P_i — комплексный показатель загрязнения «Р»;

$К_i$ — «нормированные» по предельно допустимой концентрации веществ 1, 2, 4 классов опасности, «приведенные» к таковой биологически эквивалентного 3-го класса опасности по коэффициентам изоэффективности. Коэффициенты изоэффективности составляют: 1 класс — 2,0; 2 класс — 1,5; 3 класс — 1,0; 4 класс — 0,8.

Результаты расчета комплексного показателя загрязнения «Р» представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Гигиеническая оценка показателя суммарного загрязнения атмосферного воздуха «Р» по расчетным значениям максимальных концентраций загрязняющих веществ от стационарного объекта в расчетных точках на границе проектируемой СЗЗ

Загрязняющее вещество	Класс опасности	Кратность превышения ПДК	
		фактическая	приведенная к 3-му классу
Азота (IV) оксид (азота диоксид)	2	0,18	0,27
Серы диоксид (ангидрид сернистый, серы (IV) оксид, сернистый газ)	3	0,11	0,11
Углерода оксид (окись углерода, угарный газ)	4	0,15	0,12
Аммиак	4	0,61	0,488
Углерод черный (сажа)	3	0,00655	0,00655
Сероводород	2	0,01	0,015
Метан	4	0,02	0,016
Метанол (метиловый спирт)	4	0,000217	0,0001736
Фенол	2	0,23	0,345
Пропиональдегид (пропаналь)	3	0,01	0,01

Окончание таблицы 4

Загрязняющее вещество	Класс опасности	Кратность превышения ПДК	
		фактическая	приведенная к 3-му классу
Гексановая кислота (капроновая)	3	0,01	0,01
Диметилсульфид	4	0,000211	0,0001688
Метиламин (монометиламин)	2	0,02	0,03
Углеводороды предельные C_{11}—C_{19}	4	0,0052	0,00416
Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	3	0,29	0,29
Показатель «Р» составил 0,74, что соответствует «допустимой (I) степени» загрязнения атмосферного воздуха			

Величина комплексного индекса загрязнения атмосферы рассчитывалась по формуле (5):

$$\text{КИЗА} = \sum_{i=1}^{n} \left(\frac{q_i}{\text{ПДК}_i} \right)^{K_i}, \qquad (5)$$

где КИЗА — комплексный индекс загрязнения атмосферы;

q_i — концентрация *i*-го вещества;

ПДК_i — предельно допустимая концентрация соответствующего периода осреднения;

K_i — безразмерный коэффициент, позволяющий привести степень загрязнения воздуха *i*-м веществом к степени загрязнения воздуха диоксидом серы. Значения K*i* равны 0,9; 1,0; 1,3; 1,7 соответственно для 4, 3, 2 и 1 классов опасности вещества.

Результаты расчета величины комплексного индекса загрязнения атмосферы представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Комплексный индекс загрязнения атмосферного воздуха от объекта в точках на границе расчетной (проектируемой) санитарно-защитной зоны

Загрязняющее вещество	Класс опасности	Граница расчетной (проектируемой) санитарно-защитной зоны		
		кратность ПДК	индекс загрязнения атмосферного воздуха	вклад в комплексный индекс загрязнения атмосферного воздуха, %
Азота (IV) оксид (азота диоксид)	2	0,180	0,108	6,93
Серы диоксид (ангидрид сернистый, сера (IV) оксид, сернистый газ)	3	0,110	0,110	7,09
Углерода оксид (окись углерода, угарный газ)	4	0,150	0,181	11,68
Аммиак	4	0,610	0,641	41,28
Углерод черный (сажа)	3	0,00655	0,007	0,42
Сероводород	2	0,010	0,003	0,16
Метан	4	0,020	0,030	1,91
Метанол (метиловый спирт)	4	0,000217	0,0005	0,03
Фенол	2	0,230	0,148	9,53
Пропиональдегид (пропаналь)	3	0,010	0,010	0,64
Гексановая кислота (капроновая)	3	0,010	0,010	0,64
Диметилсульфид	4	0,000211	0,000	0,03
Метиламин (монометиламин)	2	0,020	0,006	0,40
Углеводороды пред. C_{11}—C_{19}	4	0,0052	0,009	0,57
Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	3	0,29	0,290	18,68
Комплексный индекс загрязнения атмосферы				1,55
Комплексный индекс загрязнения атмосферы приоритетными веществами (m = 6)				1,02

Балльная оценка показателей Р и К, используемых для оценки воздействия объекта на качество атмосферного воздуха ($Н_в$), показала, что величина $Н_в$ оценивается в 0 условных баллов.

Для оценки воздействия стационарного объекта на величину потенциального риска причинения вреда здоровью населения применена формула (6):

$$Н_R = Risk_1 + Risk_2 + Risk_3 + Risk_4 + Risk_5, \quad (6)$$

где $Н_R$ — показатель опасности воздействия объекта на величину потенциального риска причинения вреда здоровью, баллы;

$Risk_1$ — балльная оценка величины потенциального риска немедленного (рефлекторного) действия веществ, загрязняющих атмосферный воздух;

$Risk_2$ — балльная оценка величины потенциального риска длительного (хронического) воздействия веществ, загрязняющих атмосферный воздух;

$Risk_3$ — балльная оценка величины коэффициента опасности при остром воздействии веществ, загрязняющих атмосферный воздух;

$Risk_4$ — балльная оценка величины коэффициента опасности при хроническом воздействии веществ, загрязняющих атмосферный воздух;

$Risk_5$ — балльная оценка величины индивидуального канцерогенного риска.

Расчет рисков воздействия (потенциальный риск немедленного (рефлекторного) и длительного (хронического) воздействия, коэффициент (индекс) опасности при остром и хроническом воздействии, индивидуальный канцерогенный риск) проведен в соответствии с Инструкцией по применению № 004-0617. $Н_R$ — показатель опасности воздействия объекта на величину потенциального риска причинения вреда здоровью — по результатам расчетов оценен в 0 условных баллов.

Результаты выполненной комплексной гигиенической оценки планировочного мероприятия:

1. Оценка опасности воздействия объекта на атмосферный воздух

Оценка опасности воздействия объекта на атмосферный воздух	Воздействие объекта на атмосферный воздух в 2 балла оценивается как допустимое
$А_1$ — число условных баллов, определяемое в зависимости от значения относительного показателя опасности объекта (ОП)	Величина ОП оценивается в 1 балл
$А_2$ — число условных баллов, определяемое по количеству стационарных источников выбросов объекта	Количество стационарных источников выбросов оценивается в 0 баллов
$А_3$ — число условных баллов, определяемое по количеству мобильных источников выбросов объекта	0
$В_1$ — количество загрязняющих веществ и (или) групп загрязняющих веществ, обладающих суммацией действия, по которым концентрация на границе СЗЗ и (или) территории жилой застройки превышает единицу	0
$В_2$ — количество загрязняющих веществ и (или) групп загрязняющих веществ, обладающих суммацией действия, по которым концентрация на границе СЗЗ и (или) территории жилой застройки находится в диапазоне от 0,5 до 1	1
$В_3$ — число условных баллов, определяемое в зависимости от размера СЗЗ объекта	Размер СЗЗ менее 100 м оценивается в 0 баллов

2. Оценка качества атмосферного воздуха с учетом опасности воздействия объекта

Оценка опасности воздействия объекта на качество атмосферного воздуха ($Н_В$)	$Н_В = (Р + К) = 0,$ Воздействие объекта на качество атмосферного воздуха в 0 баллов оценивается как допустимое. При данном уровне воздействия, как правило, отмечается фоновый уровень заболеваемости, практически исключается рост заболеваемости населения (адаптация). Низкая приоритетность действий, дополнительных мер не требуется

P — число условных баллов, определяемое в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха	Допустимая степень загрязнения атмосферного воздуха оценивается в 0 баллов
K — число условных баллов, определяемое в зависимости от величины комплексного индекса загрязнения атмосферы	КИЗА оценивается в 0 баллов

3. Оценка воздействия объекта на величину потенциального риска причинения вреда здоровью

Оценка воздействия объекта на величину потенциального риска причинения вреда здоровью (H_R)	$H_R = Risk_1 + Risk_2 + Risk_3 + Risk_4 + Risk_5 = 0$, воздействие объекта на величину потенциального риска причинения вреда здоровью в 0 баллов оценивается как допустимое. При данном уровне воздействия неблагоприятные медико-экологические тенденции отсутствуют, отмечается фоновый уровень заболеваемости, практически исключается рост заболеваемости населения. Данный уровень воздействия не требует дополнительных мероприятий и подлежит только периодическому контролю

4. Оценка качества атмосферного воздуха и уровней риска здоровью

Реализация планировочного мероприятия по организации для стационарного объекта (молочно-товарная ферма) СЗЗ с максимальным сокращением базового размера до 49 м обеспечит соблюдение установленных гигиенических нормативов содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и приемлемые уровни риска здоровью на границе СЗЗ и территории жилой застройки.

На основании описанных исследований можно сделать вывод, что применение элементов метода комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для территорий, расположенных в зонах воздействия объектов, являющихся источниками выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, на основании проектных данных об объекте воздействия позволяет:

• дать комплексную гигиеническую оценку планировочных, организационно-технических и иных мероприятий, принимаемых в отношении территорий, расположенных в зонах воздействия умеренно опасных, опасных и высокоопасных источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух;

• оценить опасность воздействия объектов на качество атмосферного воздуха населенных пунктов и величину потенциального риска причинения вреда здоровью;

• установить причины возможного возникновения и распространения неблагоприятных эффектов в виде неинфекционных заболеваний, обусловленных воздействием загрязняющих веществ в атмосферном воздухе;

• установить причинно-следственные связи между загрязнением атмосферы и нарушением здоровья населения;

• обосновать приоритетные мероприятия, направленные на устранение (снижение) уровня риска для жизни и здоровья населения.

Заключение. Полученные при проведении исследований результаты комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для селитебной территории, расположенной в зоне воздействия стационарных источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух агрохозяйственного объекта — молочно-товарной фермы, включающей оценки опасности воздействия объекта, качества атмосферного воздуха (0 баллов) и уровней риска здоровью, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха (0 баллов), выполненные расчеты комплексного показателя загрязнения атмосферы по суммарному показателю «P» (равного 0,74) и комплексного индекса загрязнения атмосферы (равного 1,55) на границе проектируемой санитарно-защитной зоны объекта, соответствующие «допустимой (I) степени», позволяют сделать вывод о том, что реализация планировочного мероприятия по организации для объекта (молочно-товарная ферма) санитарно-защитной зоны с максимальным сокращением базового размера до 49 м обеспечит соблюдение установленных гигиенических нормативов содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и приемлемые уровни риска здоровью на границе проектируемой санитарно-защитной зоны объекта и территории близлежащей жилой застройки.

Таким образом, практическое применение метода, приведенного в Инструкции по применению № 014-1121 [3], имеет достаточно широкий потенциал для использования при осуществлении государственного санитарного надзора за промышленными и иными объектами, оказывающими воздействие на атмосферный воздух селитебных территорий, в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия проживающего на них населения [4].

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). В рамках задания 04.03. «Разработать алгоритм комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для защиты территорий от химического загрязнения» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20190339).

Литература

1. *Дроздова, Е. В.* Медико-экологические риски в контексте устойчивого развития / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2019. — Вып. 29. — С. 168–177.

2. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–123 [Electronic resource]. — Mode of access: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf. — Date of access: 14.09.2023.

3. Метод комплексной гигиенической оценки мероприятий для территорий, расположенных в зонах воздействия объектов, являющихся источниками выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь, 14 дек. 2021 г., № 014–1121 / разраб.: С. И. Сычик [и др.]. — Минск : [б. и.], 2021. — 14 с.

4. *Просвирякова, И. А.* Комплексная гигиеническая оценка планировочных мероприятий, принимаемых в отношении территорий, расположенных в зонах воздействия источников выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух / И. А. Просвирякова, А. Е. Пшегрода // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2022. — Вып. 32. — С. 34–40.

Soloviov V. V., Pshegroda A. E., Sychik S. I., Sokolov S. M, Gritsenko T. D.

COMPREHENSIVE HYGIENIC ASSESSMENT OF PLANNING ACTIONS FOR TERRITORY LOCATED IN ZONE OF INFLUENCE OF STATIONARY SOURCES OF POLLUTANT EMISSIONS INTO THE ATMOSPHERIC AIR

Republican unitary enterprise «Scientific practical center of hygiene», Minsk, Belarus

The article discusses the results of a comprehensive hygienic assessment of planning measures for the territory located in the zone of influence of stationary sources of emissions of pollutants into the air of an agricultural facility. The comprehensive hygienic assessment included assessments of the hazards of exposure to the object, the quality of atmospheric air (0 points) and the levels of health risks caused by air pollution (0 points). Calculations of the complex indicator of air pollution according to the total indicator «P» (equal to 0.74) and the complex index of air pollution (equal to 1.55) at the border of the projected sanitary protection zone of the facility, corresponding to the «permissible (I) degree» were carried out. Based on the results of the studies, it was concluded that the implementation of planning measures to organize a sanitary protection zone for the facility (dairy farm) with a maximum reduction in the basic size to 49 m will ensure compliance with established hygienic standards for the content of pollutants in the atmospheric air and acceptable levels of risk health on the border of the projected sanitary protection zone of the facility and the residential area.

Keywords: comprehensive hygienic assessment, planning measures, stationary sources of emissions, pollutants, atmospheric air, sanitary protection zone, health risk assessment.

References.

1. *Drazdova A. V.* Medical-ecological risks in the context of sustainable development. In: Sychik S. I., chief ed.; Kosyachenko G. E., dep. chief. ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 29. Minsk; 2019: 168–77. (in Russian)

2. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–123. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf (accessed 14 September 2023).

3. A method for a comprehensive hygienic assessment of measures for territories located in the zones of influence of objects that are sources of emissions of pollutants into the atmospheric air: instructions for

use: approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus 2021 Dec. 14; No 014–1121. Minsk; 2021. 14 p. (in Russian)

4. *Prosviryakova I.A., Pshegroda A. E.* Comprehensive hygienic assessment of planning measures taken in relation to territories located in areas affected by sources of emissions of pollutants into the atmospheric air. In: Sychik S. I., chief ed.; Kosyachenko G. E., dep. chief. ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 32. Minsk; 2022: 34–40. (in Russian)

e-mail для переписки: *risk.factors@rspch.by*

Поступила 22.11.2023

УДК 614.75:502.175

Соловьев В. В., Пшегрода А. Е., Соколов С. М., Гриценко Т. Д.

САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЕКТНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ КОРРЕКТИРОВКЕ ОБЪЕДИНЕННОЙ САНИТАРНО-ЗАЩИТНОЙ ЗОНЫ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА

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

Аннотация. В статье рассматриваются результаты санитарно-гигиенической оценки планировочных решений по установлению (изменению) размеров санитарно-защитных зон (СЗЗ) объектов воздействия на здоровье человека и окружающую среду при рассмотрении перспективной возможности размещения нового объекта на промплощадке территориального промышленного комплекса (ТПК). В санитарно-гигиеническую оценку включен анализ данных о технологической структуре предприятия, выбросах от источников объекта в атмосферный воздух, расчетных концентрациях загрязняющих веществ на близлежащих селитебных территориях с учетом аналогичных выбросов предприятий, входящих в ТПК (промузел). Выполнены расчеты комплексного показателя загрязнения атмосферы по суммарному показателю «Р» (равному 1,71) и комплексного индекса загрязнения атмосферы (равного 2,24) на территории жилой застройки, соответствующие «допустимой (I) степени». По результатам проведенных исследований сделан вывод о том, что перспективные планировочные решения о размещении нового производства на площадях ТПК обеспечивают соблюдение гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха на прилегающей жилой территории и не требуют корректировки границ объединенной санитарно-защитной зоны территориального промышленного комплекса по химическому фактору воздействия.

Ключевые слова: санитарно-гигиеническая оценка, санитарно-защитная зона, проектные решения, оценка риска, территориальные промышленные комплексы, загрязняющие вещества, атмосферный воздух, минимизация риска здоровью.

Введение. На текущем этапе социально-экономического развития общества с учетом действующего технологического уклада проблема воздействия факторов среды обитания антропогенного генеза на здоровье проживающего населения, особенно в городских условиях, является достаточно актуальной ввиду наличия корреляционных связей между развитием промышленного потенциала и факторами среды обитания на селитебных территориях. Побочным неблагоприятным эффектом наличия подобных связей является воздействие определенных факторов среды обитания, прежде всего загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и уровней шума, обусловленных выбросами и эмиссиями промышленных объектов. Особую актуальность данная проблема приобретает в случаях, когда население близлежащих селитебных территорий находится в зоне воздействия нескольких рядом расположенных промышленных объектов. По нормативному определению под промышленным узлом следует понимать группу промышленных предприятий с общими объектами инженерной, социальной, транспортной, производственной инфраструктуры, пожарных депо, объединенных между собой производственными связями и расположенных в близлежащих поселениях [1]. Если группа предприятий располагается на одной территории (промышленной площадке) при наличии общих коммуникаций, инженерных сооружений, при определенном уровне кооперации производственных процессов, то для такой группы имеются основания использовать

термин «территориальный промышленный комплекс (промышленный узел)» (далее — ТПК). Такое размещение промышленных объектов выгодно прежде всего по экономическим причинам, так как промышленные узлы имеют развитую сеть коммуникаций и инженерных сооружений для обеспечения функционирования производств, что снижает затраты для субъектов хозяйствования. Поэтому данная форма размещения промышленных объектов в определенной мере востребована и на текущем этапе, и в ближайшей перспективе.

В то же время население, проживающее на близрасположенных к такому ТПК селитебных территориях, фактически подвергается совокупному воздействию выбросов загрязняющих веществ и уровней шума от источников объектов, входящих в данный ТПК. Особенностями экспозиции химического фактора воздействия могут являться значительно более широкий спектр выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух в случаях, когда характер производственных процессов на предприятиях, образующих ТПК, неоднороден, либо увеличение воздействия по аналогичным выбросам в случаях, когда производственные процессы сходны. Широта спектра химических веществ, присутствующих в атмосферном воздухе, как правило, увеличивает количество потенциальных негативных эффектов, оказывающих влияние на организм человека. Кроме того, с увеличением числа загрязнителей растет вероятность взаимного потенцирования вредного воздействия и риск образования новых, недостаточно изученных с точки зрения научной доказанности токсических соединений. Увеличение воздействия по аналогичным выбросам способно приводить к росту вероятности развития патологических эффектов острого (рефлекторного) действия. Учитывая вышеперечисленное, основываясь на прогнозировании тенденции дальнейшего развития ТПК, прежде всего в виде кластеров, считаем актуальным для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения проведение исследований в части применения метода санитарно-гигиенической оценки планировочных решений по установлению (изменению) размеров санитарно-защитных зон (далее — СЗЗ) объектов воздействия на здоровье человека и окружающую среду в отношении ТПК.

Цель исследований — дать санитарно-гигиеническую оценку планировочных решений по установлению (изменению) размеров объединенной санитарно-защитной зоны территориального промышленного комплекса по химическому фактору воздействия — загрязняющим веществам в атмосферном воздухе при размещении на его территории нового промышленного объекта.

Материалы и методы исследования. Для санитарно-гигиенической оценки планировочных решений по установлению (изменению) размеров СЗЗ объектов воздействия на здоровье человека и окружающую среду в отношении группы объектов, объединенных в ТПК, были использованы данные, приведенные в представленной для проведения оценки риска здоровью населения от воздействия шума и выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух проектной документации. Проведен анализ общих данных о планируемом к перспективному размещению в промышленном узле новом объекте и группе действующих объектов, образующих ТПК участка свободной экономической зоны, отражающих существующее положение и перспективу развития. Выполнена санитарно-гигиеническая оценка обоснования СЗЗ по фактору загрязнения атмосферного воздуха согласно методике, изложенной в Инструкции по применению [2].

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследований в ходе выполнения работы по оценке риска жизни и здоровью населения были проанализированы данные, отражающие существующее положение на промплощадке ТПК участка свободной экономической зоны и перспективу развития с учетом вероятного размещения нового объекта, в том числе функциональное назначение, производственную структуру и мощность, наличие технологического процесса, технологий и оборудования, являющихся источниками выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух и источниками физического воздействия, объемов выбросов, размеров СЗЗ и др.

Границы базовой СЗЗ размещаемого в промышленном узле нового производства (100 м) [3] не выходят за пределы установленного размера объединенной СЗЗ промышленного узла участка свободной экономической зоны. В соответствии с проектными решениями на промплощадке объекта будет действовать 7 источников загрязнения атмосферы, в том числе: организованных — 3 источника, из них 1 источник — аварийный; неорганизованных — 4 источника. К технологическим процессам на рассматриваемом объекте, сопровождающимся выделением и выбросом загрязняющих веществ в атмосферный воздух, относятся: работа металлообрабатывающего оборудования; работа деревообрабатывающего оборудования; покрасочные работы; выгрузка древесной

пыли из бункеров фильтров системы аспирации; сжигание топлива; движение автотранспорта по территории промплощадки (доставка сырья, вывоз готовой продукции, внутриплощадочные перевозки). Годовое количество выбрасываемых загрязняющих веществ от проектируемых источников по новому объекту в целом составит 0,809407 т/год.

На втором этапе была выполнена санитарно-гигиеническая оценка обоснования объединенной СЗЗ по фактору загрязнения атмосферного воздуха. Оценка по фактору загрязнения атмосферного воздуха проводилась с учетом:

• фоновых концентраций загрязняющих веществ в районе расположения объекта и выбросов по аналогичному спектру химических загрязнителей других предприятий-резидентов промышленного узла; количества, характеристик и параметров всех источников выбросов, расположенных на производственной площадке;

• величин максимальных разовых и валовых выбросов;

• сведений о нестационарности функционирования источников и регламенте работы оборудования (технологического процесса, технологии);

• производственной мощности и (или) проектной производственной мощности объекта; данных о запланированных мероприятиях, направленных на снижение загрязнения атмосферного воздуха (при наличии) и др.

Оценка обоснования СЗЗ по фактору загрязнения атмосферного воздуха с учетом одновременного присутствия в атмосфере нескольких химических веществ, входящих в состав выброса объекта (групп объектов), предусматривает расчет комплексного показателя загрязнения «Р» и (или) индекса качества атмосферного воздуха (согласно утвержденным методам).

Качественный и количественный состав выбросов от источников объекта приведен в таблице 1.

Таблица 1 — Качественный и количественный состав выбросов объекта (с учетом перспективы развития)

№ п/п	Код вещества	Наименование вещества	Величина валового выброса	
			M, г/с	G, т/год
1	0301	Азот (IV) оксид (азота диоксид)	0,054243	0,041268
2	0304	Азот (II) оксид (азота оксид)	0,005951	0,000447
3	0328	Углерод черный (сажа)	0,003574	0,002514
4	0330	Серы диоксид	0,013902	0,006255
5	0337	Углерода оксид	0,130328	0,278303
6	0401	Углеводороды предельные алифатического ряда C_1—C_{10}	0,005143	0,000386
7	0550	Углеводороды непредельные алифатического ряда	0,000229	0,000017
8	0551	Углеводороды алициклические	0,003429	0,000257
9	0620	Винилбензол (стирол)	0,000000	0,000000
10	0655	Углеводороды ароматические	0,002629	0,000197
11	0703	Бенз(а)пирен	0,000000	0,000000
12	1325	Формальдегид (метаналь)	0,000476	0,000034
13	2754	Углеводороды предельные алифатического ряда C_{11}—C_{19}	0,014450	0,032567
14	2868	Эмульсол	0,000006	0,000066
15	2902	Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	0,002084	0,043800
16	2908	Пыль неорганическая (SiO_2 < 70 %)	0,009716	0,102134
17	2936	Пыль древесная	0,009581	0,301162
Итого от всех источников объекта (организованных, неорганизованных)			*0,255741*	*0,809407*
Итого от организованных стационарных источников			–	0,456271
Итого от неорганизованных стационарных источников			–	0,353136

Были проанализированы данные о максимальных расчетных концентрациях загрязняющих веществ в атмосферном воздухе от источников объекта с учетом фоновых уровней загрязнения и выбросов предприятий промышленного узла участка свободной экономической зоны по анало-

гичным ингредиентам. В анализ были приняты следующие приоритетные вещества, присутствующие в выбросах территориального промышленного комплекса:

азота (IV) оксид (азота диоксид); азота (II) оксид (азота оксид); серы диоксид (ангидрид сернистый, серы (IV) оксид, сернистый газ); углерода оксид (окись углерода, угарный газ); твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль); формальдегид (метаналь); углерод черный (сажа); винилбензол (стирол); углеводороды предельные алифатического ряда C_{11}—C_{19}; эмульсол (смесь: вода — 97,6 %; нитрит натрия — 0,2 %; сода кальцинированная — 0,2 %; масло минеральное — 2 %); пыль неорганическая, содержащая двуокись кремния менее 70 %; пыль древесная.

Для оценки степени суммарного загрязнения атмосферного воздуха рядом веществ использовали комплексный показатель загрязнения атмосферы — индекс загрязнения атмосферного воздуха (далее — ИЗА). Расчет ИЗА для одного вещества проводится по формуле (1):

$$L_i = \left(\frac{q_i}{\text{ПДК}_i} \right)^{\text{K}_i}, \qquad (1)$$

где q_i — концентрация i-го вещества;

ПДК_i — предельно допустимая концентрация соответствующего периода осреднения;

K_i — безразмерный коэффициент, позволяющий привести степень загрязнения воздуха i-м веществом к степени загрязнения воздуха диоксидом серы. Значения K_i равны 0,9; 1,0; 1,3; 1,7 соответственно для 4, 3, 2 и 1 классов опасности вещества.

Комплексный ИЗА (далее — КИЗА), учитывающий m веществ, присутствующих в атмосфере, рассчитывался по формуле (2):

$$I(m) = \sum_{i=1}^{m} \left(\frac{q_i}{\text{ПДК}_i} \right)^{\text{K}_i}. \qquad (2)$$

КИЗА отражает уровень загрязнения атмосферы (в единицах ПДК диоксида серы), которому соответствуют фактически наблюдаемые концентрации m веществ в городской атмосфере, т. е. показывает, во сколько раз суммарный уровень загрязнения воздуха превышает допустимое значение по рассматриваемой совокупности примесей в целом. Характеристика суммарного загрязнения позволяет учитывать концентрации примесей многих веществ и представлять уровень загрязнения воздуха одним числом.

Гигиеническая оценка степени загрязнения атмосферного воздуха по величине КИЗА (при $m = 5$): I — допустимая (до 5); II — слабая (5–8); III — умеренная (8–15); IV — сильная (15–30); V — опасная (31 и выше).

Расчет КИЗА проводился на перспективное положение с учетом заявленных проектных решений на основании результатов расчета рассеивания выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, представленных в проектной документации. Результаты расчета приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Комплексный индекс загрязнения атмосферного воздуха *(перспективное положение)* от объекта в расчетных точках на территории жилой застройки

Загрязняющее вещество	Класс опасности	Граница жилой зоны		
		кратность ПДК	индекс загрязнения атмосферного воздуха	вклад в комплексный индекс загрязнения атмосферного воздуха, %
Азота (IV) оксид (азота диоксид)	2	0,632	0,551	20,12
Серы диоксид (ангидрид сернистый, серы (IV) оксид, сернистый газ)	3	0,334	0,334	12,20
Углерода оксид (окись углерода, угарный газ)	4	0,181	0,215	7,85

Окончание таблицы 2

Загрязняющее вещество	Класс опасности	Граница жилой зоны		
		кратность ПДК	индекс загрязнения атмосферного воздуха	вклад в комплексный индекс загрязнения атмосферного воздуха, %
Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	3	0,293	0,293	10,71
Формальдегид (метаналь)	2	0,882	0,849394	31,04
Углерод черный (сажа)	3	0,109	0,109	3,98
Винилбензол (стирол)	2	0,001	0,000	0,00
Углеводороды предельные алифатического ряда C_{11}–C_{19}	4	0,021	0,031	1,13
Эмульсол	–	0,059	0,059	2,16
Пыль неорганическая, содержащая двуокись кремния менее 70 %	3	0,102	0,102	3,73
Пыль древесная	3	0,194	0,194	7,09
Комплексный индекс загрязнения атмосферы				2,74
Комплексный индекс загрязнения атмосферы приоритетными веществами (m = 5) (твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль); азота (IV) оксид (азота диоксид), серы диоксид (ангидрид сернистый, серы (IV) оксид, сернистый газ), углерода оксид (окись углерода, угарный газ), формальдегид (метаналь))				2,24

Гигиеническая оценка степени опасности загрязнения атмосферного воздуха при одновременном присутствии нескольких загрязняющих химических веществ в воздухе проводилась по величине суммарного показателя загрязнения «Р», учитывающего кратность превышения ПДК, класс опасности вещества, количество совместно присутствующих загрязнителей в атмосфере.

Показатель «Р» учитывает характер комбинированного действия загрязняющих веществ по типу неполной суммации.

Расчет комплексного показателя «Р» проводится по формуле (3):

$$P_i = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} K_i^2}, \qquad (3)$$

где P_i — суммарный показатель загрязнения;

K_i — «нормированные» по ПДК концентрации веществ 1, 2, 4 классов опасности, «приведенные» к таковой биологически эквивалентного 3-го класса опасности по коэффициентам изоэффективности.

Современный алгоритм расчета комплексного показателя загрязнения атмосферного воздуха использует для «приведения» нормированных по $ПДК_{мр}$ концентраций веществ разных классов опасности к таковым 3-го класса опасности следующие коэффициенты изоэффективности: 1 класс — 2,0; 2 класс — 1,5; 3 класс — 1,0; 4 класс — 0,8.

Фактическое загрязнение атмосферного воздуха населенных мест оценивается в зависимости от величины показателя «Р» по пяти степеням (таблица 3).

Таблица 3 — Оценочная шкала показателя «Р»

Степень загрязнения атмосферного воздуха	Величина комплексного показателя «Р» при числе загрязнителей атмосферы			
	2–3	4–9	10–20	20 и более
I — допустимая	до 1,6	до 3,0	до 5,0	до 7,1
II — слабая	1,7–3,2	3,1–4,8	5,1–6,4	7,2–8,0
III — умеренная	3,3–6,4	4,9–9,6	6,5–12,8	8,1–16,0
IV — сильная	6,5–12,8	9,7–19,2	12,9–25,6	16,1–32,0
V — опасная	12,9 и выше	19,3 и выше	25,7 и выше	32,1 и выше

Загрязнение I степени является безопасным для здоровья населения, при загрязнении II–V степени возникновение негативных эффектов возрастает с увеличением степени загрязнения атмосферы. Результаты расчета приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Гигиеническая оценка показателя «Р» суммарного загрязнения атмосферного воздуха *(на перспективное положение)* по расчетным значениям максимальных концентраций загрязняющих веществ от объекта с учетом фоновых уровней в расчетных точках на территории жилой застройки

Загрязняющее вещество	Класс опасности	Кратность превышения ПДК	
		фактическая	приведенная к 3-му классу
Азота (IV) оксид (азота диоксид)	2	0,632	0,948
Серы диоксид (ангидрид сернистый, серы (IV) оксид, сернистый газ)	3	0,334	0,334
Углерода оксид (окись углерода, угарный газ)	4	0,181	0,1448
Твердые частицы (недифференцированная по составу пыль/аэрозоль)	3	0,293	0,293
Формальдегид (метаналь)	2	0,882	1,323
Углерод черный (сажа)	3	0,109	0,109
Винилбензол (стирол)	2	0,001	0,0015
Углеводороды пред. алифатического ряда C_{11}—C_{19}	4	0,021	0,0168
Эмульсол	–	0,059	0,059
Пыль неорганическая, содержащая двуокись кремния менее 70%	3	0,102	0,102
Пыль древесная	3	0,194	0,194
Показатель «Р» составил 1,71, что соответствует «допустимой (I) степени» загрязнения атмосферного воздуха			

Учитывая данные проведенного анализа на первом этапе исследований и результаты проведенной санитарно-гигиенической оценки обоснования объединенной СЗЗ по фактору загрязнения атмосферного воздуха, в том числе «допустимую» степень загрязнения атмосферного воздуха по суммарному показателю «Р» и комплексному индексу загрязнения атмосферы (КИЗА) на территории жилой застройки, близлежащей к объединенной СЗЗ промышленного узла, можем сделать вывод о том, что заявленные проектные решения при их реализации на перспективу не влекут существенного ухудшения качества атмосферы на селитебной территории. В дальнейшем данный вывод необходимо подтвердить результатами проведенной оценки риска по химическому фактору.

Таким образом, применение элементов метода санитарно-гигиенической оценки планировочных решений по установлению (изменению) размеров СЗЗ объектов воздействия на здоровье человека и окружающую среду при рассмотрении перспективной возможности размещения нового объекта на промплощадке ТПК позволяет дать комплексную гигиеническую оценку по химическому фактору воздействия данным проектным решениям при проведении анализа данных о технологической структуре предприятия, выбросах от источников объекта в атмосферный воздух, расчетных концентрациях загрязняющих веществ на близлежащих селитебных территориях с учетом аналогичных выбросов предприятий, входящих в ТПК (промузел), комплексного показателя загрязнения атмосферы и показателя суммарного уровня загрязнения воздуха. Результаты комплексной гигиенической оценки могут быть применены в практическом плане, в том числе как одно из слагаемых гигиенического обоснования принятия решения о достаточности либо недостаточности размеров единых санитарно-защитных зон территориальных промышленных комплексов (промышленных узлов) при размещении в них новых производств.

Заключение. На основании санитарно-гигиенической оценки планировочных решений по установлению (изменению) размеров СЗЗ объектов воздействия на здоровье человека и окружающую среду при рассмотрении перспективной возможности размещения нового объекта на промплощадке ТПК, включающей анализ данных о технологической структуре предприятия, выбросах от источников объекта в атмосферный воздух, расчетных концентрациях загрязняющих веществ на близлежащих селитебных территориях с учетом аналогичных выбросов предприятий, входящих в ТПК (промузел), выполненные расчеты комплексного показателя загрязнения атмосферы по суммарному показателю «Р» (равного 1,71) и комплексного индекса загрязнения атмосферы (равного

2,24) на территории жилой застройки, соответствующие «допустимой (I) степени», обоснован вывод о том, что перспективные планировочные решения о размещении нового производства на площадях территориального промышленного комплекса обеспечивают соблюдение гигиенических нормативов качества атмосферного воздуха на прилегающей жилой территории и не требуют корректировки границ объединенной санитарно-защитной зоны территориального промышленного комплекса по химическому фактору воздействия.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). В рамках задания 04.03. «Разработать алгоритм комплексной гигиенической оценки планировочных мероприятий для защиты территорий от химического загрязнения» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20190339).

Литература

1. Об утверждении и введении в действие строительных норм СН 3.01.01-2020 [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва архитектуры и строительства Респ. Беларусь, 16 ноября 2020 г., № 86. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136502p. — Дата доступа: 29.08.2023.

2. Метод санитарно-гигиенической оценки проектных решений по установлению (изменению) размеров санитарно-защитных зон объектов воздействия на здоровье человека и окружающую среду: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 24 дек. 2020 г., рег. № 002-1220 / разраб.: С. И. Сычик [и др.]. — Минск : [б. и.], 2020. — 17 с.

3. Специфические санитарно-эпидемиологические требования к установлению санитарно-защитных зон объектов, являющихся объектами воздействия на здоровье человека и окружающую среду [Электронный ресурс] : утв. постановлением Совета Министров Респ. Беларусь, 11 декабря 2019 г., № 847. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C21900847. — Дата доступа: 29.08.2023.

Soloviov V. V., Pshegroda A. E., Sokolov S. M., Gritsenko T. D.

SANITARY-HYGIENIC ASSESSMENT OF DESIGN SOLUTIONS FOR THE ESTABLISHMENT OF SANITARY PROTECTIVE ZONES OF THE TERRITORIAL INDUSTRIAL COMPLEX

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The article discusses the results of a sanitary and hygienic assessment of planning decisions to establish (change) the size of sanitary protection zones (hereandafter — SPZ) of objects impacting human health and the environment when considering the promising possibility of placing a new facility on the industrial site of the territorial industrial complex (hereandafter — TIC). The sanitary and hygienic assessment includes an analysis of data on the technological structure of the enterprise, emissions from the facility's sources into the atmospheric air, estimated concentrations of pollutants in nearby residential areas, taking into account similar emissions from enterprises included in the TIC (industrial complex). Calculations of the complex indicator of air pollution according to the total indicator «P» (equal to 1.71) and the complex index of air pollution (equal to 2.24) in residential areas corresponding to the «permissible (I) degree» were carried out. Based on the results of the studies, it was concluded that promising planning decisions on the location of new production on the TIC premises ensure compliance with hygienic air quality standards in the adjacent residential area and do not require adjustment of the boundaries of the united sanitary protection zone of the territorial industrial complex for the chemical exposure factor.

Keywords: sanitary-hygienic assessment, sanitary protection zone, design solutions, risk assessment, territorial industrial complexes, pollutants, atmospheric air, minimizing health risks.

References.

1. On the approval and enforcement of building codes BC 3.01.01-2020: approved by the Decree of the Ministry of Architecture and Construction of the Republic of Belarus; November 16, 2020, No. 86. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22136502p (accessed 29 August 2023). (in Russian)

2. Method for sanitary and hygienic assessment of design solutions for establishing (changing) the sanitary protection zones size of objects impacted on human health and the environment: instructions for use No 002-1220: approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus 2020, Dec. 24. Minsk; 2020. 17 p. (in Russian)

3. Specific sanitary and epidemiological requirements for the establishment of sanitary protection zones of objects that are subject to impact on human health and the environment: approved by the Decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus; December 11, 2019, No. 847. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C21900847 (accessed 29 August 2023). (in Russian)

e-mail для переписки: *risk.factors@rspch.by*

Поступила 21.11.2023

УДК 613.3+614.777

Суровец Т. З., Дроздова Е. В., Журихина Л. Н.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВОД РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НА *TETRAHYMENA PYRIFORMIS*

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

Аннотация. В статье представлены результаты изучения биологического действия вод различной степени минерализации в исследованиях на *Tetrahymena pyriformis*. Проведена оценка биологического действия вод с уровнем минерализации 200–500 мг/л природного состава и имитатов на основе минеральной добавки «Северянка» с минерализацией 50, 200–500, 1000 и 2000 мг/л по коэффициенту адаптогенности первого и седьмого жизненных циклов популяции с последующим расчетом показателя резерва адаптации. Для образца питьевой воды с уровнем общей минерализации 2000 мг/л выявлено угнетение генеративной функции тест-объекта, проявившееся в изменении формы, замедленном движении и вздрагивании, а также статистически значимое снижение адаптационного потенциала как в первом, так и в седьмом жизненном цикле популяции ($p < 0,05$).

Ключевые слова: питьевая вода, минеральный состав, макро- и микроэлементы, токсичность, *Tetrahymena pyriformis*.

Введение. В настоящее время проблема обеспечения населения питьевой водой надлежащего качества рассматривается как элемент национальной безопасности государства [1]. Неудовлетворительное качество питьевой воды может стать причиной развития заболеваний со стороны различных органов и систем, являться причиной дополнительных случаев смертности [2]. Результаты многочисленных экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии связи между измененным минеральным составом воды и развитием значительного количества заболеваний населения [3–12]. Наши исследования, проведенные в хроническом эксперименте на классических лабораторных животных (крысах), свидетельствуют о том, что употребление воды с крайними уровнями общей минерализации (0 и 2000 мг/л) вызывало наиболее выраженные изменения со стороны внутренних органов (почки и печень), а также показателей крови и мочи у крыс [13, 14].

В последнее время все большее распространение находит применение и использование методов биотестирования на альтернативных тест-моделях, сущностью которых являются оценка токсичности (безвредности) или других свойств исследуемого объекта на тест-моделях и экстраполяция полученных данных на организм человека или животных. Анализ имеющихся результатов исследований различных объектов на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* (далее — *T. pyriformis*) позволил выявить их высокую воспроизводимость, достоверность, корреляцию с результатами экспериментов на теплокровных животных, возможность экстраполяции полученных данных на человека, что свидетельствует о возможности использования данного тест-объекта для оценки токсичности и биологического действия вод с различной степенью минерализации [15].

Учитывая вышеизложенное, представлялась актуальной оценка биологического действия питьевых вод с различным уровнем минерализации на альтернативных тест-моделях в остром, подостром, хроническом и пролонгированном экспериментах.

Цель настоящей работы — оценка токсичности и биологического действия вод различной степени минерализации в исследованиях на *T. pyriformis*.

Материалы и методы. Постановка экспериментальных исследований проводилась в государственном предприятии «НПЦГ» на популяции одноклеточных эукариотических организмов —

инфузориях *T. pyriformis* согласно [16]. Объектами исследования являлись дистиллированная вода (контроль, образец № 1), водопроводная вода природного состава с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л (образец № 2); имитаты питьевой воды с уровнями минерализации 1000 мг/л (образец № 3), 2000 мг/л (образец № 4), 50 мг/л (образец № 5) и 200–500 мг/л (образец № 6). Для приготовления имитатов воды использовали минеральную добавку «Северянка» (состав № 1) производства ООО «Эко-Проект» (Российская Федерация), которая представляет собой объединенный раствор хлоридов кальция (7,3 %), магния (4,3 %) в очищенной воде (88,4 %). Содержание кальция и магния в приготовленных образцах проверяли лабораторно (таблица 1).

Таблица 1 — Содержание кальция и магния в исследуемых образцах воды

Номинальная минерализация воды, мг/л	Кальций (Ca^{2+}), мг/л	Магний (Mg^{2+}), мг/л
50	13,7	7,12
200–500	57,9	15,2
1000	199,0	102,5
2000	368,8	192,5

Принцип методов исследований на *T. pyriformis* заключается в анализе характера роста популяции в среде культивирования, содержащей исследуемые объекты. Проводилась оценка токсичности вод с различной степенью минерализации в остром и подостром экспериментах, а также оценка биологического действия в хроническом и пролонгированном эксперименте. Биологическое действие воды оценивали по коэффициенту адаптогенности первого (хронический эксперимент) и седьмого (пролонгированный эксперимент) жизненных циклов популяции *T. pyriformis* с расчетом показателя резерва адаптации. Показатели 7-го жизненного цикла позволяют оценить длительность применения питьевой воды с различной степенью минерализации. Продолжительность острого эксперимента составила 5 часов, подострого — 24 часа.

Семикратный пересев (воздействие объекта на протяжении 7 жизненных циклов популяции) соответствует его действию на 7 поколений теплокровного животного. В интервалах 24–48–72–96 часов (хронический эксперимент) и 312–336–360–384 часов рассчитывали показатели: коэффициент адаптогенности (далее — $K_{ад}$) и резерв адаптации (далее — $P_{ад}$). $K_{ад}$ — интегральный показатель, являющийся числовым выражением ответной реакции организма *T. pyriformis* на химический или физический раздражитель. Значения $K_{ад}$ и $P_{ад}$ $1{,}00 \pm 0{,}05$ свидетельствуют о равновесии механизмов адаптации (гомеостаз). Когда эти величины менее 1, адаптационный потенциал снижен. $K_{ад} > 1$ свидетельствует о стимуляции механизмов адаптации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистического пакета программ Statistica 13, Microsoft Excel. Определяли среднее арифметическое каждого вариационного ряда ($\overline{X}$), среднеквадратичное отклонение (S), стандартную ошибку (m), коэффициент вариации (V) и устанавливали степень вероятности нулевой гипотезы по сравнению с контролем путем вычисления критерия Стьюдента (t). При уровне значимости $p < 0{,}05$ различие средних арифметических сравниваемых рядов считали статистически достоверными.

Результаты и их обсуждение. При исследовании токсичности исследуемых образцов воды в остром эксперименте (время экспозиции 5 часов) установлено, что вода с уровнем общей минерализации 50, 200–500 и 1000 мг/л не оказала видимого влияния на состояние организмов, наблюдался прирост численности инфузорий в пределах 3–12 % по отношению к контролю. В образце воды с уровнем общей минерализации 2000 мг/л наблюдалось незначительное снижение численности популяции по сравнению с контролем на 2–9 %. Гибели инфузорий в исследованных образцах не обнаружено.

При оценке подострой токсичности (время экспозиции — 24 часа) исследуемых образцов воды с уровнем общей минерализации 200–500 и 50 мг/л наблюдалось увеличение численности инфузорий по сравнению с контрольным уровнем на 2–6 %. В образцах с уровнем общей минерализации 1000 и 2000 мг/л наблюдалось снижение численности инфузорий на уровне 4 и 9 % соответственно по отношению к контрольному образцу. Мертвых инфузорий в исследованных образцах не обнаружено.

Рассчитать класс опасности для исследуемых образцов в остром и подостром эксперименте не представилось возможным ввиду отсутствия доз, вызывающих гибель 16, 50 и 84 % особей. Испытанные образцы воды не оказали токсического действия на *T. pyriformis*.

Оценка биологического действия вод с различным уровнем общей минерализации в хроническом и пролонгированном эксперименте позволила установить следующее. Визуальная оценка состояния популяций *T. pyriformis,* культивируемой в средах, содержащих воду с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л (образец № 2), 1000 мг/л (образец № 3) и 50 мг/л (образец № 5) на этапах интерфазной активности не обнаружила каких-либо видимых морфологических и функциональных нарушений со стороны отдельных особей по сравнению с контрольным образцом. Инфузории в среде, содержащей воду с уровнем общей минерализации 2000 мг/л (образец № 4), в фазе замедленного роста (72 ч) и стационарной (96 ч) имели округлую форму, замедленное движение и вздрагивали.

В среде культивирования *T. pyriformis*, содержащей воду с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л, стимуляция роста отмечалась на протяжении всего первого жизненного цикла популяции. Численность популяции на этапах 24, 48, 72 и 96 часов увеличилась на 29, 153, 108 и 82 % соответственно ($p < 0,05$) по отношению к ее численности в среде того же состава, но без минерализации (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2 — Изменение численности *Tetrahymena pyriformis* в хроническом эксперименте в среде, содержащей питьевую воду с различной степенью минерализации

№ образца, минерализация	Время экспозиции, ч			
	24	48	72	96
Численность популяции, % к контролю				
1 (К) (0 мг/л)	100 ± 3,5	100 ± 4,3	100 ± 2,9	100 ± 1,3
2 (200–500 мг/л)	129 ± 7,7*	253 ± 9,4*	208 ± 2,5*	182 ± 3,2*
3 (1000 мг/л)	100 ± 4,3	91 ± 3,0	96 ± 2,1	92 ± 0,3*
4 (2000 мг/л)	91 ± 1,7	70 ± 0,7*	78 ± 0,5*	63 ± 3,7*
5 (50 мг/л)	106 ± 3,4	106 ± 2,0	104 ± 3,8	101 ± 0,7
* статистически значимые изменения по отношению к контролю при $p < 0,05$.				

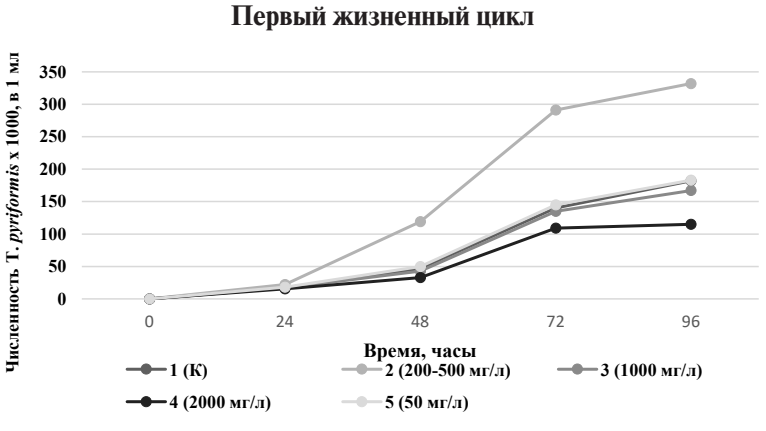


Рисунок 1 — Численность популяции *T. pyriformis* в хроническом эксперименте

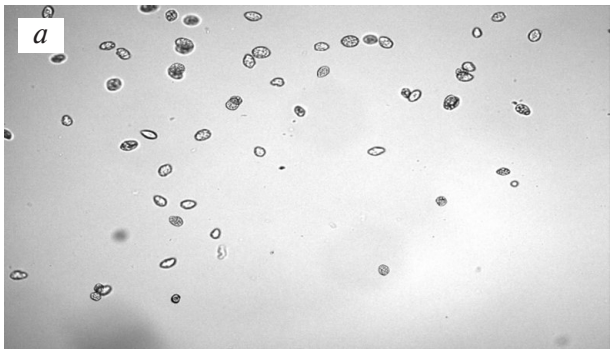
При прохождении популяцией первого жизненного цикла в среде культивирования, содержащей воду с уровнем общей минерализации 1000 мг/л, наблюдалось отсутствие видимого эффекта в лаг-фазе, снижение численности популяции в логарифмической фазе и фазе замедленного роста на 9 и 4 % соответственно не носило статистически значимых различий по сравнению с ее численностью в контрольном образце ($p > 0,05$). В стационарной фазе (96 ч) отмечено достоверное снижение численности *T. pyriformis* по отношению к контрольному уровню на 8 % ($p < 0,05$) (таблица 2, рисунок 1).

Снижение численности популяции на протяжении всего первого жизненного цикла характерно для образца № 4 (содержащего воду с уровнем общей минерализации 2000 мг/л), при этом в фазе логарифмического роста, замедленного роста и стационарной оно составило 30, 22 и 37 % соответственно по отношению к контрольному образцу ($p < 0,05$) (таблица 2, рисунок 1).

В среде культивирования, содержащей воду с уровнем общей минерализации 50 мг/л (образец № 5), численность популяции на протяжении первого жизненного цикла не носила статистически значимых различий по сравнению с ее численностью в контроле. В интервале 24, 48, 72 и 96 часов она выросла на 6, 6, 4 и 1 % соответственно по отношению к контрольному уровню ($p > 0,05$) (таблица 2, рисунок 1).

Визуальная оценка состояния популяций *T. pyriformis*, культивируемой в средах, содержащих воду с уровнями общей минерализации 200–500 мг/л (образец № 2), 1000 мг/л (образец № 3) и 50 мг/л (образец № 5) на этапах интерфазной активности седьмого жизненного цикла не обнаружила каких-либо видимых морфологических и функциональных нарушений со стороны отдельных особей по сравнению с контрольным (образец № 1).

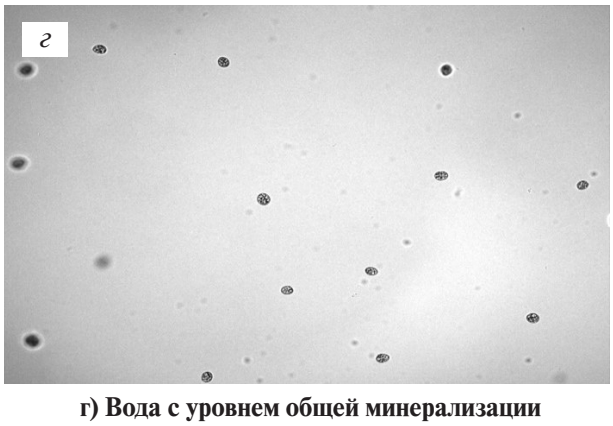
Популяции инфузорий *T. pyriformis* в пролонгированном эксперименте в контрольном и опытных образцах продемонстрированы на рисунке 2.



а) Контрольный образец (дистиллированная вода)

б) Вода с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л

в) Вода с уровнем общей минерализации 1000 мг/л



г) Вода с уровнем общей минерализации 2000 мг/л

д) Вода с уровнем общей минерализации 50 мг/л

Рисунок 2 — Популяция *T. pyriformis* в пролонгированном эксперименте (384 ч) (под микроскопом при увеличении объектив 10, окуляр 10)

Исследован характер роста популяции в лаг-фазе (312 ч), логарифмической фазе (336 ч), фазе замедленного роста (360 ч), стационарной фазе (384 ч) седьмого жизненного цикла в опытных образцах.

Установлено, что вода с уровнем общей минерализации 50 и 200–500 мг/л не оказала вредного воздействия на популяцию *T. pyriformis*. Стимуляция роста инфузорий в среде культивирования с водой с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л составила 68–164 % ($p < 0,05$) от контрольного уровня, т. е. сохранилась на протяжении семи жизненных циклов. Стимуляция роста инфузорий в образце воды с уровнем общей минерализации 50 мг/л на протяжении 312–360 ч составила 5–9 % и не претерпевала статистически достоверных изменений по отношению к контролю. В стационарной фазе роста популяции отмечено незначительное снижение ее численности по отношению к контрольному уровню (2 % при $p > 0,05$).

При изучении биологического действия воды с уровнем общей минерализации 1000 мг/л в седьмом жизненном цикле популяции установлено снижение ее численности до 12 % к 384 ч по отношению к контрольному уровню ($p < 0,05$).

Вода с уровнем общей минерализации 2000 мг/л оказала негативное воздействие на популяцию *T. pyriformis* в седьмом жизненном цикле, что проявилось в морфологических и функциональных изменениях, угнетении генеративной функции. При просмотре инфузорий в капле под микроскопом на протяжении всего жизненного цикла отмечено изменение формы — округлая (рисунок 2, г) и характера движения — замедленное и вздрагивание. Мертвых инфузорий не наблюдалось. При подсчете численности популяции на протяжении всех фаз развития прослеживалось снижение ее численности от 13 % в лаг-фазе до 35 % в стационарной фазе по отношению к контрольному уровню ($p < 0,05$).

При оценке адаптации *T. pyriformis* к пролонгированному воздействию образцов воды с различной степенью минерализации можно отметить следующее. Вода с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л оказала чрезвычайно выраженный адаптогенный эффект: коэффициент адаптогенности первого и седьмого жизненного цикла составил $1,98 \pm 0,001$ и $1,77 \pm 0,006$ соответственно. Однако пролонгированное воздействие такой воды привело к истощению адаптационных резервов популяции на 10 % по отношению к контрольному уровню (рисунки 3, 4).

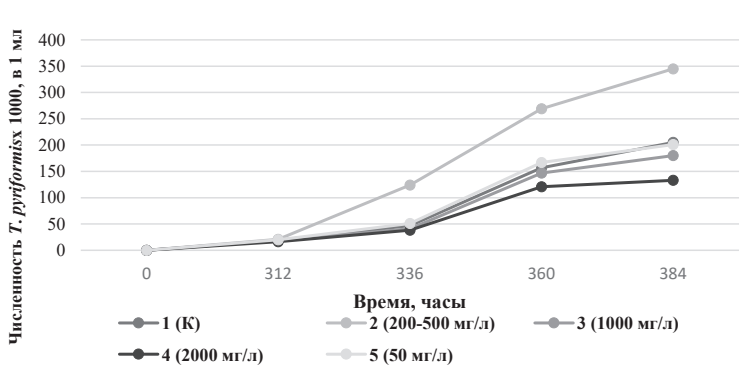
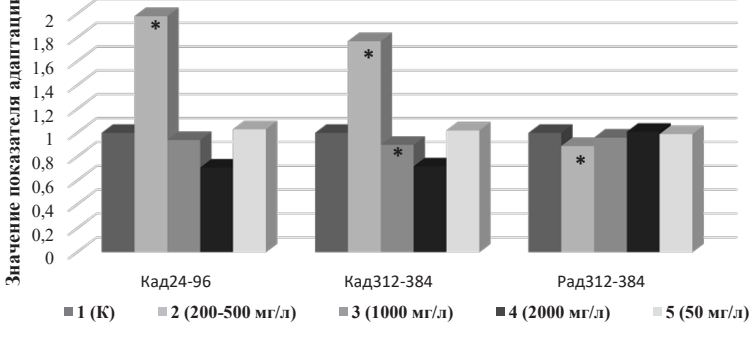


Рисунок 3 — Численность популяции *T. pyriformis* в пролонгированном эксперименте



*** — статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,05$**

Рисунок 4 — Адаптация *Tetrahymena pyriformis* к пролонгированному воздействию

В образце, содержащем воду с уровнем общей минерализации 1000 мг/л, установлено незначительное снижение адаптационного потенциала популяции на 6–10 % ($К_{ад}$ = 0,94 и $К_{ад}$ = 0,90 соответственно в первом и седьмом жизненном цикле), при этом резерв адаптации снизился лишь на 5 % по отношению к контрольному уровню, что свидетельствует о равновесии механизмов адаптации (рисунки 3, 4).

В образце № 4 с уровнем общей минерализации 2000 мг/л снижен адаптационный потенциал как в первом, так и в седьмом жизненном цикле ($К_{ад}$ = 0,71 и $К_{ад}$ = 0,72 соответственно), при этом резерв адаптации близок к контролю (рисунки 3, 4).

В среде, содержащей воду с уровнем общей минерализации 50 мг/л, адаптационный потенциал популяции на протяжении семи жизненных циклов сохранился на контрольном уровне ($К_{ад}$ = 1,03 и $К_{ад}$ = 1,02 для первого и седьмого жизненного цикла соответственно) и резерв адаптации *T. pyriformis* равен контрольному уровню (рисунки 3, 4).

Ранее нами проводилось изучение токсичности и биологического действия вод различной степени минерализации с помощью люминесцентного бактериального теста с использованием измерительного прибора-люминометра типа «Биотокс-10», результаты которого позволили установить, что есть различия для образцов воды с минерализацией 200–500 мг/л (соответствует диапазону физиологической полноценности) природного состава и приготовленного с использованием минеральной добавки «Северянка». В этой связи нам показалось интересным провести исследования по изучению токсичности и биологического действия указанных образцов на тест-моделях *Tetrahymena pyriformis*.

Проведена оценка биологического действия объектов в хроническом и пролонгированном эксперименте. Визуальная оценка состояния популяций *T. pyriformis*, культивируемой в средах, содержащих исследуемые образцы, на этапах интерфазной активности первого и седьмого жизненных циклов не обнаружила каких-либо видимых морфологических и функциональных нарушений со стороны отдельных особей по сравнению с контрольным образцом.

При прохождении популяцией первого жизненного цикла в среде культивирования, содержащей водопроводную воду природного состава (с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л, образец № 6), в лаг-фазе и логарифмической фазе наблюдалась стимуляция роста на 12 и 10 % соответственно по сравнению с контролем, но не носила статистически значимых различий по сравнению с ее численностью в контроле ($p > 0,05$). Вместе с тем отмечено достоверное снижение численности *T. pyriformis* по отношению к контрольному уровню в фазе замедленного роста и стационарной фазе на 8 и 3 % соответственно ($p < 0,05$).

В среде культивирования *T. pyriformis*, содержащей имитат воды, приготовленный с использованием добавки (уровень общей минерализации 200–500 мг/л), лаг-фаза и логарифмическая фаза характеризовались отсутствием видимого эффекта по отношению к контролю. На этапах 72 и 96 часов отмечалось достоверное снижение численности популяции на 12 и 8 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольному уровню соответственно.

Исследован характер роста популяции в лаг-фазе (312 ч), логарифмической фазе (336 ч), фазе замедленного роста (360 ч), стационарной фазе (384 ч) седьмого жизненного цикла в опытных образцах с водой. Установлено, что водопроводная вода природного состава не оказала вредного воздействия на популяцию *T. pyriformis*. Стимуляция роста инфузорий в среде культивирования составила 18 и 4 % от контрольного уровня на этапах лаг-фазы и логарифмического роста соответственно. В фазе замедленного роста численность популяции в среде, содержащей водопроводную воду, незначительно снизилась по отношению к контролю (4 % при $p > 0,05$), в фазе стационарного роста — сравнялась с контрольным уровнем.

При изучении биологического действия приготовленного имитата воды в седьмом жизненном цикле популяции установлена стимуляция роста на 9 % (312 ч), 3 % (336 ч) и незначительное снижение численности популяции по отношению к контрольному уровню на этапах 240–384 ч (6 и 2 % соответственно), при этом статистически достоверных изменений по отношению к контролю не выявлено.

При оценке адаптации *T. pyriformis* к пролонгированному воздействию испытанных образцов выявлено, что для образца водопроводной воды природного состава характерно незначительное снижение адаптационного потенциала популяции на 1–3 % ($К_{ад}$ = 0,97 и $К_{ад}$ = 0,99 соответственно в первом и седьмом жизненном цикле), при этом резерв адаптации равен контрольному уровню, что свидетельствует о равновесии механизмов адаптации (таблица 3).

Таблица 3 — Адаптация *Tetrahymena pyriformis* к пролонгированному воздействию образцов воды с различной степенью минерализации

Образец	$К_{ад24–96}$	$К_{ад312–384}$	$Р_{ад312–384}$
Контроль (0 мг/л)	1,00 ± 0,006	1,00 ± 0,013	1,01 ± 0,012
200–500 мг/л (природный состав)	0,97 ± 0,012	0,99 ± 0,013	1,03 ± 0,010
200–500 мг/л (имитат)	0,92 ± 0,005*	0,97 ± 0,014	1,07 ± 0,014*
* статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,05$.			

В среде, содержащей имитат питьевой воды с уровнем минерализации 200–500 мг/л, адаптационный потенциал популяции снизился как в первом, так и в седьмом жизненном цикле на 8 % ($p < 0,05$) и 3 % соответственно. Вместе с тем резерв адаптационных возможностей популяции инфузорий оказался незначительно выше ($Р_{ад} = 1,07$), чем у популяции в среде с природной водопроводной водой ($Р_{ад} = 1,03$) (таблица 3).

Заключение. Таким образом, по результатам оценки биологического действия вод различной степени минерализации на альтернативных тест-моделях *T. pyriformis* установлено, что имитаты воды на основе минеральной добавки «Северянка» с минерализацией 50, 200–500, 1000 и 2000 мг/л вызывали изменение численности популяции инфузорий, адаптационного потенциала и резерва адаптации. При этом водопроводная вода природного состава с уровнем общей минерализации 200–500 мг/л оказала ростостимулирующий эффект на популяцию *T. pyriformis*, проявившийся в первом жизненном цикле ($К_{ад} = 1,98$) и сохранившийся в седьмом ($К_{ад} = 1,77$). В пролонгированном эксперименте выявлено угнетение генеративной функции тест-объекта в среде культивирования, содержащей воду с уровнем минерализации 2000 мг/л, проявившееся в изменении формы, замедленном движении и вздрагивании. Для воды с крайним уровнем минерализации (2000 мг/л) как в первом, так и в седьмом жизненном цикле популяции отмечено снижение адаптационного потенциала ($К_{ад} = 0,71$ и $К_{ад} = 0,72$ соответственно). Природная водопроводная вода и имитат воды с уровнями минерализации 200–500 мг/л не оказали вредного воздействия на организм и популяцию на протяжении семи жизненных циклов ($К_{ад312–384} = 0,99$ и $К_{ад312–384} = 0,97$ соответственно). Тем не менее, для имитата питьевой воды, приготовленного с использованием минеральной добавки, характерны более низкие значения адаптационного потенциала, чем для питьевой воды природного состава.

Литература

1. *Рахманин, Ю. А.* Концепция развития государственной системы химико-аналитического мониторинга окружающей среды / Ю. А. Рахманин, А. Г. Малышева // Гигиена и санитария. — 2013. — Т. 92, № 6. — С. 4–9.

2. *Эльпинер, Л. И.* Медико-экологические аспекты кризиса водоснабжения / Л. И. Эльпинер // Гигиена и санитария. — 2013. — Т. 92, № 6. — С. 38–44.

3. *Фетисова, Г. К.* Роль минерального состава питьевой воды в формировании неинфекционной патологии населения / Г. К. Фетисова // Гигиена и санитария. — 2004. — № 1. — С. 20–22.

4. Оценка питьевых вод, потребляемых населением Республики Беларусь, по макро- и микроэлементному составу / Е. В. Дроздова [и др.] // Медицина труда и экология человека. — 2017. — № 1. — С. 44–49.

5. *Дроздова, Е. В.* Сравнительный анализ национальных показателей безопасности питьевой воды с международными, региональными и национальными стандартами развитых стран / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск, 2018. — Вып. 28. — С. 5–20.

6. *Дроздова, Е. В.* Медико-экологические риски в контексте устойчивого развития / Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2019. — Вып. 29. — С. 168–177.

7. Экспериментальные модели хронической патологии животных для оценки рисков здоровью чувствительных групп населения / Е. В. Дроздова [и др.] // Анализ риска здоровью. — 2022. — № 2. — С. 185–195.

8. *Дроздова, Е. В.* Разработка экспериментальной модели хронической гентамициновой нефропатии для оценки рисков здоровью при воздействии химических веществ (на примере бария

и общей минерализации) / Е. В. Дроздова, В. А. Грынчак, С. Н. Рябцева // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2021. — Вып. 31. — С. 3–13.

9. Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public health significance. — Geneva: WHO, 2009. — 194 p.

10. Некоторые аспекты биологического влияния дистиллированной воды / Ю. А. Рахманин [и др.] // Гигиена и санитария. — 1989. — № 3. — С. 92–93.

11. *Айзман, Р. И.* Влияние питьевой воды с различным содержанием магния на биохимические показатели плазмы крови крыс / Р. И. Айзман, С. А. Недовесова, Е. М. Трофимович // Вестн. Тувин. гос. ун-та. Вып. 2: Естественные и сельскохозяйственные науки. — 2016. — № 2 (29). — С. 24–28.

12. Влияние длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием магния на функции почек у животных / С. А. Недовесова [и др.] // Вестн. Новосиб. гос. пед. ун-та. — 2017. — Т. 7, № 1. — С. 216–229.

13. Влияние питьевой воды с различным уровнем минерализации на показатели крови и мочи крыс при долгосрочной экспозиции / Е. В. Дроздова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2021. — Вып. 31. — С. 14–22.

14. Экспериментальные исследования *in vivo* по изучению влияния на здоровье питьевой воды с различным уровнем общей минерализации и минеральным составом / Т. З. Суровец [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.), Г. Е. Косяченко (зам. гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2022. — Вып. 32. — С. 49–58.

15. Первичная токсикологическая оценка биологически активной добавки к пище и ее компонентов на этапе разработки / Л. Н. Журихина [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч.-практ. центр гигиены» ; гл. ред. Г. Е. Косяченко. — Минск, 2013. — Вып. 22. — С. 270–273.

16. Методы экспресс-оценки безвредности биологически активных добавок к пище, являющихся источниками аминокислот, витаминов и минеральных веществ, на *Tetrahymena pyriformis:* инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 07.04.2016, № 034–1215 / разраб.: Л. Н. Журихина, А. М. Бондарук, Т. С. Осипова. — Минск : [б. и.], 2016. — 25 с.

Suravets T. Z., Drazdova A. V., Zhurikhina L. N.

ASSESSMENT OF TOXICITY AND BIOLOGICAL EFFECTS OF WATER WITH DIFFERENT DEGREES OF MINERALIZATION IN RESEARCH ON *TETRAHYMENA PYRIFORMIS*

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The article presents the study's results of the biological effects of waters of with different levels of mineralization on *Tetrahymena pyriformis*. The biological effect of waters with a mineralization level of 200–500 mg/l of natural composition and simulations based on the Severyanka mineral additive with mineralization of 50 mg/l, 200–500 mg/l, 1 000 mg/l and 2 000 mg/l by the adaptogenicity coefficient of the first and seventh life cycles of the population was assessed with the subsequent calculation of the adaptation reserve indicator. In the drinking water sample with 2 000 mg/l total mineralization level were revealed the inhibition of the generative function of the test object which manifested itself in a change in shape, delayed movement and shuddering, as well as a statistically significant decrease in adaptation potential in both the first and seventh life cycles of the population ($p < 0.05$).

Keywords: drinking water, mineral composition, macro- and microelements, toxicity, *Tetrahymena pyriformis*.

References.

1. *Rakhmanin Yu.A., Malysheva A. G.* The concept of the development of the state of chemical-analytical environmental monitoring. *Hygiene and Sanitation*. 2013; 6: 4–9. (in Russian)

2. *Elpiner L. I.* Medical and environmental aspects of the drinking water supply crisis. *Hygiene and Sanitation*. 2013; 6: 38–44. (in Russian)

3. *Fetisova G. K.* Role of the mineral composition of drinking water in the development of non-communicable diseases in the population. *Hygiene and Sanitation*. 2004; 1: 20–2. (in Russian)

4. *Drazdova A.V., Buraya V.V., Suravetz T.Z.* [et al.]. Assessment of drinking water, consumed by the population Belarus, at macro- and microelement staff. *Occupational medicine and human ecology*. 2017; 1: 44–9. (in Russian)

5. *Drazdova A. V.* Comparative analysis of national indicators of drinking water safety with international, regional and national standards of developed countries. In: Sychik S. I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 28. Minsk; 2018: 5–20. (in Russian)

6. *Drazdova A. V.* Medical and environmental risks in the context of sustainable development. In: Sychik S. I., chief ed., Kosyachenko G. E., deputy chief ed., et al. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 29. Minsk; 2019: 168–177. (in Russian)

7. *Drazdova A.V., Sychik S. I., Grynchak V.A.* [et al.]. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health risk analysis*. 2022; 2: 185–95. (in Russian)

8. *Drazdova A.V., Grynchak V.A., Ryabtseva S.N.* Development of an experimental model of chronic gentamycin nephropathy for assessment of health risks when exposed to chemicals (example of barium and total mineralization). In: Sychik S. I., chief ed., Kosyachenko G. E., deputy chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 31. Minsk; 2021: 3–13. (in Russian)

9. WHO. Calcium and magnesium in drinking water: public health implications. Geneva; 2009. 194 p.

10. *Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R. I., Fillipova A. V.* [et al.]. Some aspects of the biological effect of distilled water. *Hygiene and sanitation*. 1989; 3: 92–3. (in Russian)

11. *Aizman R.I., Nedovesova S.A., Trofimovich E.M.* Effect of drinking water with different magnesium content on the biochemical parameters of rat blood plasma. *Byulleten' Tuvinskogo universiteta [Bulletin of the Tuva State University]. Iss. 2: Natural and agricultural sciences*. 2016; 2(29): 24–8. (in Russian)

12. *Nedovesova S.A., Trofimovich E. M., Turbinsky V.V.* [et al.]. The effect of long-term consumption of drinking water with increased magnesium content on renal functions at animals. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta [Science for Education Today]*. 2017; 7(1): 216–29. (in Russian)

13. *Drazdova A.V., Suravets T.Z., Hrynchak V.A.* [et al.]. Effect of drinking water with different mineralization levels on blood and urine indicators of rats during long-term exposure. In: Sychik S. I., chief ed., Kosyachenko G. E., deputy chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 31. Minsk; 2021: 14–22. (in Russian)

14. *Suravets T.Z., Drazdova A. V., Hrynchak V.A.* [et al.]. Experimental *in vivo* studies on the health effect of drinking water with different level of total mineralization and mineral composition. In: Sychik S. I., chief ed., Kosyachenko G. E., deputy chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 32. Minsk; 2022: 49–58. (in Russian)

15. *Zhurikhina L.N., Tsygankov V.G., Osipova T.S.* [et al.]. Primary toxicological assessment of food supplements and its components at the design stage. In: Kosyachenko G. E., chif ed. *Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda [Health and environment]*: collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 22. Minsk; 2013: 270–3. (in Russian)

16. Rapid assessment methods of food supplements safety, which are sources of amino acids, vitamins and minerals, on *Tetrahymena pyriformis*: instruction for use No 034–1215. Minsk; 2016. 25 p. (in Russian)

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

Поступила 23.10.2023

Раздел 2

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

УДК 614.876:621.311.25 (476)

Николаенко Е. В., Кляус В. В.[1], Бабич Е. А., Седукова Г. В.[2]

УРОВНИ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ В ЗОНЕ НАБЛЮДЕНИЯ ИГНАЛИНСКОЙ АЭС И ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь
[1]Государственное производственное объединение электроэнергетики «Белэнерго», г. Минск, Республика Беларусь
[2]Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь

Аннотация. В 2022–2023 гг. выполнены исследования содержания природных и техногенных радионуклидов в воде (питьевая вода, вода озера Дрисвяты и реки Прорва) и оценка годовых эффективных доз внутреннего облучения населения в зоне наблюдения (радиус 30 км) вокруг Игналинской АЭС на территории Браславского района Витебской области Республики Беларусь. Максимальные значения уровней содержания радионуклидов в питьевой воде (артскважины и колодцы) в 5 реперных населенных пунктах (Браслав, Видзы, Дрисвяты, Карасино, Опса) составили: объемная суммарная α-активность — 0,45 Бк/л, β-активность — 1,85 Бк/л, ^{137}Cs — 0,76 Бк/л, ^{90}Sr — 0,024 Бк/л, ^{238}U — 0,011 Бк/л, ^{40}K — 5,7 Бк/л. Объемная активность остальных природных радионуклидов (^{228}Ra, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{40}K, ^{210}Po, ^{210}Pb) в пробах воды были менее МДА метода. В пробах воды из поверхностных водоемов максимальная объемная активность ^{90}Sr составила 0,009 Бк/л, ^{137}Cs, ^{60}Co, ^{54}Mn — не обнаружены (менее МДА метода). Максимальная годовая эффективная доза внутреннего облучения от ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{238}U от потребления питьевой воды составила 9 мкЗв/год для детей 13–17 лет (для сравнения: 8,1 мкЗв/год для взрослых), при этом основной вклад в дозу вносил ^{137}Cs — 75–88%.

Ключевые слова: радионуклид, объемная активность, Игналинская АЭС, вода, годовая эффективная доза, население.

Введение. Игналинская АЭС (Литовская Республика) расположена вблизи границы с Республикой Беларусь, эксплуатировалась на протяжении 26 лет (1983–2009 гг.) и с 2010 г. находится на этапе вывода из эксплуатации. Расстояние от площадки размещения Игналинской АЭС до границы Республики Беларусь по зеркалу воды озера Дрисвяты составляет 3 км, а по суше — 4 км. На площадке АЭС в настоящее время расположено 9 ядерных объектов (пункты переработки, захоронения и долговременного хранения радиоактивных отходов, отработанного ядерного топлива) с суммарным годовым выбросом радиоактивных веществ в атмосферный воздух порядка 10^{15} Бк, в водную среду — 10^{10} Бк [1]. Риски воздействия ядерных объектов на площадке Игналинской АЭС на этапе вывода из эксплуатации увеличиваются при выгрузке отработавшего ядерного топлива из активной зоны реактора, переработке топлива для дальнейшего захоронения, выгрузке графитовой кладки реактора, проведении дезактивации зданий и оборудования. С территории площадки Игналинской АЭС в период эксплуатации и по настоящее время осуществляется сброс радиоактивных веществ (дебалансных вод, сдувок, дождевых вод и др.) в озеро Дрисвяты, которое частично находится на территории Республики Беларусь и из которого вытекает река Прорва. Данные водные объекты используются населением в хозяйственных и рекреационных целях (включая рыбную ловлю).

В соответствии с международными рекомендациями МАГАТЭ и действующим законодательством Республики Беларусь необходимо проводить оценку безопасности радиационных объектов и объектов использования атомной энергии (включая крупные трансграничные) для здоровья населения, проживающего вблизи данных объектов, на всех стадиях их жизненного цикла путем проведения оценки доз облучения населения и оценки риска здоровью [2, 3].

На территории Республики Беларусь, граничащей с площадкой Игналинской АЭС (в 30-км зоне), на регулярной основе выполняется радиационный мониторинг объектов природной среды (атмосферного воздуха, поверхностных вод, почвы), уровней содержания техногенных и природных радионуклидов в пищевых продуктах и питьевой воде. Однако оценка годовых эффективных доз (далее — ГЭД) облучения населения, проживающего в данном регионе, до сих пор не выполняется.

В данной работе представлены промежуточные результаты исследования.

Цель работы — оценить уровни содержания техногенных и природных радионуклидов в воде в зоне наблюдения Игналинской АЭС на территории Республики Беларусь и ГЭД облучения населения.

Материалы и методы. Отбор проб воды выполнялся в 2022–2023 гг. в зоне наблюдения (радиус 30 км) Игналинской АЭС в Браславском районе Витебской области, в 5 реперных населенных пунктах (далее — РНП): Опса, Видзы, Браслав, Дрисвяты, Карасино.

Объекты исследования — вода из централизованных (артскважины) и нецентрализованных (колодцы) источников питьевого водоснабжения, вода озера Дрисвяты и реки Прорва, население, проживающее в зоне наблюдения Игналинской АЭС.

Всего в исследуемый период (2022–2023 гг.) в выбранных 5 РНП Браславского района было отобрано 54 пробы питьевой воды из централизованных и нецентрализованных источников питьевого водоснабжения и 2 пробы воды из озера Дрисвяты и реки Прорва.

В пробах воды были выполнены измерения:

- в питьевой воде — общая суммарная α-, β-активность, содержание техногенных (^{137}Cs, ^{90}Sr) и природных (^{228}Ra, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{40}K, ^{210}Po, ^{210}Pb, ^{238}U) радионуклидов;
- в воде из озера Дрисвяты и реки Прорва — содержание техногенных (^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{60}Co, ^{54}Mn) радионуклидов.

Определение техногенных (^{137}Cs и ^{90}Sr) и природных радионуклидов (^{232}Th, ^{226}Ra, ^{228}Ra, ^{210}Po, ^{210}Pb, ^{40}K) в исследуемых пробах выполнено аккредитованными лабораториями ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», республиканского унитарного предприятия «Белорусский государственный институт метрологии» (^{238}U) с помощью следующих методик, аттестованных в Республике Беларусь:

1) *определение ^{90}Sr:* Инструктивно-методические указания по радиохимическим методам определения радиоактивности в объектах ветнадзора (определение^{137}Cs и ^{90}Sr в воде);

2) *определение ^{137}Cs, ^{60}Co, ^{54}Mn и природных радионуклидов* (^{232}Th, ^{226}Ra, ^{228}Ra, ^{210}Po, ^{210}Pb, ^{40}K): МВИ.МН 3421-2010 «Методика выполнения измерений объемной и удельной активности гамма-излучающих радионуклидов на гамма-спектрометрах с полупроводниковыми детекторами»;

3) *определение ^{238}U:* МВИ.МН 2001-2004 «Методика определения удельной активности естественных радионуклидов в пробах воды с применением радиохимических методов приготовления счетных образцов и использованием радиологического комплекса с программным обеспечением «Прогресс»».

В местах отбора проб проводились измерения мощности амбиента эквивалентной дозы гамма-излучения (далее — МЭД) на высоте 1,0 м от земли в точке отбора проб в каждом из РНП.

Оценка ГЭД внутреннего облучения населения выполнена на основе консервативных условий — питьевая вода загрязнена радионуклидами на уровне установленных максимальных значений удельной активности радионуклидов (значения ниже МДА метода не использованы в расчете) и употребляется населением круглогодично. ГЭД рассчитана с использованием возраст-зависимых дозовых коэффициентов — ожидаемая эффективная доза на единицу перорального поступления (Зв/Бк) для 5 возрастных групп: 1–2 года, 3–7, 8–12 и 13–17 лет, взрослые (старше 17 лет) с учетом физиологического объема потребления питьевой воды, скорректированного с учетом возрастных норм [4, 5].

Результаты и их обсуждение. В результате выполненных исследований были установлены максимальные значения объемной активности радионуклидов в питьевой воде: суммарная объемная α-активность составила 0,45 Бк/л (Браслав) и β-активность — 1,85 Бк/л (Карасино), ^{137}Cs — 0,76 Бк/л (Браслав), ^{90}Sr — 0,024 Бк/л (Карасино). Результаты измерений объемной суммарной α-, β-активности и уровней содержания техногенных (^{137}Cs, ^{90}Sr) радионуклидов в питьевой воде представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Объемная активность радионуклидов в воде из артскважин и колодцев в РНП Браславского района в 2022–2023 гг.

Населенный пункт	МЭД	Объемная активность, Бк/л			
		суммарная α-активность	суммарная β-активность	^{137}Cs	^{90}Sr
Артскважины					
Браслав	0,07	0,022–0,17	< 0,1–0,22	< 0,4–0,74	< 0,007–0,009
Опса	0,11	< 0,1–0,056	< 0,01–0,18	< 0,4	< 0,007–0,023
Видзы	0,07	0,087	0,12	< 0,4	< 0,008
Дрисвяты	0,06	< 0,01	< 0,1	< 0,4	< 0,007
Карасино	0,08	< 0,01	0,4	< 0,4	0,009
Колодцы					
Браслав	0,07	0,022–0,45	< 0,1–0,2	0,7–0,76	< 0,007–0,01
Опса	0,11	0,065–0,13	< 0,1–1,6	< 0,4	< 0,007–< 0,2
Видзы	0,07	0,037–0,33	< 0,1–0,51	< 0,4–0,73	< 0,2–0,014
Дрисвяты	0,06	0,12–0,18	< 0,1–0,13	< 0,3–0,7	< 0,008–0,017
Карасино	0,08	< 0,01–0,081	< 0,1–1,85	< 0,3–< 0,4	0,007–0,024

Значения суммарной α-активности в 2 пробах питьевой воды из артскважин находились в пределах значений меньше МДА метода, а максимальное значение составило 0,17 Бк/л в РНП Браслав, в колодцах — в 2 пробах воды не превысили значений МДА, а в 13 пробах варьировали от 0,022 до 0,45 Бк/л. Значения суммарной β-активности в воде артскважин в 3 пробах находились на уровне ниже МДА, в остальных 5 пробах колебались в пределах от 0,12 до 0,4 Бк/л; в колодцах — в 5 пробах не превысили значений МДА, в 10 пробах варьировали от 0,12 до 1,85 Бк/л.

Выявлено 2 случая превышения нормативов значений суммарной β-активности в колодезной воде из РНП Карасино и Опса, остальные пробы по значениям объемной суммарной α- и β-активности соответствовали установленным нормативам (0,5 и 1,0 Бк/л соответственно) [6].

Значения объемной активности ^{137}Cs в 6 пробах питьевой воды из централизованных источников (артскважины) составили менее МДА метода, в 2 пробах колебались в диапазоне от 0,64 до 0,74 Бк/л; из нецентрализованных источников (колодцы) — в 10 пробах значения были менее МДА, а в 5 пробах колебались в диапазоне от 0,42 до 0,76 Бк/л. Значения объемной активности ^{90}Sr в питьевой воде из артскважин в 5 пробах были менее МДА, в 3 пробах колебались в диапазоне от 0,009 до 0,023 Бк/л; из колодцев — в 8 пробах были в значениях менее МДА, а в 7 пробах находились в диапазоне от 0,007 до 0,024 Бк/л.

Пробы колодезной воды из РНП Опса (1 проба) и Карасино (1 проба), в которых было зафиксировано превышение показателя суммарной объемной β-активности (1,6 и 1,85 Бк/л соответственно, при установленном нормативе 1 Бк/л), были повторно отобраны и исследованы для установления изотопного состава (таблица 2).

Таблица 2 — Объемная активность природных радионуклидов в пробах питьевой воды в колодцах в РНП Браславского района в 2022–2023 гг.

№ п/п	Населенный пункт	МД, мкЗв/ч	Радио-нуклиды	Объемная активность, Бк/л	Референтный уровень, Бк/л [6]
1	Опса	0,07 01.02.2023	^{232}Th	< 0,13	1,0
			^{226}Ra	< 0,2	1,0
			^{228}Ra	< 0,01	0,1
			^{210}Po	< 0,01	0,1
			^{210}Pb	< 0,01	0,1
			^{40}K	5,7	–*
			^{238}U	0,0013	10,0

Окончание таблицы 2

№ п/п	Населенный пункт	МД, мкЗв/ч	Радио-нуклиды	Объемная активность, Бк/л	Референтный уровень, Бк/л [6]
2	Карасино	0,08 26.04.2023	^{232}Th	< 0,15	1,0
			^{226}Ra	< 0,2	1,0
			^{228}Ra	< 0,01	0,1
			^{210}Po	< 0,01	0,1
			^{210}Pb	< 0,01	0,1
			^{40}K	< 1,0	–*
			^{238}U	0,011	10,0
* нормативное значение не установлено.					

Объемная активность природных радионуклидов (^{228}Ra, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{40}K, ^{210}Po, ^{210}Pb) в исследуемых пробах воды находилась на уровне менее МДА метода, за исключением пробы питьевой воды из РНП Опса, где объемная активность ^{40}K составила 5,7 Бк/л. Также в исследуемых пробах воды были обнаружены следы ^{238}U, объемная активность которого в РНП Опса составила 0,0013 Бк/л, а в Карасино — 0,011 Бк/л, что не превышало установленного норматива.

Содержание ^{137}Cs, ^{60}Co, ^{54}Mn в 2 пробах воды из реки Прорва и озера Дрисвяты находилось в значениях менее МДА метода, объемная активность ^{90}Sr в пробе из озера Дрисвяты составила 0,009 Бк/л.

Значения МЭД в местах отбора проб составили 0,07–0,13 мкЗв/ч, что не превысило средних многолетних значений данного показателя в данных населенных пунктах.

Максимальная ГЭД внутреннего облучения от ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{238}U, содержащихся в питьевой воде, составила 9 мкЗв/год для детей 13–17 лет, при этом ^{137}Cs вносит максимальный вклад — 75–88 % в дозу облучения от питьевой воды (таблица 3, рисунок 1).

Таблица 3 — ГЭД облучения ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{238}U, содержащимися в питьевой воде, для разных возрастных групп в 2022–2023 гг.

Группа населения	ГЭД, мкЗв/год			
	^{137}Cs	^{90}Sr	^{238}U	ИТОГО
Максимальная объемная активность, Бк/л	0,76	0,024	0,011	–
1–2 года	3,3	0,6	0,5	4,4
3–7 лет	3,4	0,5	0,4	4,3
8–12 лет	4,4	0,8	0,4	5,6
13–17 лет	7,1	1,4	0,5	9,0
Взрослые (старше 17 лет)	7,2	0,5	0,4	8,1

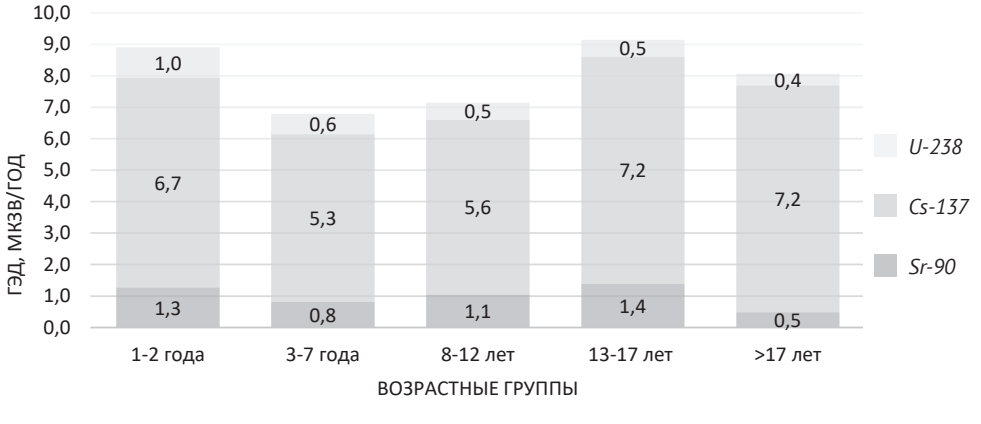


Рисунок 1 — ГЭД облучения ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{238}U различных возрастных групп населения Браславского района от употребления питьевой воды в 2022–2023 гг.

Заключение. Результаты исследований показали, что максимальное значение ГЭД внутреннего облучения населения, проживающего в РНП в 30-км зоне вокруг Игналинской АЭС, от потребления питьевой воды, содержащей ^{137}Cs, ^{90}Sr и ^{238}U, составит 9 мкЗв/год для возрастной группы дети 13–17 лет. Уровни объемной активности природных (^{228}Ra, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{210}Po, ^{210}Pb, ^{40}K) и техногенных (^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{60}Co, ^{54}Mn) радионуклидов в большинстве проб были менее МДА метода, в некоторых пробах измеренные значения находились в диапазоне менее 1 Бк/л. Несмотря на то что уровни содержания природных и техногенных радионуклидов в питьевой воде из артскважин и колодцев, озера Дрисвяты и реки Прорва не превышали установленных референтных уровней [6] для целей радиационно-гигиенического мониторинга и оценки уровня радиационной безопасности населения Республики Беларусь, проживающего вблизи объектов использования атомной энергии, уже расположенных или планируемых к размещению на площадке Игналинской АЭС, проведение всех видов радиационного мониторинга и оценка доз облучения населения от всех путей облучения являются актуальными.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Научные исследования выполнены в рамках задания 05.04. «Научно обосновать и разработать систему проведения радиационно-гигиенического мониторинга в ситуации планируемого облучения в Республике Беларусь» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы Рег. № НИОКТР 20192308.

Литература

1. Interim Storage of the Spent Nuclear Fuel from the Ignalina NPP RBMK Units 1 and 2. Environmental Impact Assessment Report [Electronic resource] / Consortium GNS-NUKEM, Lietuvos energetikos institutas. — 2007. — Mode of access: https://www.iae.lt/data/public/uploads/2019/03/dnr_111097_5_eia_report_en.pdf. — Date of access: 20.10.2023.

2. Regulatory Control of Radioactive Discharges to the Environment: General Safety Guide No. GSG-9. — Vienna: IAEA, 2018. — 71 p.

3. О радиационной безопасности [Электронный ресурс]: Закон Республики Беларусь, 18 июня 2019 г. № 198-З. — Режим доступа: https://www.pravo.by/upload/docs/op/H11900198_1561496400.pdf. — Дата доступа: 20.10.2023.

4. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources: General Safety Requirements Part 3. — Vienna : IAEA, 2014. — 436 p.

5. Management of radioactivity in drinking-water / World Health Organization. — Geneva, 2018. — 104 p.

6. Критерии оценки радиационного воздействия [Электронный ресурс]: гигиен. норматив : утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении гигиенических нормативов» от 29.11.2022 № 829. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200829. — Дата доступа: 20.10.2023.

Nikalayenka A. U., Kliaus V. V.[1], Babich A. A., Sedukova G. V.[2]

WATER RADIONUCLIDES CONTENT IN THE OBSERVATION ZONE OF THE IGNALINA NPP AND PUBLIC INTERNAL EXPOSURE DOSES

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus
[1]State production association of electric power industry «Belenergo», Minsk, Belarus
[2]State Scientific Institution «Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Gomel, Belarus

The studies on the determination of the artificial radionuclides concentration in water (drinking water, lake Drisvyaty and the river Prorva) and annual effective doses assessment (hereinafter — AED) of public internal exposure doses at the Ignalina NPP observation zone(radius 30 km around the site) in Braslau district of the Viciebsk region in the Republic of Belarus have been done during 2022–2023. The maximum values of radionuclides levels in samples of drinking water (artesian wells and draw-wells) in 5 reference settlements (Braslau, Vidzy, Drisvyaty, Karasina, Opsa) were estimated: gross α-activity — 0.45 Bq/l, gross β-activity — 1.85 Bq/l, ^{137}Cs — 0.76 Bq/l and ^{90}Sr — 0.024 Bq/l, ^{238}U — 0.011 Bq/l, ^{40}K — 5.7 Bq/l. The activity of the remaining radionuclides (^{228}Ra, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{40}K, ^{210}Po, ^{210}Pb) in water was less than the MDA

method. The maximum volumetric activity of the ^{90}Sr was 0.009 Bq/l and ^{137}Cs, ^{60}Co, ^{54}Mn were not detected (less than MDA method) in the surface water samples. The maximum AED of internal exposure ^{137}Cs, ^{90}Sr, ^{238}U from drinking water supply was 9 μSv/y for children 13–17 years old, for comparison for the adults — 8.1 μSv/y, while the main contribution to the dose was made by ^{137}Cs — 75–88%.

Keywords: radionuclide, volumetric activity, Ignalina NPP, drinking water, annual effective dose, public.

References.

1. Consortium GNS-NUKEM, Lietuvos energetikos institutas (2007). Interim Storage of the Spent Nuclear Fuel from the Ignalina NPP RBMK Units 1 and 2. Environmental Impact Assessment Report. Available at: https://www.iae.lt/data/public/uploads/2019/03/dnr_111097_5_eia_report_en.pdf (accessed 20 October 2023).

2. IAEA. Regulatory Control of Radioactive Discharges to the Environment. General Safety Guide No. GSG-9. Vienna; 2018. 71 p.

3. About radiation safety: Law of the Republic of Belarus June 18, 2019 No. 198-З. Available at: https://www.pravo.by/upload/docs/op/H11900198_1561496400.pdf (accessed: 20 October 2023). (in Russian)

4. IAEA. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. General Safety Requirements Part 3. Vienna; 2014. 436 p.

5. World Health Organization. Management of radioactivity in drinking-water Geneva, 2018. 104 p.

6. Criteria for assessing radiation exposure: hygienic standard: approved by the decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus 29 November 2022 No 829. Minsk; 2022. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200829 (accessed 20 October 2023). (in Russian)

e-mail для переписки: *nikolaenko67@gmail.com*

Поступила 02.11.2023

УДК 614.876:577’3

Ошуркевич А. Ю.[1], Ли Т. Ш.[2]

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРА ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ ИОНИЗИРУЮЩИМ ОБЛУЧЕНИЕМ ПОВРЕЖДЕНИЙ В КЛЕТКАХ ОРГАНИЗМА

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

[2]Университет Нагасаки, Кафедра биологии стволовых клеток, г. Нагасаки, Япония

Аннотация. Авторами статьи был предложен новый подход к оценке двунитевых разрывов ДНК, спровоцированных ионизирующим облучением. Использовались две линии клеток животных разных биологических видов: клетки мыши в качестве представителя млекопитающих и клетки *Pleurodeles waltl* в качестве представителя хвостатых земноводных. Производилась оценка кинетики фосфорилированной формы гистона H2AX (γH2AX), используя комбинацию методов иммуноцитохимии, конфокальной микроскопии и автоматизированного подсчета фокусов γH2AX. По итогам работы удалось найти межвидовые отличия ответа на ДНК-повреждения, спровоцированные 5 Гр рентген-облучения. Исходя из этого, предложенный авторами методологический подход способен определять ДНК-повреждения, учитывая межвидовую разницу в радиочувствительности, что открывает возможность использования данного метода в будущем и для человеческих клеток.

Ключевые слова: оценка ионизирующего облучения, двунитевые разрывы ДНК, фокусы γH2AX, радиочувствительность клеток мыши и амфибии *Pleurodeles waltl.*

Введение. Ионизирующее излучение (далее — ИИ) в зависимости от его физической природы, длительности облучения и уровня доз может вызывать значительные изменения жизненно важных компонентов клеток и провоцировать формирование клеточных повреждений. Таким образом, ИИ является генотоксическим стрессором, повышающим риски развития не только онкологических заболеваний, но и других патологий (хромосомная нестабильность, иммунодефицитные состояния).

Двунитевые разрывы ДНК являются наиболее серьезными из всех возможных типов повреждений ДНК, спровоцированных ионизирующим облучением (далее — ИО) [1]. Такой тип ДНК-повреждений с большей вероятностью может способствовать потере генетической информации, возникновению мутаций, нестабильности генома и апоптозу. Двунитевой разрыв спирали ДНК активирует сигнальный трансдукционный путь ответа на повреждение ДНК. В результате этого ответа клеточными механизмами принимается решение о судьбе клетки: активировать ли репарацию, вступать в терминальную дифференцировку через сенесценцию или подвергнуться апоптозу. Возникновение двунитевых разрывов приводит к фосфорилированию гистона H2AX (после фосфорилирования гистон принято называть γH2AX). В дальнейшей судьбе клеток γH2AX служит своего рода «платформой» для рекрутирования других репарационных белков (53BP1, Nbs1, Rad50), которые участвуют в процессе клеточного ответа и репарации спровоцированных ИО ДНК-повреждений.

Как показывают результаты ряда экспериментов, γH2AX является подходящим биомаркером для оценки формирования повреждений ДНК, а его кинетика в облученных клетках может быть использована для оценки способности к репарации [2]. В мировом научном сообществе этот маркер уже неоднократно использовался для определения клеточных повреждений, спровоцированных ИО. Однако отсутствие стандартизированных методов и протоколов анализа результатов рознит интерпретацию скопления репарационных белков (далее — фокусов) γH2AX в различных экспериментах.

В данной работе представлен новый методический подход к обнаружению и анализу повреждений ДНК после ИО, используя кинетику фокусов γH2AX в облученных клетках. Для инициации двунитевых разрывов ДНК использовалась высокая доза рентгеновского облучения (5 Гр). Объектами ИО являлись две клеточные линии животных: клетки представителя земноводных *Pleurodeles waltl* (далее — *P. waltl*) и клетки млекопитающего — мыши.

P. waltl является интересной моделью для изучения спровоцированных ИО ДНК-повреждений, так как имеются данные о высокой радиорезистентности у земноводных этого отряда [3]. Также *Pleurodeles* имеют отличительные способности регенерации [4].

Для клеток мыши кинетика γH2AX известна и представляет собой аналогичный паттерн и среди других млекопитающих (приматы, люди). Поэтому в этом исследовании клетки мыши были ориентиром правильности разработанного метода [5]. Другими словами, кинетика γH2AX клеток мыши в этом эксперименте соответствовала результатам уже опубликованных исследований.

Насколько известно авторам этого исследования, примеров подобного подхода для изучения кинетики γH2AX еще не было зафиксировано в опубликованной литературе. Кроме методов молекулярной биологии и современной микроскопии был применен автоматический подсчет фокусов γH2AX, что позволило снизить число неточностей, автоматизировать и ускорить процесс. Данный подход открывает новые перспективы для методов такого рода. В результате авторам удалось обнаружить разницу в кинетике γH2AX между клетками *P. waltl* и мыши.

Цель работы — разработка нового методического подхода для оценки спровоцированных ИО двунитевых разрывов ДНК.

Материалы и методы. Использовались первичные клетки из ткани задней конечности *P. waltl* и первичные клетки из ткани легкого мыши. Для культивирования клеток тритона использовали здорового взрослого самца. Клетки культивировали из тканей задней конечности животного в соответствии с протоколом, разработанным в лаборатории биологии стволовых клеток Университета Нагасаки [6]. Для культивирования клеток мыши использовали стромальные клетки из легочной ткани здоровых взрослых животных-самцов.

Для ИО образцов клеток использовался рентгеновский генератор ISOVOLT TITAN 320. Мощность дозы составляла 0,8903 Гр/мин. Поглощенная доза образцов клеток составила 5 Гр, а необлученные клетки служили отрицательным контролем.

Двунитевые разрывы ДНК в клетках определяли с помощью иммуноцитохимического анализа. Образцы клеток фиксировали в 4%-м параформальдегиде. После извлечения антигенов и их блокирования срезы инкубировали с кроличьим антимышиным антителом антифосфо-гистон-H2AX (разведение 1 : 200) в течение 1 часа при комнатной температуре (далее — КТ), а затем с соответствующим флуоресцентно-конъюгированным вторичным антителом AlexaFluor488 (разведение 1 : 500) в течение 1 часа при КТ. Ядра клеток окрашивали 4,6-диамидино-2-фенилиндолом

(далее — DAPI). Положительно окрашенные очаги фосфорилированного гистона H2AX на стеклянных слайдах определяли при помощи конфокальной микроскопии (Fluoview FV10i, Olympus, Tokyo, Japan). Для сбора информативных данных о кинетике γH2AX в каждой временной точке (15 минут, 2, 4, 8, 16, 24, 48 и 72 часа) после облучения использовалось 15–20 клеток. Цифровые изображения получали и обрабатывали с помощью программного обеспечения микроскопа (FV10-ASW).

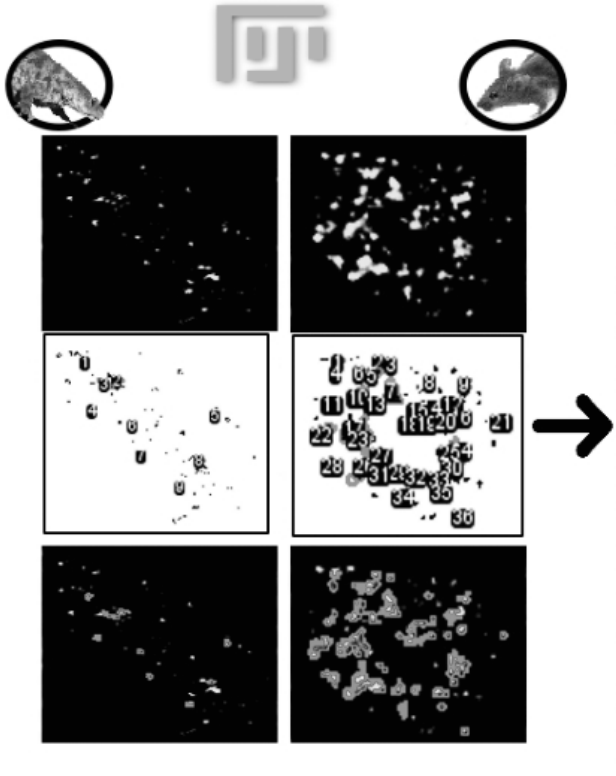
Автоматизированный подсчет фокусов γH2AX проводили с помощью программы ImageJ (Fiji). Для устранения погрешности измерений и уменьшения количества мануальных ошибок использовался специально разработанный программный код, обеспечивающий количественное определение фокусов и сохранение данных (рисунок 1).

Для статистической обработки данных и определения статистической значимости использовалась программа GraphPad Prism 9.3.1. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты иммуноцитохимического окрашивания, клетки *P. waltl* отреагировали на 5 Гр рентген-облучения, причем в разных временных промежутках после облучения кинетика образования фокусов γH2AX была различной (рисунок 2). В клетках *P. waltl* после 5 Гр наблюдалась нелинейная кинетика с колебаниями числа фокусов.

Напротив, клетки мыши демонстрировали типичную для млекопитающих кинетику. На рисунке 2 можно визуально отметить интенсивное накопление фокусов на 15-й минуте и их последующий пик на 2-й час после облучения, а затем постепенное снижение количества γH2AX-фокусов. Подобная картина кинетики γH2AX у млекопитающих была показана и в других исследованиях. Как правило, максимальное количество фокусов образуется в промежутке 30–60 мин после ИО и уменьшается по мере репарации повреждений ДНК [7].

Количественный анализ подтвердил различия во времени манифестации и исчезновения фокусов γH2AX между клетками *P. waltl* и мыши. После ИО три статистически значимых подъема количества фокусов в клетках тритона отличаются от таковых в клетках мыши по числу, темпу появления и исчезновения (рисунок 3). В клетках *P. waltl* наблюдалось три статистически значимых

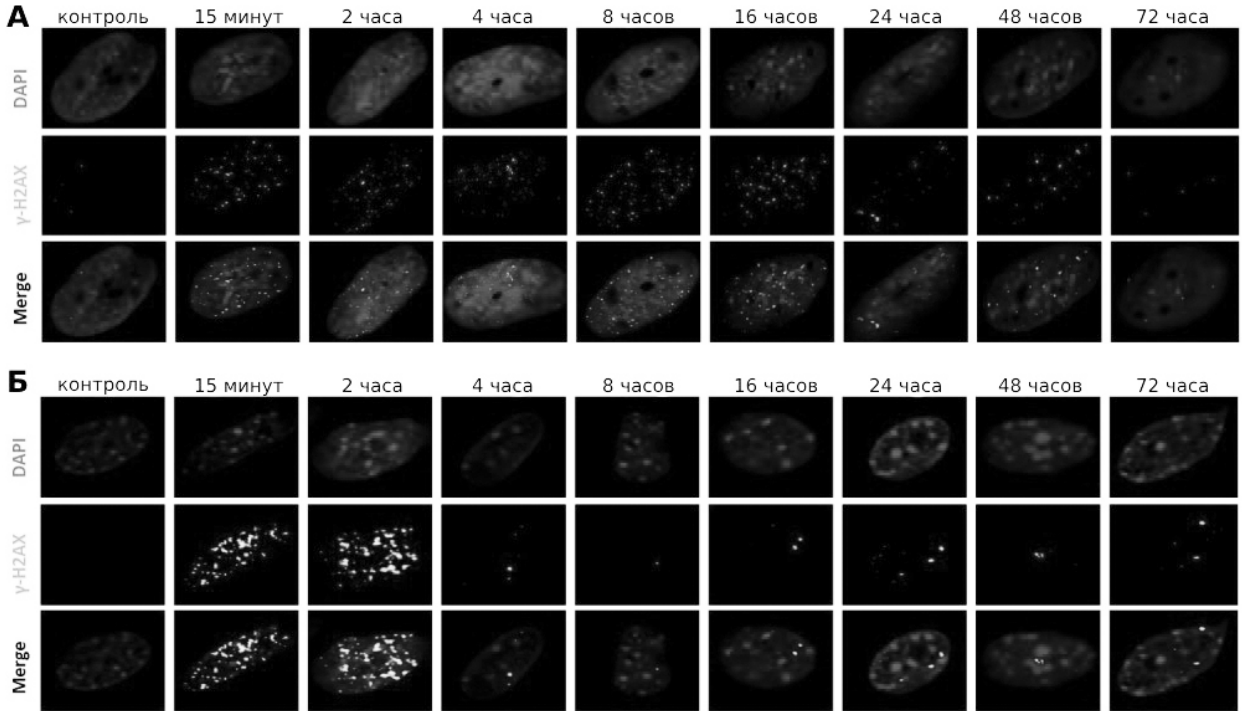


Slice	Count
01_mask	19
02_mask	9
03_mask	0
04_mask	0
05_mask	0
06_mask	0
07_mask	4
08_mask	12
09_mask	21
10_mask	0
11_mask	0
12_mask	0
13_mask	3
14_mask	1
15_mask	9
16_mask	1
17_mask	5
18_mask	3
19_mask	0
20_mask	7

Slice	Count
01_mask	34
02_mask	36
03_mask	60
04_mask	24
05_mask	0
06_mask	2
07_mask	2
08_mask	1
09_mask	2
10_mask	0
11_mask	76
12_mask	3
13_mask	43
14_mask	39
15_mask	18
16_mask	20
17_mask	51
18_mask	7
19_mask	67
20_mask	8
21_mask	5

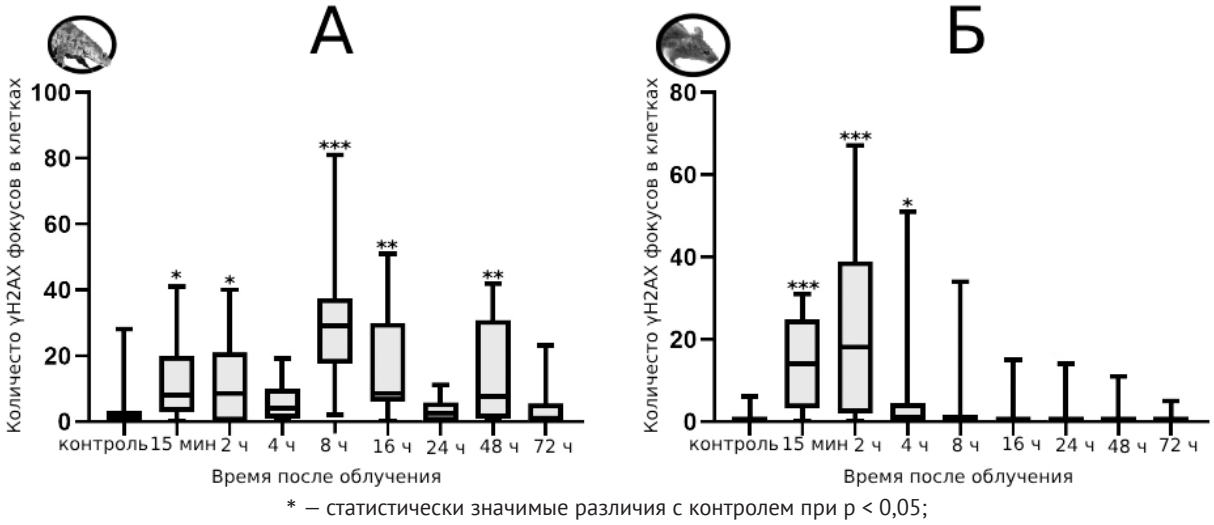
Сигнал, который считался значимым, обводился красным цветом и регистрировался как фокус γH2AX

Рисунок 1 — Пример автоматизированной детекции фокусов γH2AX с помощью программы Fiji в клетках *P. waltl* и мыши, включая определение локализации и подсчет числа фокусов



Индуцированные облучением фокусы γH2AX в клетках *P. waltl* (А) и мыши (Б) в разные промежутки времени после 5 Гр рентген-облучения. Изображение иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии (увеличение ×60)

Рисунок 2 — Результаты иммуноцитохимического анализа γH2AX



* – статистически значимые различия с контролем при p < 0,05;

** – статистически значимые различия с контролем при p < 0,005;

*** – статистически значимые различия с контролем при p < 0,0005.

Рисунок 3 — Сравнительная диаграмма кинетики фокусов γH2AX по данным подсчета всех клеток *P. waltl* (А) и мыши (Б) в разных временных отрезках после ИО

пика числа фокусов. Стоит отметить сигнал γH2AX с самым высоким пиком через 8 часов после воздействия ИО на *Pleurodeles* клетки (у мышей этот пик приходится на 2 часа).

С другой стороны, количественный анализ клеток мыши показал статистически значимый подъем через 15 минут и пик через 2 часа после облучения, но после отметки в 2 часа в клетках мышей наблюдалось исчезновение и уменьшение количества фокусов (рисунок 3).

Анализ размеров фокусов показал различия в распределении размеров γH2AX между исследуемыми культурами клеток. Увеличение размеров γH2AX фокусов в клетках мыши сопровождалось и увеличением их количества (рисунок 4).

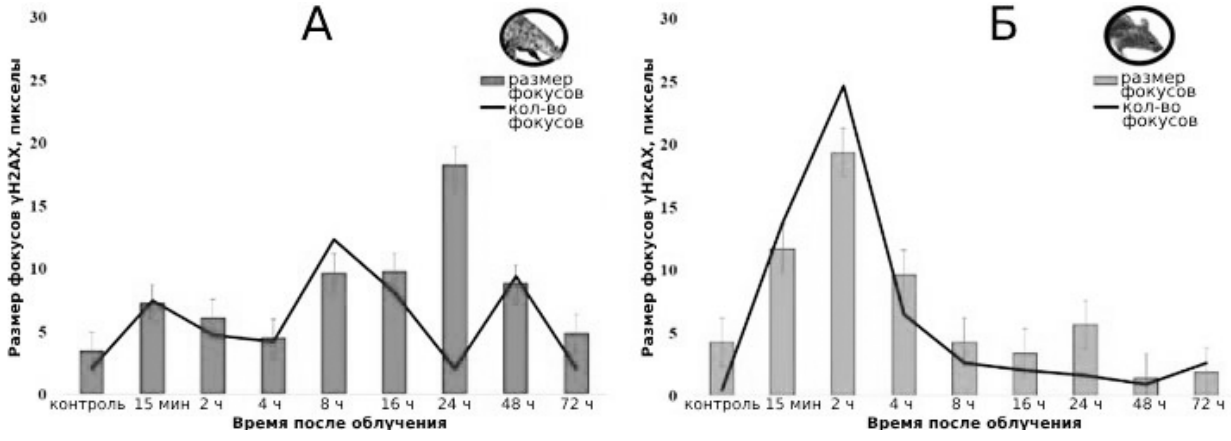


Рисунок 4 — Сравнительная диаграмма размеров фокусов γH2AX клеток *P. waltl* (А) и мыши (Б) в разных временных отрезках после ИО

Это означает, что временные точки с наибольшим количеством фокусов имеют и наибольший зарегистрированный размер. В отличие от этого, размер фокусов не связан с их количеством в клетках *P. waltl*. Так, спустя 24 часа после облучения обнаружены γH2AX фокусы самого большого размера, но при этом они не были связаны с каким-либо выраженным ростом количества γH2AX.

Заключение. По результатам данного эксперимента были отмечены различия кинетики γH2AX в клеточных культурах представителей разных биологических видов. Разработанная авторами методика обеспечила возможность детекции, определения момента манифестации и последующей кинетики биомаркера двунитевых повреждений ДНК (γH2AX), дополнительных параметров, таких как размер обнаруженных фокусов γH2AX. Таким образом, автоматическое определение и подсчет фокусов двунитевых разрывов ДНК позволили обрабатывать большее количество данных за меньшее количество времени, что, несомненно, является преимуществом разработанного подхода.

Определив разницу в кинетике γH2AX фокусов между моделью млекопитающего и амфибии, данный метод показал достаточную межвидовую специфичность в отношении радиочувствительности, что в дальнейшем может помочь применять такой подход в рамках молекулярной *in vitro* радиобиологии для раскрытия и обогащения фундаментальных знаний о влиянии ИО на характерных представителей флоры и фауны.

Учитывая вышеизложенные результаты и достоинства данного метода оценки ИО на клетки живых организмов, в будущем аналогичный подход может быть использован в рамках изучения влияния ИО на клетки человека, в том числе для установления вредности от облучения на определенных территориях или как диагностический тест для персонала, работающего с источниками ИИ.

Литература

1. *O'Driscoll, M.* The Role of Double-Strand Break Repair — insights from Human Genetics / M. O'Driscoll, P. A. Jeggo // Nature Reviews Genetics. — 2006. — Vol. 7, № 1. — P. 45–54.

2. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies / E. Pernot [et al.] // Mutation Research. — 2012. — Vol. 751, № 2. — P. 258–286.

3. Radiation protection in medical radiography / M. A. Statkiewicz-Sherer [et al.]. — 7th ed. — Maryland heights, MO : Elsevier/Mosby, 2014. — 392 p.

4. *Arenas Gómez, C. M.* Salamanders: The Molecular Basis of Tissue Regeneration and Its Relevance to Human Disease / C. M. Arenas Gómez, K. Echeverri // Current Topics in Developmental Biology. — 2021. — Vol. 145. — P. 235–275.

5. In Vivo Formation and Repair of DNA Double-Strand Breaks after Computed Tomography Examinations / M. Löbrich [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2005. — Vol. 102, № 25. – P. 8984–8989.

6. *Hasan, Md Mahmudul.* Ex Vivo Expansion of Primary Cells from Limb Tissue of Pleurodeles Waltl / Md Mahmudul Hasan, Reiko Sekiya, Tao-Sheng Li // Development, Growth & Differentiation. — 2023. — Vol. 65, № 5. — P. 255–265.

7. The Use of Gamma-H2AX as a Biodosimeter for Total-Body Radiation Exposure in Non-Human Primates / C. E. Redon [et al.] // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5, № 11. — P. e15544.

Ashurkevich A. Y.[1], Li T. S.[2]

POTENTIAL USE OF A DNA DOUBLE-STRAND BREAK BIOMERKER FOR DETECTION OF IONIZING RADIATION-INDUCED DAMAGE IN CELLS

[1]Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus
[2]Nagasaki University, Department of stem cell biology, Nagasaki, Japan

In this article authors proposed a state-of-the-art approach for the detection and evaluation of IR-induced DNA double-strand breaks. Two lines of tissue-derived animal primary cells from different biological species were used, mouse cells (as a representative of mammals) and *Pleurodeles waltl* cells (urodele amphibians). By studying the γH2AX foci kinetics via the combination of immunocytochemistry, confocal microscopy and automated foci counting, it was possible to find interspecies differences in the response to 5 Gy of X-irradiation. Besides, methodological approach proposed by the authors is also useful in detecting IR-induced DNA damage with taking into account interspecies radiosensitivity features, which makes it possible to use it for human cell lines in future.

Keywords: ionizing irradiation assessment, DNA double-strand breaks, γH2AX foci, mouse and *Pleurodeles waltl* cells radiosensitivity.

References.

1. *O'Driscoll M., Jeggo P. A*. The Role of Double-Strand Break Repair — Insights from Human Genetics. *Nature Reviews Genetics*. 2006; 7(1): 45–54.

2. *Pernot E., Hall J., Baatout S.* et al. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutation Research*. 2012; 751(2): 258–86.

3. *Statkiewicz Sherer M. A., Visconti P. J., Russel Ritenour E.* et al. Radiation protection in medical radiography. 7th ed. Maryland heights, MO : Elsevier/Mosby; 2014. 392 p.

4. *Arenas Gómez C. M., Echeverri K.* Salamanders: The Molecular Basis of Tissue Regeneration and Its Relevance to Human Disease. *Current Topics in Developmental Biology*. 2021; 145: 235–75.

5. *Löbrich M., Rief N., Kühne M.* et al. In Vivo Formation and Repair of DNA Double-Strand Breaks after Computed Tomography Examinations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102(25): 8984–89.

6. *Hasan Md Mahmudul, Sekiya Reiko, Li Tao-Sheng.* Ex Vivo Expansion of Primary Cells from Limb Tissue of Pleurodeles Waltl. *Development, Growth & Differentiation*. 2023; 65(5): 255–65.

7. *Redon C. E., Nakamura A. J., Gouliaeva K.* et al. The Use of Gamma-H2AX as a Biodosimeter for Total-Body Radiation Exposure in Non-Human Primates. *PLoS ONE*. 2010; 5(11): e15544.

e-mail для переписки: *tweakff@gmail.com*

Поступила 30.10.2023

УДК 614.876–047.36+621.039.58

Шлыгин В. В., Киселев С. М., Зозуль Ю. Н., Ахромеев С. В.

РАЗРАБОТКА ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКИ В РАЙОНАХ РАСПОЛОЖЕНИЯ РАДИАЦИОННО-ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, Россия

Аннотация. В настоящей работе проведен анализ существующих подходов к эколого-гигиенической оценке загрязнения окружающей среды контаминантами радиационной и химической природы. Обсуждены преимущества и недостатки применяемых подходов в практике регулирования. Разработан новый подход к оценке эколого-гигиенической обстановки в условиях комплексного воздействия факторов радиационной и нерадиационной природы на объектах ядерного наследия на основе интегрального индекса загрязнения. Предложенный параметр может быть применен для сравнительной оценки воздействия различных радиационно-опасных объектов на окружающую среду, а также в мониторинговых исследованиях состояния окружающей среды в ходе вывода из эксплуатации и реабилитации объектов ядерного наследия.

Ключевые слова: интегральный индекс загрязнения, комплексный подход, окружающая среда, ядерное наследие.

Введение. Потенциальное техногенное воздействие ядерно- и радиационно-опасных объектов на здоровье человека и окружающую среду является одним из социально значимых факторов и предметом многочисленных эколого-гигиенических исследований. Так сложилось, что специфика производственной деятельности определяет характерный перечень потенциальных загрязнителей, являющийся предметом контроля со стороны надзорных органов. Вместе с тем опыт наших исследований на объектах ядерного наследия показывает, что воздействие на окружающую среду носит комплексный характер, обусловленный факторами как радиационной, так и нерадиационной природы. При этом качественный и количественный состав контаминантов характеризуется достаточно большим разнообразием. Поэтому традиционный подход к оценке воздействия на окружающую среду, основанный на концентрации внимания на загрязнителях, непосредственно относящихся к специфике производственной деятельности, не позволяет адекватно интерпретировать состояние окружающей среды в целом. Это, в свою очередь, может привести к неверному пониманию сложившейся эколого-гигиенической проблемы на контролируемой территории и, соответственно, неверной оценке характера и уровня воздействия среды обитания на здоровье человека. В связи с вышеизложенным актуальным является поиск методических подходов для интегральной оценки состояния загрязнения окружающей среды в условиях многофакторного воздействия.

Цель работы — разработка интегрального индекса загрязнения окружающей среды, учитывающего качественный и количественный состав контаминантов с учетом района расположения и особенностей производственной деятельности радиационно-опасного объекта.

Материалы и методы. Для разработки интегрального индекса загрязнения окружающей среды использовались и критически анализировались подходы, применяемые в методических документах разных ведомств, отвечающих за санитарно-эпидемиологический надзор и экологический мониторинг [1–8]. К их числу можно отнести широкий спектр интегральных показателей, характеризующих загрязнение атмосферного воздуха, воды и почвы как химическими веществами [1–7], так и радионуклидами [8]. Данные показатели общеприняты и информативны, имеют свою градацию и однозначную интерпретацию. Краткие сведения о них приведены в таблице 1.

Категории загрязнения объектов окружающей среды химическими веществами приведены в таблице 2.

По радиационному фактору вопрос о соответствии критерию пригодности решается при выполнении условия $K \leqslant 1$.

Результаты и их обсуждение. При кажущемся единообразии и универсальности представленных в методических документах критериев оценки качества среды обитания следует отметить, что все они ориентированы на решение локальных задач регулирования качества природных сред. Так, например, в случае с почвой речь идет о совершенно разных критериях «пригодности» для загрязнителей различной природы — по химическому фактору оценивается загрязненность почвы сельскохозяйственных угодий, населенных мест и курортных зон, а по радиационному фактору оценивается пригодность грунта в строительстве жилых и общественных зданий и сооружений; показатель ПАН разработан с целью оценки эффективности различных технологий очистки сточных вод, а категоризация воды по степени загрязнения не всегда отвечает реальности.

Недостатками применяемых подходов к интегральной оценке воздействия являются следующие:

- отсутствие учета токсикологических характеристик загрязняющих химических веществ (за исключением ИЗА);
- нет единого подхода к учету количества слагаемых — в случае с ИЗА и критериями пригодности по радиационному фактору использована сумма, а в показателях ПАН и Z_c имеет место быть вычет параметра n. Вычет количества слагаемых ведет к искусственной «компенсации» критической ситуации по одному или нескольким загрязняющим веществам за счет позитивной картины по остальным контаминантам в целом;
- отсутствие единого подхода к определению критериев сравнения при анализе качества изучаемых сред (для атмосферного воздуха и воды использованы ПДК, а для почвы — региональные фоновые уровни).

Таблица 1 — Интегральные показатели загрязнения окружающей среды, описанные в нормативных документах

Объект окружающей среды	Химические вещества	Радионуклиды
Атмосферный воздух	Индекс загрязнения атмосферного воздуха (ИЗА) (РД 52.04.667-2005) $\text{ИЗА} = \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{C_i}{\text{ПДК}_i}\right)^{w_i}$, C — массовая концентрация загрязняющего вещества в воздухе, мг/м^3; ПДК — среднесуточная ПДК, мг/м^3; w — весовой коэффициент в зависимости от класса опасности загрязняющего вещества.	Критерий пригодности атмосферного воздуха ($\text{К}_{\text{а.в.}}$) (НРБ-99/2009) $\text{К}_{\text{а.в.}} = \sum_{i=1}^{n}\frac{A_i}{\text{ДОА}_i}$, A — объемная активность РН в атмосферном воздухе, Бк/м^3; ДОА — допустимая объемная активность, Бк/м^3.
Вода	Показатель антропогенной нагрузки (ПАН) (ГОСТ Р 57075-2016) $\text{ПАН} = \sum_{i=1}^{n}\frac{\text{C}_i}{\text{ГН}_i} - n$, C — массовая концентрация загрязняющего вещества в воде, мг/дм^3; ГН — гигиенический норматив, мг/дм^3.	Критерий пригодности питьевой воды ($\text{К}_{\text{п.в.}}$) (НРБ-99/2009) $\text{К}_{\text{п.в.}} = \sum_{i=1}^{n}\frac{A_i}{\text{УВ}_i}$, A — удельная активность РН в воде, Бк/кг; УВ — уровень вмешательства для питьевой воды, Бк/кг.
Почва	Суммарный показатель загрязнения почвы (Z_c) (СанПиН 1.2.3685-21) $Z_c = \sum_{i=1}^{n}\frac{C_i}{C_{\text{ф}i}} - (n-1)$, C — массовая концентрация загрязняющего вещества в почве, мг/кг; $C_{\text{ф}}$ — уровень регионального фона, мг/кг.	Критерий пригодности твердых материалов для хозяйственной деятельности ($\text{К}_{\text{т.м.}}$) (ОСПОРБ 99/2010) $\text{К}_{\text{т.м.}} = \sum_{i=1}^{n}\frac{A_i}{\text{А}_{\text{ни}i}}$, A — удельная активность РН в почве (грунте), Бк/кг; $\text{А}_{\text{ни}}$ — уровень неограниченного использования твердых материалов, Бк/кг.
Примечания: 1) n — количество загрязняющих веществ или радионуклидов, принятых в расчет; 2) i — порядковый номер загрязняющего вещества или радионуклида в списке.		

Таблица 2 — Категории загрязнения химическими веществами объектов окружающей среды

Атмосферный воздух		Вода		Почвы сельскохозяйственных угодий, населенных мест, курортных зон	
категория загрязнения	показатель ИЗА (среднегодовой)	категория загрязнения	показатель ПАН	категория загрязнения	показатель Z_c
I (низкая)	ИЗА < 4	I (очень чистая)	ПАН < 4,2	II (допустимая)	$Z_c < 16$
II (повышенная)	4 ⩽ ИЗА < 6	II (чистая)	4,2 ⩽ ПАН < 10,8	III (умеренно опасная)	$16 \leqslant Z_c < 32$
III (высокая)	6 ⩽ ИЗА < 14	III (умеренно загрязненная)	10,8 ⩽ ПАН < 24,0	IV (опасная)	$32 \leqslant Z_c < 128$
IV (очень высокая)	ИЗА ⩾ 14	IV (загрязненная)	24,0 ⩽ ПАН < 70,0	V (чрезвычайно опасная)	$Z_c \geqslant 128$
–	–	V (грязная)	70,0 ⩽ ПАН < 135	–	–

В настоящей работе предложен интегральный индекс загрязнения, который позволяет учесть вышеперечисленные недостатки при оценке загрязнения окружающей среды. Интегральный индекс загрязнения вычисляется по формуле (1):

$$K = \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{X_i}{Norm_i}\right)^{w_i} \Big/ \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{X_{\text{ф}i}}{Norm_i}\right)^{w_i}, \qquad (1)$$

где K — интегральный индекс загрязнения данного объекта окружающей среды на изучаемой территории;

n — количество загрязняющих веществ, по которым строится интегральный показатель;

i — порядковый номер данного контаминанта в списке из n загрязняющих веществ;

Norm — значение гигиенического или экологического норматива, для радиационного фактора — критерий неограниченного использования [8];

Xi — медианное значение массовой концентрации или удельной активности i-го контаминанта на изучаемой территории;

$X_{фi}$ — медианное значение массовой концентрации или удельной активности i-го контаминанта в фоновом районе;

w_i — весовой коэффициент для i-го контаминанта.

Как видно из формулы (1), при одинаковых наборах изучаемых загрязняющих веществ вопрос учета количества слагаемых решен автоматически. В существующей практике регулирования оценка химического фактора загрязнения окружающей среды основана на показателях предельно допустимой концентрации (далее — ПДК) и классе опасности вещества. ПДК — концентрация вредных веществ в окружающей среде, которая при постоянном или временном контакте достоверно не влияет на здоровье человека (или не нарушает биотическое равновесие для экологических нормативов) в любые сроки жизни настоящего и последующего поколений.

Класс опасности — ранговый показатель, обеспечивающий упрощенную и общепринятую классификацию потенциально опасных веществ и установленный в соответствии с нормативными документами. Класс опасности вещества во многом определяется возможностью достижения летальных концентраций, из чего следует, что степень вредности к ПДК чрезвычайно опасного вещества существенно выше, чем к ПДК малоопасного вещества. При этом зависимость степени вредности от класса опасности вещества нелинейна, а токсический эффект возрастает с кратностью ПДК в геометрической прогрессии. Весовые коэффициенты w_i в формуле (1) зависят от класса опасности и служат для приведения степени вредности каждого вещества к токсикологическим характеристикам умеренно опасных веществ. Значения w_i получены расчетным способом и приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Значения весовых коэффициентов для химических веществ

Класс опасности веществ	Числовое обозначение класса опасности		Значения w_i для случая $X > Norm$			
	для всех объектов, кроме почвы	для почвы	атмосферный воздух	характер водопользования водного объекта		почва
				хозяйственно-питьевое и культурно-бытовое	рыбохозяйственное	
Чрезвычайно опасные вещества	1	–*	1,5	1,4	1,6	–
Высокоопасные вещества	2	1	1,3	1,3	1,4	1,1
Умеренно опасные вещества	3	2	1,0	1,0	1,0	1,0
Малоопасные вещества	4	3	0,85	0,72	0,62	0,88
Класс опасности не определен			Приняты за 1,0			

* для почвы класс чрезвычайно опасных веществ отсутствует (ГОСТ 17.4.1.02-83).

В случае $X \leqslant Norm$ применяется обратный весовой коэффициент $w_{обр}$ (формула (2)):

$$w_{обр} = \frac{1}{w_i}. \qquad (2)$$

Этот математический прием обеспечивает больший вес наиболее вредных веществ в области значений $X \leqslant Norm$, при этом гарантированно выполняется условие $(Fact/Norm)^w \leqslant 1$. Методология

оценки радиационного загрязнения основана на непревышении предела эффективной годовой дозы облучения, которую может получить население, проживающее в районе расположения промышленного объекта. Расчет эффективной дозы облучения основан на применении дозовых коэффициентов, косвенно определяющих переход от активности радионуклидов в объектах окружающей среды к биологическим эффектам воздействия ионизирующих излучений на живые организмы. Дозовые коэффициенты учтены в критериях неограниченного использования [8], поэтому вклад каждого радионуклида в общую дозу облучения известен, а весовые коэффициенты в данном случае приняты за 1,0.

Для эффективного применения интегрального показателя критически важен правильный выбор списка загрязняющих веществ. Как показывает практика, список не должен быть короче 6 химических загрязняющих веществ или 2–3 значимых радионуклидов, определяющих характер загрязнения территории расположения радиационно-опасного объекта. При выборе химических загрязнителей следует руководствоваться требованиями действующих нормативных документов, учитывая следующий порядок приоритетности:

1) в первом приоритете — вещества, загрязнение по которым охарактеризовано как экстремально высокое;

2) во втором приоритете — вещества, загрязнение по которым охарактеризовано как высокое;

3) в третьем приоритете — вещества, по которым есть превышения гигиенических нормативов;

4) в четвертом приоритете — все остальные вещества с концентрациями, максимально близкими к гигиеническим нормативам.

Критерии высокого и экстремально высокого загрязнения приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Критерии высокого и экстремально высокого загрязнения

Объект окружающей среды	Экстремально высокое загрязнение	Высокое загрязнение
Атмосферный воздух	> 20 ПДК в течение 2 сут и более > 30 ПДК в течение 8 ч и более > 50 ПДК без огр. по времени	> 10 ПДК
Вода	> 5 ПДК для веществ I–II класса опасности > 50 ПДК для веществ III–IV и неопр. класса опасности БПК > 40 мг/дм^3 Растворенный O_2 < 2 мг/дм^3	> 3 ПДК для веществ I–II класса опасности > 10 ПДК для веществ III–IV и неопр. класса опасности БПК > 10 мг/дм^3 Растворенный O_2 < 3 мг/дм^3
Почва	> 10 ПДК для пестицидов по фитотоксическим критериям > 50 ПДК по остальным веществам > 100 уровней среднего регионального фона (если нет ГН)	> K_{max} или 1 ПДК (если нет K_{max}) для неорганических веществ > 5 ПДК для органических веществ

Для радионуклидов в качестве приоритетных следует выбрать те, у которых отношение концентрация в окружающей среде / гигиенический норматив является максимальным.

Заключение. В работе предложен подход к оценке качества окружающей среды в районах расположения объектов ядерного наследия в условиях комплексного воздействия факторов радиационной и нерадиационной природы на основе интегрального индекса загрязнения. Разработанный показатель, по сути, является усредненной «кратностью загрязнения» данного объекта окружающей среды на изучаемой территории по сравнению с фоновым показателями с учетом гигиенической значимости каждого загрязняющего вещества. Интегральный индекс загрязнения универсален и может быть использован в сравнительном анализе влияния производственной деятельности различных предприятий на окружающую среду, а также при оценке динамики изменения воздействия предприятия на окружающую среду на различных этапах производственного цикла. Единообразие методики расчетов позволяет нивелировать влияние различной номенклатуры загрязняющих веществ при условии достаточности их списка для анализа ситуации.

Литература

1. РД 52.04.667-2005. Документы о состоянии загрязнения атмосферы в городах для информирования государственных органов, общественности и населения. Общие требования к разра-

ботке, построению, изложению и содержанию [Электронный ресурс]. — Введ. 01.02.2006 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: https://base.garant.ru/70467682/. — Дата доступа: 19.05.2022.

2. Временные методические указания по комплексной оценке качества поверхностных и морских вод [Электронный ресурс] : утв. Госкомгидрометом 22.09.1986 // Магазин стандартов «Standart GOST.ru». — Режим доступа: https://standartgost.ru/g/pkey-14293742635. — Дата доступа: 19.05.2022.

3. РД 52.24.643-2002. Методические указания. Метод комплексной оценки степени загрязнения поверхностных вод по гидрохимическим показателям [Электронный ресурс]. — Введ. 03.12.2002 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: https://base.garant.ru/70467388/. — Дата доступа: 19.05.2022.

4. ГОСТ Р 59025-2020. Качество воды. Метод исследования качества поверхностных вод по аналитам-маркерам при регламентировании и нормировании антропогенной нагрузки [Электронный ресурс]. — Введ. 01.09.2021 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: https://base.garant.ru/400101618/. — Дата доступа: 19.05.2022.

5. МУ 2.1.7.730-99. Гигиеническая оценка качества почвы населенных мест [Электронный ресурс] : метод. указ. — Введ. 05.04.1999 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: https://base.garant.ru/4176143/. — Дата доступа: 19.05.2022.

6. МУ 2.1.5.720-98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования [Электронный ресурс] : метод. указ. — Введ. 15.10.1998 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: https://base.garant.ru/4175784/. — Дата доступа: 19.05.2022.

7. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест [Электронный ресурс] : утв. зам. Гл. гос. санитар. врача СССР 15 июля 1988 г. № 4681-88 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: https://base.garant.ru/71653030/. — Дата доступа: 19.05.2022.

8. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009 [Электронный ресурс] : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача РФ от 7 июля 2009 г. № 47 // Информационно-правовое обеспечение «Гарант». — Режим доступа: http://ivo.garant.ru/#/document/4188851/paragraph/12:2. — Дата доступа: 19.05.2022.

Shlygin V. V., Kiselev S. M., Zozul Y. N., Akhromeev S. V.

DEVELOPMENT OF INTEGRAL ASSESSMENT APPROACH FOR ECOLOGICAL-HYGIENIC SITUATION IN THE AREAS OF RADIATION-HAZARDOUS FACILITIES

«State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan», Moscow, Russia

This paper analyzes the existing approaches to hygienic assessment of the environmental pollution by contaminants of radiation and chemical nature. Advantages and disadvantages of the applied approaches in regulatory practice are discussed. A new approach to the assessment of ecological-hygienic situation in conditions of complex impact of radiation factors and non-radiation nature at nuclear heritage sites on the basis of integral index of contamination has been developed. The proposed parameter can be used for comparative assessment of the environmental impact of various radiation-hazardous facilities, as well as in monitoring environmental studies during decommissioning and rehabilitation of nuclear heritage sites.

Keywords: integral pollution index, integrated approach, environment, nuclear heritage.

References.

1. RD 52.04.667-2005. Documents on the State of Atmospheric Pollution in Cities for Informing State Bodies, Public and Population. General requirements for the development, construction, presentation and content. Available at: https://base.garant.ru/70467682/ (accessed 19 May 2022). (in Russian)

2. Temporary methodical instructions on complex assessment of surface and sea water quality. Available at: https://standartgost.ru/g/pkey-14293742635 (accessed 19 May 2022). (in Russian)

3. RD 52.24.643-2002. Methodical guidelines. Method of complex assessment of the degree of surface water pollution by hydrochemical indicators. Available at: https://base.garant.ru/70467388/ (accessed 19 May 2022). (in Russian)

4. GOST R 59025-2020. Water quality. Method of research of surface water quality by analytes-markers at regulation and standardization of anthropogenic load. Available at: https://base.garant.ru/400101618/ (accessed 19 May 2022). (in Russian)

5. MU 2.1.7.730-99. Hygienic assessment of soil quality in populated areas. Available at: https://base.garant.ru/4176143/ (accessed 19 May 2022). (in Russian)

6. MU 2.1.5.720–98. Justification of hygienic standards of chemical substances in the water of water objects of household and cultural and drinking water. Available at: https://base.garant.ru/4175784 (accessed 19 May 2022). (in Russian)

7. Temporary methodological guidelines on substantiation of maximum permissible concentrations (MPC) of pollutants in the atmospheric air of residential areas: approved by the Deputy Chief State Sanitary Doctor of the USSR on July 15, 1988 No 4681-88. Available at: https:// https://base.garant.ru/71653030/ (accessed 19 May 2022). (in Russian)

8. SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Norms NRB-99/2009. Available at: http://ivo.garant.ru/#/document/4188851/paragraph/12:2 (accessed 19 May 2022). (in Russian)

e-mail для переписки*: vladvas83@mail.ru, sm_kiselev@mail.ru, ahromeevs@mail.ru.*

Поступила 29.11.2023

Раздел 3

ГИГИЕНА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

УДК 613.95/.96—048.34

Волох Е. В., Гиндюк А. В.

ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ОБРАЗА ЖИЗНИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

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

Аннотация. Данная статья затрагивает проблему растущей распространенности факторов риска в среде обитания современных детей и подростков. Авторами проведена оценка образа жизни детей и подростков 12—17 лет с последующей индикацией особенностей и факторов риска, учитывая гендерные различия участников исследования. В ходе исследования отмечены статистически значимые различия у представителей изучаемых групп по продолжительности сна, частоте употребления горячего питания детьми и подростками, опыту табакокурения и употребления психоактивных веществ, а также результатам количественного анализа факторов риска образа жизни респондентов. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки адресных мер медицинской профилактики дифференцированно с учетом пола несовершеннолетних по минимизации неблагоприятного воздействия на них поведенческих факторов, а также целенаправленному гигиеническому обучению и воспитанию детского населения.

Ключевые слова: несовершеннолетние, медицинская профилактика, поведенческие факторы риска, образ жизни, среда обитания.

Введение. Проблемы ухудшающегося здоровья детского населения и высокой распространенности устранимых факторов риска все больше настораживают специалистов различных сфер интересов [1–3]. При этом отмечают, что решение сложившейся ситуации должно лежать в поле межотраслевого их взаимодействия с приоритетом совершенствования не только оказания медицинской помощи, но и системы медицинской профилактики [1, 2, 4].

И в первую очередь профилактическая деятельность должна быть направлена на рационализацию образа жизни современных детей и подростков, включая вопросы рационального питания, активного образа жизни, баланса режима труда и отдыха, превенции вредных привычек, гигиенического обучения и воспитания в области здоровьесбережения, а также проведения мониторинга состояния их здоровья [1, 4]. При этом особую важность приобретает временной критерий начала проведения профилактической работы с детьми путем обеспечения безопасной среды их обитания и формирования навыков здорового образа жизни, так как привычки, приобретенные на ранних этапах жизни индивида, впоследствии способны сформировать достаточные резервы здоровья в будущем [5]. Очевидно, что механизмы достижения этих целей весьма разнообразны и одним из них может стать гендерный (поло-личностный) подход, обеспечивающий различную организацию процесса медицинской профилактики на основе гендерных особенностей восприятия и переработки обучающей информации мальчиками и девочками [6].

Цель работы — оценка образа жизни детей и подростков с последующей индикацией особенностей и факторов риска в группах несовершеннолетних с учетом их гендерной принадлежности.

Материал и методы. Выборка исследования представлена учащимися 5—11 классов учреждений общего среднего образования и студентами первого курса учреждения высшего и среднего специального образования в возрастной группе 12—17 лет (n = 164). Средний возраст респондентов составил 15,7 года. В зависимости от вида учреждения образования и условий воспитания респондентов исследованная выборка подразделялась следующим образом: школьники с семейной формой воспитания — 1,8 %, школьники — воспитанники интернатов — 23,8 %, студенты и учащиеся учреждений среднего специального образования — 74,4 %. Распределение по полу — 42,1 % юношей и 57,9 % девушек.

В рамках исследования, проведенного социологическим методом, изучались особенности образа жизни несовершеннолетних, устранимые факторы риска (качественная и количественная характеристика) в среде их обитания. Диагностика изучаемых явлений осуществлялась на основании данных, полученных при заполнении респондентом опросника для мониторинга поведенческих факторов риска здоровью обучающихся в образовательных организациях (В. Р. Кучма, И. В. Звездина, Е. И. Иванова) в виде самоотчета [7]. Для проведения сравнительного анализа и изучения гендерных особенностей образа жизни несовершеннолетних выборка разделена на две группы в соответствии с полом респондентов: группа 1 — юноши (n = 69), группа 2 — девушки (n = 95).

Анкетирование несовершеннолетних являлось анонимным и проводилось после письменного информированного согласия их законных представителей. Проведение исследования согласовано и одобрено Комитетом по биомедицинской этике.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием табличного редактора Microsoft Excel, статистической программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных позволил изучить качественные характеристики образа жизни респондентов. Установлено, что образ жизни преобладающего большинства опрошенных несовершеннолетних сопровождается дефицитом двигательной активности (81,1 %) и при этом 52,4 % респондентов имеют высокий риск здоровью по причине гиподинамии. Высокий риск определяется при наличии двигательной активности в режиме дня ребенка только на уроках физической культуры в учреждении образования. Сравнительный анализ двигательной активности респондентов мужского и женского пола не установил различий между ними: дефицит активного времяпрепровождения характерен для 72,5 % респондентов группы 1 и 87,3 % респондентов группы 2 ($\chi^2 = 5,8$, $p = 0,055$). Средняя длительность активной физической деятельности в выборке составляет 2,21 часа в неделю и не отличается в группах исследования: среди представителей группы 1 составляет $2,6 \pm 0,38$ часа в неделю, среди представителей группы 2 — $1,9 \pm 0,34$ часа в неделю ($F = 1,5$, $p = 0,228$).

Режим питания и кратность употребления отдельных видов продуктов у большинства опрошенных несовершеннолетних (95,1 %) также не соответствуют критериям рациональности. Среди респондентов групп 1 и 2 в равной мере отсутствуют навыки здорового питания (94,2 и 95,8 % соответственно) ($\chi^2 = 2,1$, $p = 0,343$). При оценке отдельных компонентов питания представителями двух групп исследования установлены различия в частоте употребления горячего питания детьми и подростками ($\chi^2 = 8,4$, $p = 0,015$). Трехкратное горячее питание, соответствующее гигиеническим требованиям, отмечено в 2 раза чаще у опрошенных группы 1, чем у респондентов группы 2 (34,8 и 17,9 % соответственно). Однократное употребление горячей пищи в течение дня, что характеризуется как высокий риск здоровью, более присуще представительницам женского пола (41,1 %), чем мужского (23,2 %). По частоте употребления мясных, молочных продуктов, овощей, фруктов и свежих соков респондентами группы 1 и 2 однородны.

В ходе данного исследования оценен режим отдыха респондентов в части длительности ночного сна детей и подростков. Продолжительность сна в представленной выборке в среднем составила 7,2 часа. В группах исследования данный показатель имел статистически значимые различия и составил $7,7 \pm 0,22$ часа в группе 1, $6,8 \pm 0,16$ часа в группе 2 ($F = 11,5$, $p = 0,001$). При этом длительность сна соответствует возрастным гигиеническим нормативам только у 15,9 % опрошенных детей и подростков. Рекомендованные специалистами требования по продолжительности ночного отдыха установлены исходя из возрастной группы детей и подростков: в 11—14 лет — 10—9 ч, в 15—17 лет — 8—9 ч [7]. Отмечено, что у представителей группы 2 чаще регистрировался дефицит сна, чем среди представителей группы 1 — 87,4 и 79,7 % соответственно ($\chi^2 = 6,1$, $p = 0,047$).

В рамках данного исследования проведен мониторинг распространенности вредных привычек среди респондентов. На момент проведения исследования подвержены табакокурению четверть всех респондентов (25,0 %), употребляют алкоголь с различной периодичностью 39,0 %. Помимо этого треть респондентов имеют однократный опыт табакокурения с последующим отказом от него (34,1 %), единичные респонденты пробовали наркотические вещества (2,4 %).

При проведении углубленного анализа количественных характеристик вышеуказанных привычек установлено, что 15,2 % опрошенных несовершеннолетних употребляют сигареты ежедневно, 4,3 % — еженедельно, 5,5 % — как минимум однократно за последние 3 месяца. Частота употребления алкогольных продуктов участниками исследования следующая: 2,4 % респонден-

тов — еженедельно и чаще, 10,4 % — 2—3 раза в месяц, 26,2 % — 1 раз в месяц и реже. При этом образ жизни каждого пятого респондента сопровождается высоким риском нарушений здоровья по причине табакокурения (19,5 %), а по причине употребления алкогольных напитков — 2,4 % опрошенных детей и подростков всей выборки.

В результате сравнительного анализа вышеуказанных вредных привычек и опыта первой пробы запрещенных для несовершеннолетних веществ установлено, что среди респондентов двух групп имеются статистически значимые различия по опыту табакокурения (среди представителей группы 1 — в 1,3 раза чаще ($\chi^2 = 4{,}0$, $p = 0{,}046$)) и психоактивных веществ (среди представителей группы 2 — в 2,3 раза чаще ($\chi^2 = 12{,}8$, $p = 0{,}002$)). По другим анализируемым вредным привычкам группы исследования однородны.

Проведен количественный анализ факторов риска образа жизни у каждого респондента и сравнение данного показателя в группах 1 и 2. Установлено многофакторное воздействие неблагоприятных компонентов образа жизни на опрошенных детей и подростков. Среди респондентов всей выборки из 5 возможных по используемому опроснику факторов риска каждый пятый опрошенный (20,7 %) имел по 2 фактора риска, 39,0 % респондентов — по 3 фактора риска, каждый третий респондент (29,3 %) — по 4 фактора риска. Максимальное количество факторов риска (далее — ФР), равное 5, отмечено у 8,5 % респондентов. Наименьшая доля опрошенных, образ жизни которых сопровождается 1 ФР здоровью, — 2,4 %.

Выявлены особенности распространенности ФР по количественному признаку в изучаемых группах участников исследования, касающиеся более частой встречаемости по 3 и 4 ФР среди детей и подростков группы 2, а среди респондентов группы 1 — по 2 ФР ($\chi^2 = 10{,}1$, $p = 0{,}040$), что отражено на рисунке 1.

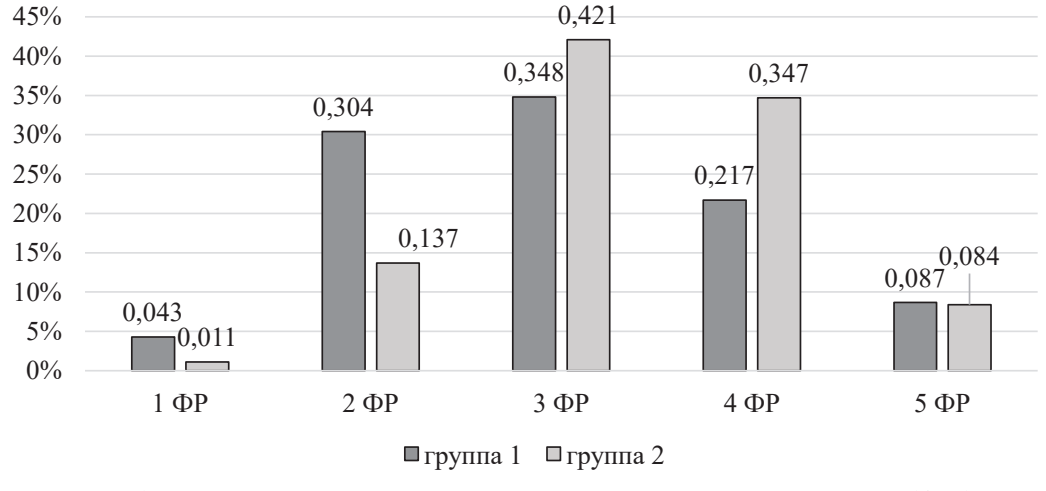


Рисунок 1 — Распространенность факторов риска среди детей и подростков 12—17 лет с учетом гендерной принадлежности

В среднем в группе 1 количество ФР в среднем составляет $3{,}0 \pm 0{,}12$ на одного респондента, а в группе 2 — $3{,}4 \pm 0{,}09$, среди которых количество факторов высокого риска здоровью — $1{,}6 \pm 0{,}12$ и $1{,}9 \pm 0{,}09$ у респондентов выделенных групп исследования соответственно.

Заключение. В ходе проведенной работы определены особенности качественных и количественных характеристик образа жизни и выявленных факторов риска здоровью в среде обитания детей и подростков с учетом их гендерных различий. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки адресных мер медицинской профилактики дифференцированно с учетом пола несовершеннолетних по минимизации неблагоприятного воздействия на них поведенческих факторов, а также целенаправленному гигиеническому обучению и воспитанию детского населения.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Данное исследование выполнено в рамках задания 3.8 «Разработать метод диагностики девиантных форм поведения у лиц с синдромом дефицита внимания и гиперактивности в анамнезе» ГПНИ 4 «Трансляционная медицина» (подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки») на 2021—2025 годы (Рег. № НИОКТР 20210840).

Литература

1. *Гузик, Е. О.* Здоровье учащихся Республики Беларусь и пути минимизации факторов риска, его формирующих: моногр. / Е. О. Гузик. — Минск: БелМАПО, 2020. — 334 с.

2. *Волох, Е. В.* Влияние поведенческих факторов риска на формирование неинфекционной заболеваемости несовершеннолетних обучающихся / Е. В. Волох, Т. С. Борисова // Мед. журн. — 2023. — № 3. — С. 98—107.

3. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management / H. Jebeile [et al.] // The lancet. Diabetes & endocrinology. — 2022. — Vol. 10, № 5. — P. 351—365.

4. *Самылова, О. А.* Условия и факторы, влияющие на формирование здорового образа жизни подростков / О. А. Самылова, Е. Ю. Камышева // Проблемы соврем. пед. образования. — 2020. — № 67—1. — С. 330—333.

5. *Ариунцэцэг, Э.* Приобщение подростков к здоровому образу жизни / Э. Ариунцэцэг, М. Нарантуяа // Состояние здоровья: медицинские, психолого-педагогические и социальные аспекты: материалы IX Междунар. науч.-практ. интернет-конф., Чита, 23—29 апреля 2018 г. / отв. ред. А. Э. Мелоян. — Чита: Забайкал. гос. ун-т, 2018. — С. 189—193.

6. *Лапонова, Е. Д.* Профилактические возможности гендерного подхода в образовательном процессе / Е. Д. Лапонова // Здравоохранение Рос. Федерации. — 2013. — № 6. — С. 45—46.

7. Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях. Модель организации, федеральные рекомендации оказания медицинской помощи обучающимся / под ред. В. Р. Кучмы. — М.: ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, 2016. — 610 с.

Volakh E. V., Hindziuk A. V.

HYGIENIC ANALYSIS OF RISK FACTORS OF LIFESTYLE OF MINORS WITH REGARD TO GENDER

Education Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

This article addresses the growing prevalence of risk factors in the habitats of modern children and adolescents. The authors assessed the lifestyle of children and adolescents aged 12—17 years, followed by an indication of features and risk factors, taking into account the gender differences of the study participants. The study noted statistically significant differences in the representatives of the studied groups in terms of sleep duration, frequency of hot eating by children and adolescents, experience of tobacco smoking and substance use, as well as the results of quantitative analysis of risk factors in the respondents' lifestyle. The obtained results justify the need to develop targeted measures of medical prevention differentiated taking into account the sex of minors to minimize the adverse effect of behavioral factors on them, as well as targeted hygienic education and education of the child population.

Keywords: minors, medical prevention, behavioral risk factors, lifestyle, habitat.

References.

1. *Guzik E. O.* Health of students of the Republic of Belarus and ways to minimize risk factors that form it: monograph. Minsk : BelMAPO; 2020. 334 p. (in Russian)

2. *Volakh E. V., Borisova T. S.* Impact of behavioral risk factors on the formation of non-communicable morbidity of underage students. Meditsinskiy zhurnal (Medical Journal). 2023; 3: 98–107. (in Russian)

3. *Jebeile H., Kelly A. S., O'Malley G.* et al. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2022; 10 (5): 351–65.

4. *Samylova O. A., Kamysheva E. Yu.* Conditions and factors influencing the formation of a healthy lifestyle of teenagers. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2020; 67—1: 330–3. (in Russian)

5. *Ariuntsetseg E., Narantuya M.* Promoting Healty Lifestyles in Adolescents. In: Meloyan A. E., ed. State of health: medical, psychological, pedagogical and social aspects: IX International Scientific and Practical Internet Conference. 2018, Apr. 23—29; Chita: Zabaykal'skiy gosudarstvennyy universitet, 2018: 189–93. (in Russian)

6. Laponova E. D. The preventive capabilities of gender approach in education process. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]. 2013; 6: 45––6. (in Russian)

7. Kuchma V. R., ed. Guidelines on the hygiene of children and adolescents, medical provision of students in educational organizations: organization model, federal recommendations for the provision of medical care to students. Moscow: FGAU «NTsZD» Minzdrava Rossii, 2016: 610 p. (in Russian)

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

Поступила 08.09.2023

УДК 613.955+373

Карпович Н. В., Грекова Н. А., Полянская Ю. Н.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ОСОБЕННОСТИ РЕЖИМА ДНЯ СОВРЕМЕННЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ

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

Аннотация. В статье представлены результаты оценки уровня физического развития 490 дошкольников по методу z-scores в соответствии с едиными критериями, разработанными ВОЗ. Выявлена асимметрия в распределении соматометрических показателей в сторону более высоких значений. Доля детей с ростом «выше среднего» и «высоким» была в 7 раз больше, чем доля детей с ростом «ниже среднего» и «низким». Доля детей со значениями индекса массы тела «выше среднего» и «высокими» была в 1,6 раза больше, чем доля детей со значениями «ниже среднего» и «низкими». По результатам анкетирования 170 родителей изучен режим дня дошкольников. Выявлен ряд особенностей режима дня современных дошкольников: поздний отход ко сну и недостаточная продолжительность ночного сна (42,9 %), недостаточная продолжительность прогулок на свежем воздухе (21,8 %) и длительное использование электронных устройств (62,9 %) в выходные дни, а также использование электронных устройств во время приема пищи (36,5 %).

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, уровень физического развития, избыток массы тела, режим дня.

Введение. Уровень физического развития является одним из важных критериев, характеризующих состояние здоровья ребенка, биологическим маркером, чувствительным к воздействию внешних и внутренних факторов, индикатором социально-гигиенического благополучия [1]. Оценка соматометрических показателей представляет собой неотъемлемую составляющую комплексной оценки состояния здоровья ребенка. Высокая восприимчивость детского организма к воздействию разнообразных социально-экономических и экологических факторов определяет актуальность изучения параметров физического развития детей на популяционном и индивидуальном уровнях.

При анализе многолетней динамики исследователи отмечают существенные изменения, происходящие в физическом развитии детей и подростков. Большинство исследований указывают на направленность секулярных изменений в сторону увеличения размеров тела, при этом величина и темпы этих изменений имеют региональные различия [2—5]. Особого внимания заслуживает многолетняя динамика показателей индекса массы тела (далее — ИМТ) детей и подростков. Согласно рекомендациям ВОЗ, при значениях ИМТ, превышающих медианное значение для данного пола и возраста более чем на два стандартных отклонения, констатируется ожирение. Необходимо отметить, что ожирение в детском возрасте является фактором риска развития ожирения взрослых, представляющего серьезную медико-социальную проблему во всем мире. По данным Информационного бюллетеня ВОЗ от 9 июня 2021 г., распространенность ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет возросла с 4 % в 1975 г. до 18 % в 2016 г., прирост в равной степени выражен среди детей и подростков обоих полов [6].

Проблема детского ожирения актуальна и в нашем регионе. По данным российских исследователей, распространенность ожирения среди городских школьников выросла за последние пятнадцать лет с 3,6 до 13,5 %, прирост был более выражен среди мальчиков. Близкие значения получены при обследовании белорусских школьников: число детей с ожирением статистически значимо увеличилось с 8,5 % в 2011 г. до 13,9 % в 2021 г. Более выраженное увеличение распространенности ожирения наблюдалось среди мальчиков: с 10,6 до 19,2 % [7, 8].

Одним из важных факторов, оказывающих влияние на процессы роста и развития детей, является организация режима дня с рациональным чередованием различных видов деятельности. Изучение образа жизни современных детей и подростков свидетельствует о некоторой деформации режима дня и позволяет выявить такие факторы риска, как поздний отход ко сну и недостаточная продолжительность ночного сна, уменьшение длительности пребывания на свежем воздухе. Обращает на себя внимание высокая популярность электронных устройств, приводящая к повышению зрительных, статических, нервно-психических нагрузок, снижению двигательной активности [9—11].

В связи с высокой чувствительностью детей дошкольного возраста к воздействию перечисленных факторов риска изучение уровня физического развития и особенностей образа жизни современных дошкольников для выявления причинно-следственных связей и разработки профилактических мероприятий представляет актуальную задачу.

Цель исследования — изучить распределение детей по уровню физического развития и организацию режима дня современных дошкольников.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 490 детей дошкольного возраста (248 мальчиков и 242 девочки), воспитанники средних и старших групп учреждений дошкольного образования г. Минска и районных центров Республики Беларусь. Возраст детей на момент обследования составлял от 5 до 7 лет (средний возраст 5,6 ± 0,1). Все материалы были собраны с соблюдением правил биоэтики, законными представителями дошкольников подписывалось информированное добровольное согласие на участие в исследовании, данные были деперсонифицированы.

Программа соматометрического исследования включала измерения длины и массы тела, расчет ИМТ. Выполнена оценка показателей длины тела и ИМТ для каждого обследованного дошкольника по методу z-scores в соответствии с едиными критериями, разработанными ВОЗ (WHO Reference, 2007), полученные при измерении показатели сравнивали со средним значением и стандартным отклонением показателей для детей данного пола и возраста [6]. Согласно методике, при SDS (Standard Deviation Score — коэффициент стандартного отклонения) в пределах от –1 до +1 значение показателя оценивалось как среднее; от +1 до +2 — выше среднего, от –1 до –2 — ниже среднего; более +2 — высокое, менее –2 — низкое.

Материалом для изучения особенностей режима дня и питания послужили результаты опроса родителей 170 дошкольников, с использованием специально разработанных анкет.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием пакета программ Statistica (StatSoft Inc., США). При оценке значимости различий между относительными показателями независимых выборок использован t-критерий Стьюдента, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного анализа данных установлено, что значения показателя длины тела 61,8 % обследованных детей находились в диапазоне средних значений для их пола и возраста (60,9 % мальчиков и 62,8 % девочек). Длина тела выше среднего была зафиксирована у 27,6 % обследованных (28,2 % мальчиков и 26,9 % девочек). Распространенность длины тела ниже среднего была существенно меньше — всего 4,5 % (4,4 % среди мальчиков, 4,5 % среди девочек). Значения показателя длины тела по оценке z-scores находились за пределами двух стандартных отклонений у 6,1 % обследованных дошкольников, при этом у 5,9 % наблюдалось отклонение в большую сторону (SDS более +2, что соответствует высокому росту), низкий рост (SDS < –2) представлен единичным случаем — всего 0,2 % обследованных. Распределение дошкольников в соответствии с z-scores оценкой длины тела представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение дошкольников по результатам оценки длины тела, %

Пол	N (кол-во)	Низкий SDS < –2	Ниже среднего SDS от –1 до –2	Средний SDS от –1 до +1	Выше среднего SDS от +1 до +2	Высокий SDS > +2
Мальчики	248	0,4	4,4	60,9	28,2	6,0
Девочки	242	0,0	4,5	62,8	26,9	5,8
Всего	490	0,2	4,5	61,8	27,6	5,9

Показатель ИМТ используется для оценки нутритивного статуса с учетом роста. Согласно рекомендациям ВОЗ для детей от 5 лет, если значение ИМТ превышает медианное значение для

данного пола и возраста более чем на одно стандартное отклонение констатируется избыток массы тела; более чем на два стандартных отклонения — ожирение. При низких показателях констатируется пониженное (значение ИМТ ниже медианного более чем на одно стандартное отклонение) и недостаточное (значение ИМТ ниже медианного более чем на два стандартных отклонения) питание. По результатам обследования установлено, что большинство дошкольников (68,0 %) имеют средние значения показателя ИМТ. Доля дошкольников со значением показателя ИМТ выше среднего и высоким составила 19,6 %, при этом значения ИМТ ниже среднего и низкие фиксировались несколько реже — 12,4 % обследованных. Статистически значимых различий в распределении мальчиков и девочек по показателю ИМТ не выявлено. Распределение дошкольников в соответствии с z-scores оценкой ИМТ представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение дошкольников по результатам оценки ИМТ, %

Пол	N (кол-во)	Низкий SDS < –2	Ниже среднего SDS от –1 до –2	Средний SDS от –1 до +1	Выше среднего SDS от +1 до +2	Высокий SDS > +2
Мальчики	248	2,0	10,1	68,5	13,7	5,6
Девочки	242	2,1	10,7	67,4	14,5	5,4
Всего	490	2,0	10,4	68,0	14,1	5,5

Поскольку масса тела является чувствительным показателем, быстро изменяющимся под воздействием факторов образа жизни, при изучении организации режима дня дошкольники были разделены на три группы: группа 1 — «дефицит массы тела», значение ИМТ ниже медианного более чем на одно стандартное отклонение (28 человек), группа 2 — «норма», значение ИМТ в пределах одного стандартного отклонения (100 человек), группа 3 — «избыток массы тела», значение ИМТ больше медианного более чем на одно стандартное отклонение (42 человека).

Поскольку режим дня в учреждениях дошкольного образования был идентичен для всех опрошенных и включал все обязательные компоненты, акцент был сделан на деятельности детей вне учреждений. Были выявлены такие отклонения в режиме дня дошкольника, как поздний отход ко сну, недостаточная продолжительность ночного сна, отсутствие дневного сна в выходные дни, сокращение времени пребывания на свежем воздухе, длительное использование электронных устройств. Такие особенности режима дня рассматриваются гигиенистами как факторы риска развития нарушений в состоянии здоровья. Распространенность отдельных факторов риска среди опрошенных представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Распространенность отдельных факторов риска, связанных с режимом дня дошкольников, %

Элементы режима дня	Все опрошенные (n = 170)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 42)
Отход ко сну позднее 22.00	36,5	42,9	38,0	31,5
Продолжительность ночного сна менее 10 часов	42,9	42,9	45,0	38,1
Отсутствие дневного сна в выходные дни	48,2	46,4	52,0	40,5
Прогулки в будние дни менее 1 часа	31,2	35,7	34,0	21,4
Прогулки в выходные дни менее 2 часов	21,8	25,0	23,0	16,7

По результатам анкетирования установлено, что продолжительность ночного сна составляла менее 10 часов у 42,9 % дошкольников, при этом практически у половины детей (48,2 %) отсутствовал дневной сон в выходные дни. Большинство родителей ежедневно проводят время с детьми на свежем воздухе, однако в 31,2 % случаев длительность прогулок в будние дни составляла менее 1 часа, в 21,8 % случаев — менее двух часов в выходные дни. Статистически значимых различий между детьми с различными значениями ИМТ по продолжительности сна и прогулок не выявлено.

В настоящее время стремительный рост популярности электронных устройств вносит существенные изменения в режим дня детей. По результатам анкетирования наиболее часто дошкольники проводили время у телевизора: 83,0 % опрошенных — в будние, 94,1 % — в выходные дни. При этом 5,9 % дошкольников в выходные дни проводили у телевизора более 3 часов. Смартфон и (или)

планшет в будние дни использовали 62,4 % детей, по выходным число пользователей возрастало до 76,5 %. Данные устройства реже использовались более 3 часов в день — 2,4 %. За компьютером проводил время каждый десятый дошкольник (в будние дни — 10,1 %, в выходные — 11,3 %). С учетом того, что большинство детей ежедневно используют несколько устройств, «экранное время» составляло значительную часть свободного времени дошкольника дома. Распространенность отдельных факторов риска, связанных с использованием электронных устройств, представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Распространенность отдельных факторов риска, связанных с использованием электронных устройств дошкольниками, %

Режим использования электронных устройств	Все опрошенные (n = 170)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 42)
Просмотр телевизора более 1 часа в день (будние дни)	34,1	28,6	39,0	26,2
Просмотр телевизора более 1 часа в день (выходные дни)	62,9	71,4	64,0	54,8
Использование смартфона и (или) планшета более 1 часа в день (будние дни)	13,5	10,7	16,0	9,5
Использование смартфона и (или) планшета более 1 часа в день (выходные дни)	30,0	39,3	26,0	33,3

Треть дошкольников (34,1 %) проводят у телеэкранов более одного часа и в будние дни. Смартфоны и планшеты более одного часа в будние дни используются сравнительно реже — 13,5 % опрошенных. В выходные дни распространенность данных факторов риска возрастает в два раза: до 62,9 и 30,0 % соответственно.

В настоящее время детям помимо занятий в учреждениях дошкольного образования предлагается большой выбор разнообразных дополнительных занятий: кружки художественного (рисование, лепка, музыка) и технического (моделирование, конструирование) творчества, занятия по подготовке к школе, спортивные и танцевальные секции. По результатам анкетирования более трети детей посещали такие занятия, в большинстве случаев 1—2 раза в неделю (таблица 5).

Таблица 5 — Распространенность посещения дополнительных занятий дошкольниками, %

Вид дополнительных занятий	Все опрошенные (n = 170)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 42)
Спортивные, танцевальные	37,7	50,0	40,0	23,8*
Творческие, подготовка к школе	35,3	35,7	39,0	26,2
* статистическая значимость различий с аналогичными показателями в группе 1 и группе 2, $p < 0,05$.				

Установлено, что среди детей с дефицитом массы тела были несколько более популярны занятия, предполагающие высокий уровень двигательной активности, в группах 2 и 3 оба вида деятельности имели одинаковую распространенность. Необходимо отметить, что дети с избытком массы тела в целом реже посещали дополнительные занятия, в случае со спортивными и танцевальными секциями различие было статистически значимым (23,8 %, $p < 0,05$).

По результатам анкетирования были изучены отдельные элементы режима питания дошкольников, данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Распространенность особенностей режима питания среди дошкольников, %

Режим питания	Все опрошенные (n = 170)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 42)
В дни посещения детского сада:				
Дополнительный завтрак дома	28,2	17,9	29,0	33,3
Дополнительный ужин дома	81,2	82,1	81,0	81,0
Завтрак дома вместо завтрака в детском саду	4,7	10,7	5,0	0,0*
Ужин дома вместо ужина в детском саду	7,6	7,1	10,0	2,4*

Окончание таблицы 6

Режим питания	Все опрошенные (n = 170)	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 100)	Группа 3 (n = 42)
Ежедневное употребление:				
Овощи	34,7	28,5	36,0	35,7
Мясо	48,8	50,0	47,0	52,4
Молочные продукты	51,2	28,5**	52,0	64,3
Конфеты и кондитерские изделия	43,5	50,0	42,0	42,9

* статистическая значимость различий с аналогичными показателями в группе 2, $p < 0,05$;
** статистическая значимость различий с аналогичными показателями в группе 2 и группе 3, $p < 0,05$.

Установлено, что большинство детей в дни посещения детского сада дополнительно ужинают дома (81,2 %). Чуть более четверти детей (28,2 %) также дополнительно завтракают дома, несколько реже в группе 1 (17,9 %) в сравнении с группами 2 и 3 (29,0 и 33,3 % соответственно). Дети с избытком массы тела реже пропускали приемы пищи в учреждении дошкольного образования в сравнении с детьми из групп 1 и 2.

В выходные дни у большинства детей было 4 основных приема пищи и перекусы (в основном печенье и фрукты).

Овощи ежедневно употребляли в пищу 34,7 % детей, мясо — 48,8 %, молочные продукты — 51,2 %. Доля детей, ежедневно употребляющих молочные продукты, в группе 1 была статистически значимо ниже (всего 28,5 %), в сравнении с группами 2 и 3 (52,0 и 64,3 %, $p < 0,05$). Конфеты и кондитерские изделия ежедневно употребляли 43,5 % детей.

Необходимо отметить, что 36,5 % дошкольников во время приема пищи дома использовали электронные устройства (смотрели видео или играли в смартфонах и планшетах, смотрели телевизор), чаще в группе детей с дефицитом массы тела — 50,0 %, несколько реже в группах 2 и 3 (33,0 и 35,7 % соответственно).

Заключение. Таким образом, по результатам оценки уровня физического развития дошкольников в соответствии с референсными значениями ВОЗ наблюдалось смещение распределения показателей в сторону более высоких значений, одинаково выраженное среди мальчиков и девочек. Доля детей с ростом «выше среднего» и «высоким» была в 7 раз больше, чем доля детей с ростом «ниже среднего» и «низким». Доля детей с ИМТ «выше среднего» и «высоким» была в 1,6 раза больше, чем доля детей с ИМТ «ниже среднего» и «низким». Обращает на себя внимание тот факт, что у 5,5 % обследованных дошкольников значения ИМТ соответствовали ожирению по критериям ВОЗ.

Выявлен ряд особенностей режима дня современных дошкольников: поздний отход ко сну и недостаточная продолжительность ночного сна (42,9 %), недостаточная продолжительность прогулок на свежем воздухе (21,8 %) и длительное использование электронных устройств (62,9 %) в выходные дни, а также использование электронных устройств во время приема пищи (36,5 %).

Сравнительный анализ результатов анкетирования не выявил существенных различий в режиме дня и питания детей в зависимости от ИМТ по большинству критериев, вместе с тем дети с избытком массы тела реже посещали дополнительные занятия вне учреждения образования, дети с дефицитом массы тела чаще пропускали приемы пищи в детском саду, реже употребляли молочные продукты.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод гигиенической оценки мебели с учетом особенностей физического развития воспитанников учреждений дошкольного образования», задание 01.12. подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021—2025 годы (Рег. № НИОКТР 20220373).

Литература

1. Методы изучения и оценки физического развития детей и подростков / Е. С. Богомолова [и др.]. — Н. Новгород : НижГМА, 2018. — 92 с.

2. *Malina, R. M.* Secular trends in growth, maturation and physical performance: A review / R. M. Malina // Anthropological Review. — 2004. — Vol. 67. — P. 3—31.

3. *Година, Е. З.* Секулярный тренд: история и перспективы / Е. З. Година // Физиология человека. — 2009. — Т. 35, № 6. — С. 128—135.

4. *Козакевич, Н. В.* Сравнительная характеристика соматометрических показателей городских школьников Беларуси 8—16 лет, обследованных в период с 1925 по 2010—2012 гг. / Н. В. Козакевич, В. А. Мельник // Проблемы здоровья и экологии. — 2020. — № 1 (63). — С. 81—87.

5. *Павловская, В. С.* Многолетняя динамика изменений антропометрических показателей школьников / В. С. Павловская, М. Г. Калишев, С. И. Рогова // Гигиена и санитария. — 2020. — Т. 99, № 3. — С. 286—290.

6. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents / M. De Onis [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. — 2007. — Vol. 85, № 9. — P. 660—667.

7. Оценка распространенности избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре / О. В. Скворцова [и др.] // Мед. вестн. Юга России. — 2022. — Т. 13, № 4. — С. 106—113.

8. Динамика соматометрических показателей детей младшего школьного возраста / Н. В. Карпович [и др.] // Сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», Минск, 24—25 нояб. 2022 г. / гл. ред. С. И. Сычик. — Минск, 2022. — С. 332—334.

9. *Карпович, Н. В.* Характерные особенности режима дня современных школьников / Н. В. Карпович, Н. А. Грекова, Ю. Н. Полянская // Вопр. школьной и университетской медицины и здоровья. — 2021. — № 3. — С. 44—45.

10. *Степанова, М. И.* Особенности жизнедеятельности и состояния здоровья московских дошкольников / М. И. Степанова, Н. О. Березина, З. И. Сазанюк // Рос. педиатр. журн. — 2017. — Т. 20, № 1. — С. 44—47.

Karpovich N. V., Grekova N. A., Polyanskaya Y. N.

PHYSICAL DEVELOPMENT AND FEATURES OF MODERN PRESCHOOL CHILDREN'S DAILY ROUTINE

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The article presents the results of assessment the level of physical development of 490 preschoolers using the z-scores method in accordance with the unified criteria developed by WHO. An asymmetry in the distribution of somatometric indicators towards higher values was revealed. The proportion of children with «above average» and «high» height was 7 times greater than the proportion of children with «below average» and «low» height. The proportion of children with BMI «above average» and «high» was 1.6 times greater than the proportion of children with BMI «below average» and «low». Based on the results of a survey of 170 parents, the daily routine of preschoolers was studied. A number of features of the daily routine of modern preschoolers have been identified: late going to bed and insufficient duration of night sleep (42.9 %), insufficient duration of walks in the open air (21.8 %) and prolonged use of electronic devices (62.9 %) on weekends, as well as the use of electronic devices during meals (36.5 %).

Keywords: preschool children, level of physical development, overweight, daily routine.

References.

1. *Bogomolova E. S., Kuzmichev Yu. G., Matveeva N. A.* et al. Methods for studying and assessing the physical development of children and adolescents. N. Novgorod: NizhGMA; 2018. (in Russian)

2. *Malina R. M.* Secular trends in growth, maturation and physical performance: A review. Anthropological Review. 2004; 67: 3–31.

3. *Godina E. Z.* The secular trend: history and prospects. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology].* 2009; 35(6): 770––6. (in Russian)

4. *Kozakevich N. V., Melnik V. A.* Comparative characteristics of the somatometric parameters of city school children of Belarus aged 8—16 examined in the period from 1925 to 2010—2012. *Problemy zdorov'ya i ekologii [Health and Ecology Issues].* 2020; 1(63): 81–7. (in Russian)

5. *Pavlovskaja V. S., Kalishev M. G., Rogova S. I.* Long-term dynamics of changes of anthropometrical indices of school students. *Gigiena i Sanitariya [Hygiene and Sanitation].* 2020; 99(3): 286––90. (in Russian)

6. *de Onis M., Onyango A. W., Borghi E.* et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85(9): 660–7.

7. *Skvortsova O. V., Migacheva N. B., Mikhaylova E. G.* et al. Assesement of the prevalence of overweight and obesity among school-age children in Samara. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Herald of the South of Russia]*. 2022; 13(4): 106–13. (in Russian)

8. *Karpovich N. V., Grekova N. A., Polyanskaya Y. N.* et al. Dynamics of primary schoolchildren' somatometric indicators. In: Sychik S. I., chief ed. *Proceedings of the international scientific and practical conference «Health and Environment», Minsk, November 24—25, 2022*; Minsk; 2022: 332–4. (in Russian)

9. *Karpovich N. V., Grekova N. A., Polyanskaya Yu. N.* Characteristics of daily routine for school students. *Voprosy Shkol'noy i Universitetskoy Meditsiny i Zdorov'ya [Problems of school and university medicine and health]*. 2021; 3: 44–5. (in Russian)

10. *Stepanova M. I., Berezina N. O., Sazanyuk Z. I.* Features of the vital activity and the state of health of Moscow preschool children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal [Russian Pediatric Journal]*. 2017; 20(1): 44–7. (in Russian)

e-mail для переписки: *karpovich-nv@mail.ru*

Поступила 13.11.2023

Раздел 4

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

УДК 613.2+641.1+57.083.32

Дурманова С. А., Цемборевич Н. В., Филипповская Ж. А.

ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕР ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ ЗДОРОВЬЮ, АССОЦИИРОВАННЫМ С СОДЕРЖАНИЕМ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ ИНГРЕДИЕНТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АЛЛЕРГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ, ПРИ ЕЕ ПРОИЗВОДСТВЕ

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

Аннотация. В статье представлено обоснование комплекса мер по снижению риска здоровью, ассоциированного с контаминацией специализированной пищевой продукции ингредиентами, обладающими аллергенными свойствами, в процессе ее производства. Проведены исследования содержания белков-аллергенов в специализированной пищевой продукции и на поверхностях объектов технологического окружения для оценки риска кросс-контаминации аллергенами в процессе производства. Исследования показали наличие остаточных количеств аллергенов, информация о которых отсутствовала на маркировке специализированной пищевой продукции, что указывает на необходимость внедрения на пищевых предприятиях мер по предотвращению кросс-контаминации специализированной пищевой продукции аллергенами. В результате научных исследований сформулирован комплекс мер, направленный на предотвращение перекрестной контаминации аллергенами на всех этапах жизненного цикла специализированной пищевой продукции, включающий процессы производства, маркировки, упаковки, транспортировки, хранения сырья и готовой продукции.

Ключевые слова: пищевые аллергены, пищевая продукция, методы лабораторного контроля, производственный контроль.

Введение. В настоящее время аллергические заболевания пищевой этиологии широко распространены по всему миру. Пищевой аллергии подвержены люди всех возрастов. Симптомы проявления аллергической реакции могут быть у лиц, подверженных пищевым аллергиям, после употребления продуктов, которые для большинства населения являются частью здорового рациона [1]. На основании существующих научных данных около 70 пищевых продуктов могут быть причиной развития аллергического заболевания [2]. Исключение из рациона питания пищевых продуктов, содержащих аллергены, является единственным способом контролировать пищевую аллергию у лиц, подверженных этому заболеванию.

Международными и национальными нормативными документами установлены требования к вынесению на маркировку пищевой продукции информации о содержании приоритетных аллергенов. Национальные требования гармонизированы с нормативными актами Евразийского экономического союза. Если такие ингредиенты не использовались, но их присутствие в пищевой продукции полностью исключить невозможно, информация о возможном наличии таких компонентов размещается непосредственно после указания состава пищевой продукции. Данные сведения помогают лицам, страдающим пищевой аллергией, исключить вероятность употребления опасного для здоровья продукта.

Вероятность кросс-контаминации компонентами, имеющими высокий риск развития аллергической реакции, при производстве пищевой продукции возможна при несоблюдении мер хранения и транспортировки сырья, содержащего и не содержащего компоненты, которые обладают аллергенными свойствами; при нарушении правил использования производственного оборудования, в том числе для отвеса сырьевых компонентов, используемых при пищевом производстве; невыполнении правил очистки производственного оборудования; несоблюдении работниками правил личной гигиены (мытье рук, прием пищи, обработка спецодежды, несанкционированные

перемещения), при низком уровне осведомленности в области рисков здоровью, связанных с аллергенами в пищевой продукции.

Цель работы — разработать комплекс мер по снижению риска здоровью, ассоциированного с содержанием в пищевой и специализированной продукции ингредиентов, обладающих аллергенными свойствами, при ее производстве.

Материалы и методы. Было изучено содержание аллергенов в 90 образцах пищевых продуктов из различных групп, в том числе:

- напитки безалкогольные газированные — 10 образцов;
- напитки безалкогольные на основе риса, кокоса и сои — 8 образцов;
- кондитерские изделия — 19 образцов;
- фруктово-ягодные смеси (сухие) — 9 образцов;
- супы быстрого приготовления — 5 образцов;
- мясная продукция — 7 образцов;
- рыба и морепродукты — 19 образцов;
- пельмени — 8 образцов;
- пюре и соки фруктовые — 5 образцов.

Для выявления аллергенов использовали метод иммуноферментного анализа (далее — ИФА), метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее — ВЭЖХ) и метод полимеразной цепной реакции (далее — ПЦР).

ИФА проводили с использованием тест-системы Lactose and D-Galactose (Rapid) assay procedure, фирма Neogen/Megazyme (США), тест-системы AgraQuant Soy ELISA test kit (Romer Labs, Австрия), тест-системы AgraQuant Egg ELISA test kit (Romer Labs, Австрия), RidaScreen Gliadin Art № R7001 (R-biopharm, Германия), тест-системы AgraQuant Hazelnut ELISA test kit (Romer Labs, Австрия), тест-системы AgraQuant Plus Mustard ELISA test kit (Romer Labs, Австрия).

ВЭЖХ для выявления подсластителей и гистамина проводили на жидкостном хроматографе «LC-20 Prominence» (Shimadzu, Япония); для определения синтетических красителей использовали жидкостный хроматограф «Agilent-1200» (Agilent Technologies, США).

Диоксид серы определяли титриметрическим и йодометрическим методом в соответствии с ГОСТ 2681-2014.

ДНК сои, ракообразных, грецкого и миндального ореха определяли методом ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor Gene-6000 (Corbett Res., Австралия).

Результаты и их обсуждение. При исследовании с использованием метода ИФА в 40 образцах пищевой продукции, на маркировке которой была приведена информация «может содержать следы молока», в 35 % образцов было обнаружено содержание лактозы. При этом было установлено, что метод ферментативного биоанализа с использованием тест-наборов предпочтителен для определения лактозы на уровне 0,000296 %. Методом ИФА в 40 образцах пищевой продукции было исследовано содержание приоритетных аллергенов: сои, глютена, горчицы, орехов. Из исследованных образцов аллерген сои был обнаружен в четырех образцах, аллерген куриного яйца — в двух образцах, аллерген глютена — в шести образцах, аллерген орехов — в одном образце, аллерген горчицы — в шести образцах пищевой продукции.

Методом ВЭЖХ было исследовано 70 образцов пищевой продукции на содержание синтетических красителей, таких как: тартразин (Е102), желтый хинолиновый (Е104), желтый солнечный закат (Е110), азорубин (Е122), эритрозин (Е127), красный 2G (Е128), красный очаровательный (Е129), синий патентованный (Е131), синий блестящий (Е133), зеленый прочный (Е143). В 19 образцах исследованной пищевой продукции были обнаружены синтетические красители тартразин (Е102), желтый хинолиновый (Е104), желтый солнечный закат (Е110), азорубин (Е122), красный очаровательный (Е129), синий блестящий (Е133) на уровне от 5,6 до 68 мг/кг, при этом на маркировке 8 из исследованных образцов пищевой продукции отсутствовала информация о содержании синтетических красителей.

Аллерген диоксида серы может содержаться в продуктах переработки фруктов и овощей, в том числе в сушеных фруктах, овощах, грибах, орехах, а также во фруктовых и ягодных кондитерских изделиях, в карамели с фруктово-ягодными начинками, в мармеладных изделиях, в сухофруктах, глазированных шоколадной и другими глазурями. Для определения диоксида серы в 30 образцах такой пищевой продукции использовали титриметрический и йодометрический методы исследо-

вания. В 20 % испытанных образов данными методами исследования были обнаружены следы диоксида серы в количестве от 10 до 52 мг/кг, при этом на маркировке данных пищевых продуктов не были указаны сведения о содержании следов искомого аллергена. В 60 % испытанных образцов данной пищевой продукции было обнаружено содержание диоксида серы менее 10 мг/кг, что, согласно требованиям технического регламента Таможенного союза 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (далее — ТР ТС 029/2012) [3], является возможностью для производителя не указывать данные сведения о содержании диоксида серы на маркировке пищевой продукции. При исследовании данных образцов пищевой продукции титриметрическим методом с предварительной дистилляцией диоксида серы из продукта количество обнаружений следов указанного аллергена было меньше, чем при исследовании с использованием йодометрического метода, что указывает на предпочтительность йодометрического метода при контроле содержания аллергена диоксида серы над титриметрическим методом.

С целью выявления последовательностей, кодирующих ДНК аллергенов сои, ракообразных, грецкого ореха и миндаля, проводили скрининговые исследования различных пищевых матриц методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени. Было исследовано 24 образца различной пищевой продукции по выявлению последовательностей, кодирующих ДНК аллергена сои, при этом в 18 образцах искомая последовательность ДНК была обнаружена. Из числа исследованных морепродуктов ДНК ракообразных была выявлена в половине образцов, при этом два образца представляли собой многокомпонентную смесь. Во всех компонентах этой смеси были обнаружены последовательности, кодирующие ДНК ракообразных. Из исследованных образцов, представлявших собой многокомпонентные смеси миндальных, грецких и других орехов и сухофруктов, последовательности, кодирующие ДНК миндального и грецкого ореха, были обнаружены во всех компонентах такой смеси. Таким образом, метод ПЦР является приемлемым и может быть использован как самостоятельный при определении последовательностей нуклеиновой кислоты, а также как дополнительный инструмент при исследовании контаминации пищевой продукции ингредиентами, обладающими аллергенными свойствами.

Результаты исследований свидетельствуют, что во многих точках продовольственной цепи может происходить перекрестное загрязнение аллергенами. Следует проводить оценку вероятности перекрестного загрязнения аллергенами на каждом этапе производства пищевой продукции, начиная с входного сырья до этапа реализации готовой продукции. При этом необходимо учитывать физическую структуру аллергена, так как жидкость и порошок являются разными по степени риска аллергенами. С целью минимизации непредумышленного попадания аллергенов в продукты питания на предприятиях пищевой промышленности необходима разработка комплекса мероприятий по управлению аллергенами, который должен рассматриваться как расширение существующей системы управления безопасностью пищевой продукции. Начиная с входного контроля сырья до этапа реализации готовой продукции, следует проводить оценку вероятности перекрестного загрязнения аллергенами на каждом этапе производства пищевых продуктов. При этом агрегатное состояние используемого аллергена представляет разную степень риска перекрестного загрязнения.

Управление пищевыми аллергенами должно реализовываться на всех стадиях жизненного цикла продукции [4]. На протяжении всего производственного цикла важно идентифицировать аллергены, оценить риски и разработать план по предотвращению их непреднамеренного попадания в пищевую продукцию.

При формировании рецептуры на пищевую продукцию нужно учитывать риск развития аллергии. При этом в первую очередь следует использовать компоненты, не входящие в перечень ингредиентов, способных вызвать аллергию. Рекомендуется проводить анализ используемых пищевых добавок, комплексных пищевых добавок, ферментных препаратов, носителей, катализаторов и технологических вспомогательных средств, которые, не являясь компонентами пищевой продукции, преднамеренно используются для выполнения определенных технологических целей и после их достижения удаляются из такого сырья. Такие группы технологических вспомогательных средств и требования к их допустимому содержанию установлены в ТР ТС 029/2012 [3]. Надлежащий анализ должен проводиться каждый раз после изменения источника сырья, рецептуры и процесса переработки.

Для уменьшения риска контаминации аллергенами пищевого сырья требуется контролировать содержание аллергенов в поставляемых ингредиентах. В договорах с поставщиками сырья для производства пищевой продукции должны быть отражены требования по обязательным мерам, предотвращающим перекрестную контаминацию аллергенами. Поставщики должны предоставлять всю информацию о содержании пищевых аллергенов в сырье, независимо от того, является ли поставляемый компонент основным или вспомогательным веществом для производства пищевой продукции. Ингредиенты, входящие в перечень аллергенов, должны быть надлежащим образом промаркированы и упакованы способом, предотвращающим возможное попадание такого ингредиента в сырье и окружающую производственную среду.

Изготовитель должен обеспечить изолированное хранение ингредиентов, содержащих аллергены. При невозможности обеспечения отдельного помещения для хранения аллергенных компонентов следует располагать их в промаркированной и закрытой таре на нижних полках стеллажей для избегания просыпания или проливания на компоненты, не содержащие аллерген.

Процесс производства пищевой продукции, включающей в состав аллергены, рекомендуется осуществлять в отдельных помещениях, при невозможности — на отдельной технологической линии, в конец смены. Для разобщения пищевых ингредиентов, обладающих аллергенными свойствами, необходимо использовать физические барьеры, раздельное оборудование, цветовую маркировку, исключение излишнего перемещения ингредиентов и персонала.

Между производственными процессами должна быть обеспечена эффективная очистка помещений, оборудования, инвентаря, спецодежды от остаточных количеств аллергенов. Меры по очистке среды технологического окружения на всех этапах производства должны быть эффективными (валидированными и верифицированными) в отношении аллергенов. Процедуры очистки зависят от вида производимого продукта, от характера поверхности, инструментов и материалов для очистки. Инструменты для очистки производственного оборудования должны использоваться таким образом, чтобы препятствовать перекрестной контаминации аллергенами пищевой продукции и среды технологического окружения. Эффективность процессов очистки должна быть подтверждена документально и проконтролирована. Для этого на предприятии по производству пищевой продукции должен быть организован периодический лабораторный контроль содержания остатков присутствующих в пищевом продукте аллергенов на поверхностях технологического оборудования с помощью специфических тест-систем. Изготовитель должен знать предел обнаружения используемого теста и специфику теста.

Особое внимание следует уделять оценке маркировки готовой продукции, при этом оцениваются перечень ингредиентов и его соотнесение с иными элементами маркировки, например, отличительными признаками, в части рекомендаций по применению, показаний и противопоказаний; оценивается состав комплексных пищевых добавок, технологических вспомогательных средств, ароматизаторов в части наличия ингредиентов, вызывающих аллергию; наличие предупреждающей надписи о случайном присутствии таких компонентов, место ее размещения.

Весь персонал, занятый в производственном процессе на предприятии по производству пищевой продукции, должен быть осведомлен об аллергенах, которые могут присутствовать в поставляемых ингредиентах, знать о вероятности перекрестного загрязнения аллергенами во время производственного процесса и понимать последствия такого загрязнения. Персонал предприятия, работающий на линиях с разным аллергенным профилем, должен быть обеспечен защитной одеждой разных цветов. Персоналу не следует принимать пищу в производственных и складских помещениях из-за возможного содержания в продуктах аллергенов и вероятности перекрестного загрязнения сырья и готовой продукции предприятия. Для работников на предприятии должны быть разработаны обучающие программы, документированные процедуры, инструкции по предотвращению контаминации продукции аллергенами.

Разработанный на пищевом предприятии комплекс мер по управлению риском контаминации выпускаемой продукции аллергенами должен быть задокументирован в программе производственного контроля и включать следующее: определение аллергенов в выпускаемой продукции и ингредиентах, вероятность загрязнения аллергенами на этапах производства, лабораторный контроль наличия аллергенов в выпускаемой продукции и на поверхностях производственного оборудования, регулирующие мероприятия, проводимые на предприятии, для предотвращения непреднамеренного попадания аллергенов в пищевую продукцию.

Программа производственного контроля содержания аллергенов в пищевой продукции и среде технологического окружения должна включать:

— документированные процедуры по управлению аллергенами;

— программу лабораторных исследований, подтверждающих отсутствие аллергенов в сырье, готовой продукции, среде технологического окружения, с указанием контрольных точек, методов исследования, периодичности исследований;

— правила по обеспечению прослеживаемости ингредиентов, содержащих аллергенный материал;

— описание правил повторной переработки продукции внутри производства;

— задокументированные процедуры на случай непреднамеренной контаминации пищевой продукции аллергенами;

— требования к наличию маркировки ингредиентов и готовой продукции на всех этапах производства;

— программу обучения персонала в области риска для здоровья аллергенов и мер по его управлению;

— документированные правила личной гигиены персонала: обращение со спецодеждой, запрет на посещение «чистых» зон предприятия, соблюдение правил приема пищи.

Заключение. Управление пищевыми ингредиентами, обладающими аллергенными свойствами, должно осуществляться на всех этапах жизненного цикла пищевой продукции, а именно: при разработке рецептур и маркировки; при выборе вида упаковки; при поставке и хранении пищевых ингредиентов; при производстве, хранении и транспортировке пищевой продукции. Указанный подход является действенной мерой в комплексе мероприятий, направленных на первичную профилактику аллергических заболеваний. Результаты проведенных исследований были использованы при разработке Инструкции по применению № 048-0622 «Метод осуществления государственного санитарного надзора, направленного на снижение риска здоровью, ассоциированного с содержанием в специализированной пищевой продукции ингредиентов, обладающих аллергенными свойствами или вызывающих непереносимость», утвержденной заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 26.08.2022.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования выполнены в рамках задания 06.03. «Разработать и внедрить комплекс мер по снижению риска здоровью, ассоциированного с контаминацией специализированной пищевой продукции ингредиентами, обладающими аллергенными свойствами или вызывающими непереносимость, при ее производстве» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20192086).

Литература

1. *Василевский, И. В.* Клинико-фармакологические подходы к лечению заболеваний системы пищеварения у детей и подростков / И. В. Василевский // Видаль. Специалист Беларусь. Справочник «Педиатрия». — М. : Видаль Рус, 2015. — С. 313–364.

2. *Пыцкий, В. И.* Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Адрианова, А. В. Артомасова. — М. : Медицина, 1991. — 368 с.

3. Требования к пищевым добавкам, ароматизаторам и технологическим вспомогательным средствам [Электронный ресурс] : санитарные нормы и правила. — Режим доступа: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/tr/Documents/P_58.pdf. — Дата доступа: 18.08.2023.

4. ISO 9001:2015. Системы менеджмента качества. Требования. — М. : Стандартинформ, 2015. — 32 с.

Durmanava S. A., Tsemborevich N. V., Filipouskaya Zh.A.

SUBSTANTIATION OF THE SET OF HEALTH RISK MANAGEMENT'S MEASURES ASSOCIATED WITH INGREDIENTS WITH ALLERGENIC PROPERTIES IN SPECIALIZED FOOD PRODUCTS DURING THEIR PRODUCTION

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The article presents the substantiation of the set of health risk management's measures associated with ingredients with allergenic properties in specialized food during their production. Studies of protein-allergen content in specialized food and on surfaces of objects of technological environment were carried out to assess the risk of cross-contamination by allergens in the production process. The presence of residual quantities of allergens, information about which was not available on the labeling of specialized food, which indicates the need to implement measures at food enterprises to prevent cross-contamination of specialized food with allergens have been revealed. As a result of scientific research, a set of measures aimed at preventing cross-contamination with allergens at all stages of the life cycle of specialized food, including the processes of production, labeling, packaging, transportation, storage of raw materials and finished products have been established.

Keywords: food allergens, food products, laboratory control methods, industrial control.

References.

1. *Vasilevsky I. V.* Clinical and pharmacological approaches to the treatment of digestive system diseases in children and adolescents. In: Vidal. Specialist Belarus. Reference book «Pediatrics». Moscow : Vidal Rus; 2015: 313–64. (in Russian)

2. *Pytsky V. I., Adrianova N. V., Artomasova A. V.* Allergic diseases. Moscow : Medicine, 1991. 368 p. (in Russian)

3. Requirements for food additives, flavorings and technological aids: sanitary norms and rules. Available at: http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/tr/Documents/P_58.pdf (accessed 18 August 2023). (in Russian)

4. ISO 9001:2015. Quality management systems. Requirements. Moscow : Standardinform; 2015. 32 p. (in Russian)

e-mail для переписки: *pitanie_f@rspch.by*

Поступила 24.10.2023

УДК 633.853.494:636.085.2

Журихина Л. Н., Свинтилова Т. Н., Бондарук А. М., Цыганков В. Г., Хоченков А. А.[1], Ходосовский Д. Н.[1], Петрушко А. С.[1]

ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СЕМЯН РАПСА КОРМОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ ПРИ БИОТЕСТИРОВАНИИ НА *TETRAHYMENA PYRIFORMIS*

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

[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», г. Жодино, Республика Беларусь

Аннотация. Проведена оценка безвредности и биологической ценности на тест-объекте *Tetrahymena pyriformis* трех образцов семян рапса кормового назначения, представленных республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству». По результатам оценки исследованные образцы безвредны. Определен образец с более высокой биологической ценностью.

Ключевые слова: семена рапса, безвредность, биологическая ценность, коэффициент эффективности белка, биотический потенциал, тест-объект *Tetrahymena pyriformis*.

Введение. В настоящее время рапс является одной из самых маржинальных культур: относительно невысокие прямые затраты на производство, высокий урожай и низкая цена. В Беларуси первоначально рапс внедрялся с целью получения зеленой массы для животноводства. Затем воз-

никла необходимость его возделывания для получения растительного масла и кормового белка. Скармливание рапсового жмыха всем группам животных и птиц экономически выгодно [1]. Использование рапса в кормовых целях для Республики Беларусь наиболее актуально, так как специалисты считают, что рапс вполне может заменить импортную сою. В связи с этим встает вопрос о внедрении в производство новых перспективных сортов рапса с сохранением их качества и безвредности.

На эффективность производства рапса оказывает влияние ряд факторов — возможность использования высокоинтенсивных технологий, соблюдение требований агротехники, качество почв, соответствующие дозы вносимых удобрений и гербицидов, концентрация посевов и многое другое. При этом важны не только большие урожаи, но и безвредность и качество самого растения, а также продукции из него.

Изучение химического состава продукции не может быть объективным показателем ее биологической ценности и безвредности. Предпосылкой для целостных биологических методов является утверждение, что «живое целое — это больше, чем сумма его частей». Биотестирование — один из наиболее эффективных и достоверных методов такой оценки.

Из существующих в настоящее время тест-организмов для оценки продуктов животноводства, кормов и других объектов ветеринарно-санитарного и экологического контроля в наибольшей мере соответствуют инфузории *Tetrahymena pyriformis*.

Преимущества *Tetrahymena pyriformis* как тест-объекта состоят в следующем:

• она является одновременно и клеткой, и организмом, и популяцией, что позволяет выявлять воздействие пищевых продуктов на клеточном, организменном и популяционном уровнях;

• по своим основным биохимическим показателям и биологическим потребностям она в большей степени, чем другие модели, соответствует высшим организмам;

• многие тест-функции *Tetrahymena pyriformis* соответствуют основным показателям жизнедеятельности высших животных.

Особенности питания инфузории заключаются в том, что введенный в жидкую среду ее обитания корм воздействует на нее не только изнутри, вследствие его заглатывания и переваривания, но и снаружи, так как частично, в отличие от высших животных, она питается и путем всасывания через свои мембраны, покрытые многочисленными порами, простых пищевых веществ (аминокислот, солей, витаминов). На эти же оболочки действуют и контаминанты, возможно присутствующие в исследуемом продукте. В результате не только резко сокращается время выявления токсического действия пищи, но и уменьшается ее количество, необходимое для таких целей, вплоть до минимальных уровней, не улавливаемых организмом высших животных, имеющих более мощные механизмы защиты от многих вредных факторов внешней среды.

Таким образом, инфузории *Tetrahymena pyriformis* являются универсальным тест-организмом, пригодным для изучения как безвредности, так и биологической ценности пищевой продукции, а также для биологической оценки других объектов природного и искусственного происхождения. Разработаны соответствующие ускоренные методы биологической оценки с использованием в качестве тест-функций различных показателей жизнедеятельности инфузорий.

Фундаментальные исследования ученых ближнего и дальнего зарубежья способствовали продвижению методов биотестирования различных объектов на инфузориях [2–5].

Таким образом, анализ состояния проблемы показывает, что использование методов оценки биологической ценности и безвредности семян рапса на основе биотестирования своевременно и актуально.

Цель работы — провести на тест-объекте *Tetrahymena pyriformis* оценку биологической ценности и безвредности трех образцов семян рапса кормового назначения и научно обосновать рекомендации по их применению в животноводстве.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись три образца семян рапса кормового назначения, предоставленные Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству» (Республика Беларусь): семена рапса 1 (далее — СР-1), 2 (далее — СР-2) и 3 (далее — СР-3). Оценка биологической ценности и безвредности осуществлялась в хроническом эксперименте на тест-объекте *Tetrahymena pyriformis* в соответствии с Инструкцией по применению «Экспресс-методы оценки биологической ценности и безвредности пищевой продукции на *Tetrahymena pyriformis*» [6].

Учитывая использование семян рапса *(Brassica napus)* в животноводстве (кормление свиней), при изучении их безвредности и биологической ценности на *Tetrahymena pyriformis* продукт целесообразно исследовать как в концентрациях, обеспечивающих максимальный рост тест-объекта, так и в концентрации, соответствующей суточному потреблению.

Биотестирование на *Tetrahymena pyriformis*, штамм *W*, требует индивидуализации методических подходов к оценке безвредности и биологической ценности продукции разных групп. При проведении испытаний важными отправными точками являются: выбор концентраций исследуемой продукции, состава среды культивирования *Tetrahymena pyriformis* и состава стандарта сравнения.

Для решения поставленных задач осуществлен анализ химического состава семян рапса по макронутриентам: белок — 25 г / 100 г, жир — 40 г / 100 г, углеводы — 6 г / 100 г [7] (таблица 1). Для семян рапса рассчитана усредненная величина «ккал/г», названная «условной энергетической плотностью» (далее — УЭП), учитывая, что при сгорании 1 г белка или углеводов выделяется 4 ккал, 1 г жира — 9 ккал.

Таблица 1 — Семена рапса в составе рациона кормления свиней

Продукт	Доля от массы рациона, %	Доля от энергии рациона, %	УЭП, ккал/г	Белки, г/г	Жиры, г/г	Углеводы, г/г
Семена рапса	8,0	12,0	4,8	0,25	0,4	0,06

В нашем исследовании семена рапса являлись единственными источниками пищевых веществ в среде культивирования тест-объекта, так как в их составе присутствуют белки, жиры и углеводы.

С использованием величины условной энергетической плотности и суточной потребности в энергии рассчитано содержание семян рапса (г) в рационе свиней, а также их эквивалентное содержание (мг/мл) в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis* (таблица 2).

Таблица 2 — Содержание семян рапса в рационе свиньи (г) и среде культивирования *Tetrahymena pyriformis* (мг/мл)

Продукт	Доля от энергии рациона, %	УЭП, ккал/г	Рацион свиньи 6000 ккал/сутки		
			ккал	г	мг/мл
Семена рапса	12,0	4,8	720	150	8,0

В концентрации семян рапса 25 мг/мл наблюдается максимальный рост инфузорий *Tetrahymena pyriformis*. В связи с этим для исследования безвредности семян выбраны следующие концентрации: 8 и 25 мг/мл.

При исследовании биологической ценности пищевых продуктов в качестве внутреннего стандарта используют казеин — общепринятый в международной практике исследований эталон сравнения. Использование казеина в эксперименте имеет некоторые сложности технического характера. Поэтому исследован рост *Tetrahymena pyriformis* в среде культивирования, содержащей в качестве белкового компонента пептон казеиновый. Углеводной составляющей среды культивирования являлась глюкоза, источником витаминов — дрожжевой экстракт. В среду культивирования вносился также натрий хлористый. Концентрация гомогената семян рапса 16 мг/мл обеспечивала содержание белка в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis* 4 мг/мл, идентичной по содержанию белка в стандарте сравнения (контроль).

Таким образом, содержание семян рапса в среде культивирования *Tetrahymena pyriformis* составляло 8, 16, 25 мг/мл, что в экстраполяции на свинью соответствует суточному потреблению 150, 320, 500 г.

Исследование осуществлялось с соблюдением правил асептики. Конические колбы на 50, 100, 250 мл, закрытые ватно-марлевыми пробками, подвергались суховоздушной стерилизации при 160 °С в течение 2,5 часа. Посуда, используемая при подготовке проб (тарелки, сита, ступки и др.), обрабатывалась спиртом этиловым ректифицированным. Дистиллированная вода, используемая для разведения гомогенатов, кипятилась в течение 15 минут.

Семена рапса промывали этанолом, высушивали и измельчали в лабораторной зерновой мельнице дважды по 5 минут. Измельченные семена просеивали через сито с величиной ячеек 200 мкМ. Брали навески трех образцов рапса по 10,0 г, помещали в ступки, где дополнительно растирались образцы с теплой прокипяченной дистиллированной водой. Вода добавлялась порциями. Конечный объем гомогената — 100 мл, концентрация — 100 мг/мл. Исходная pH доводилась 1 N раствором NaOH до 7,1–7,2 под контролем pH-метра. На дистиллированной воде готовили гомогенаты с содержанием в 1 мл 8, 16, 25 мг измельченных семян, pH доводили до 7,2.

Гомогенаты разливали по 10 мл в 50 мл конические стерильные колбочки с ватно-марлевыми пробками и четырежды выдерживали в термостате при 85 °С в течение 30 минут с интервалом 1 сутки (тиндализация). В промежутках между нагреваниями колбочки хранились при комнатной температуре.

После тиндализации в пробы вносили по 20 000 инфузорий в стационарной фазе роста. Пробы в течение 96 ч выдерживали в термостате при 25 °С. Регистрацию состояния инфузорий и подсчет организмов осуществляли через 24 ч (лаг-фаза), 48 ч (логарифмическая фаза), 72 ч (фаза замедленного роста), 96 ч (стационарная фаза). Для этого из каждой колбочки стерильно отбирали по 1 мл пробы.

Каждая проба исследовалась в трех повторностях дважды (с интервалом в 1 месяц различными операторами), осуществляя при этом точность и воспроизводимость метода.

В нативном препарате отмечали состояние организмов: наличие погибших, характер морфологических и функциональных изменений.

После фиксации 1 каплей 5% раствора йода подсчитывали число организмов в счетной камере Фукса — Розенталя в 10 больших квадратах. Умножая среднее число организмов в 1 квадрате на 5000 (если отобранный инокулят не разводился) или на 20 000 (при разведении инокулята в 4 раза), получали число особей в 1 мл культуры.

Для оценки безвредности семян рапса определяли биотический потенциал (далее — БП) — величину прироста популяции за единицу времени в расчете на 1 особь. При идеальных условиях, когда ресурсы среды ничем не ограничены, эта величина стабильна. БП характеризует внутреннюю потенциальную способность данной популяции к росту. Рассчитывается по формуле (1):

$$\text{БП} = \frac{N_t}{2000} : t, \qquad (1)$$

где N_t — число организмов, выросших в среде культивирования с исследуемым препаратом через время t.

При исследовании биологической ценности семян рапса использовали следующие показатели: стандартизованную относительную биологическую ценность и коэффициент эффективности белка.

Стандартизованная относительная биологическая ценность (далее — СОБЦ) продукта определяется отношением числа инфузорий, выросших на исследуемом продукте (N_{ot}), к числу инфузорий, выросших в стандартной среде с идентичным содержанием белка (N_c), умноженным на 100 по формуле (2):

$$\text{СОБЦ} = \frac{N_{ot}}{N_c} \times 100. \qquad (2)$$

Коэффициент эффективности белка (далее — КЭБ) определяется отношением числа инфузорий в 1 мл среды культивирования, содержащей исследуемый продукт, к количеству белка в 1 мл пробы, деленным на 100 000.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с определением средней арифметической каждого вариационного ряда (X), среднеквадратичного отклонения (S), стандартной ошибки (m), коэффициента вариации (V) и установления степени вероятности нулевой гипотезы по сравнению с контролем или со стандартом путем вычисления критерия Стьюдента — Фишера (t). При уровне значимости $p < 0,05$, определенном с использованием справочных таблиц, различие средних арифметических сравниваемых рядов считали статистически достоверным.

Результаты и их обсуждение. Во всех образцах рапса на исследованных концентрациях (8, 16, 25 мг/мл) на протяжении жизненного цикла популяции *Tetrahymena pyriformis* гибели одноклеточных организмов не наблюдалось.

Биотический потенциал популяции в среде, содержащей семена рапса 1 в концентрациях 8, 16, 25 мг/мл, на этапе 24 часа был ниже на 21, 29 и 38 % соответственно по отношению к биотическому потенциалу популяции, культивировавшейся в среде на основе семян рапса 3, в то время как относительно семян рапса 2 (далее — СР-2) статистически достоверное снижение биотического потенциала наблюдается только в концентрации 25 мг/мл (на 24 %). При сравнении биотического потенциала популяции *Tetrahymena pyriformis* на этапе 24 ч в средах на основе СР-2 и СР-3 отмечается его увеличение в среде с СР-3 только в концентрации 16 мг/мл на 30 % ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Биотический потенциал *Tetrahymena pyriformis*, культивировавшейся в среде с семенами рапса

Гомогенат, мг/мл	Время экспозиции, часы			
	24	48	72	96
СР-1 (семена рапса 1)				
8	0,46 ± 0,02**	2,87 ± 0,07**	3,23 ± 0,07	3,17 ± 0,06**
16	0,45 ± 0,03**	3,39 ± 0,06**	5,05 ± 0,05	5,41 ± 0,03
25	0,34 ± 0,02**	2,50 ± 0,08**	5,74 ± 0,02**	6,56 ± 0,05**
СР-2 (семена рапса 2)				
8	0,48 ± 0,03	3,65 ± 0,08*	3,00 ± 0,08	2,71 ± 0,08*
16	0,44 ± 0,02	3,37 ± 0,12	5,50 ± 0,04*	4,85 ± 0,09*
25	0,45 ± 0,04*	3,34 ± 0,07*	5,04 ± 0,07*	5,80 ± 0,11*
СР-3 (семена рапса 3)				
8	0,58 ± 0,05	3,11 ± 0,04***	3,26 ± 0,02***	2,73 ± 0,03
16	0,63 ± 0,03***	3,89 ± 0,03***	5,10 ± 0,04***	5,24 ± 0,09***
25	0,55 ± 0,03	3,36 ± 0,08	5,19 ± 0,05	5,07 ± 0,06***

* статистически достоверные (при уровне значимости < 0,05) изменения БП *Tetrahymena pyriformis* в среде с семенами рапса 1 по отношению к среде с семенами рапса 2;

** статистически достоверные (при уровне значимости < 0,05) изменения БП *Tetrahymena pyriformis* в среде с семенами рапса 1 по отношению к среде с семенами рапса 3;

*** статистически достоверные (при уровне значимости < 0,05) изменения БП *Tetrahymena pyriformis* в среде с семенами рапса 2 по отношению к среде с семенами рапса 3.

В логарифмической фазе роста тест-объекта в средах с СР-1 и СР-3 наблюдается та же тенденция, что и в лаг-фазе на всех концентрациях (увеличение биотического потенциала в среде с СР-3 на 8, 13 и 34 %) ($p < 0,05$). При сопоставлении значений биотического потенциала популяции в средах на основе СР-1 и СР-2 наблюдается его снижение в среде с СР-1 в концентрациях 8 и 25 мг/мл на 21 и 25 % соответственно ($p < 0,05$). Также отмечается ингибирование показателей жизнедеятельности простейших в среде на основе СР-3 по отношению к СР-2 в концентрации 8 мг/мл на 15 % и в то же время их усиление в концентрации 16 мг/мл на 15 % ($p < 0,05$).

На этапе 72 ч статистически достоверные изменения биотического потенциала в средах на основе СР-1 и СР-3 отмечались только в концентрации 25 мг/мл (увеличение на 11 % в среде с СР-1). При сравнении сред с СР-1 и СР-2 наблюдается увеличение биотического потенциала на 9 % в среде с СР-2 в концентрации 16 мг/мл и его снижение в концентрации 25 мг/мл на 12 % относительно СР-1 ($p < 0,05$). Такая же тенденция отмечается при сравнении сред с СР-2 и СР-3 (увеличение биотического потенциала в среде с СР-3 в концентрации 8 мг/мл на 9 % и снижение в концентрации 16 мг/мл на 7 %) ($p < 0,05$).

В стационарной фазе роста статистически значимые изменения биотического потенциала в средах с СР-1 и СР-3 отмечаются в концентрациях 8 и 25 мг/мл: увеличение на 16 и 29 % соответственно в среде с СР-1. Сопоставление показателей жизнедеятельности *Tetrahymena pyriformis*, культивировавшейся в средах с СР-1 и СР-2, выявило их ингибирование в среде на основе СР-2 на всех изученных концентрациях на 15, 10 и 12 % ($p < 0,05$). При сравнении биотического потенциала сред на основе СР-2 и СР-3 наблюдается его увеличение в среде с СР-3 в концентрации 16 мг/мл на 8 % и снижение в концентрации 25 мг/мл на 13 % ($p < 0,05$) (таблица 3).

При расчете показателей биологической ценности семян рапса принималось во внимание отсутствие каких-либо проявлений вредного воздействия продукта на *Tetrahymena pyriformis*. При

этом учитывались результаты биотического потенциала, численности популяции *Tetrahymena pyriformis* на этапах жизненного цикла. Показатели стандартизованной относительной биологической ценности рассчитывались и оценивались по отношению к стандарту на основе пептона казеинового (полноценный белок) с учетом анализа роста популяции при уровне белка в пробах 4 мг/мл на этапе 72 и 96 ч (таблицы 4, 5).

Таблица 4 — Биологическая ценность семян рапса по результатам оценки на *Tetrahymena pyriformis* (72 часа)

Образец	КЭБ	СОБЦ
Стандарт	1,01 ± 0,01	100 ± 1,33
СР-1 (семена рапса 1)	1,82 ± 0,02*	179 ± 1,69*
СР-2 (семена рапса 2)	1,98 ± 0,02**	195 ± 1,59**
СР-3 (семена рапса 3)	1,84± 0,02***	181 ± 1,67***
* статистически достоверные изменения (при уровне значимости менее 0,05) показателей биологической ценности по отношению к стандарту; ** статистически достоверные изменения (при уровне значимости менее 0,05) СР-1 по отношению к стандарту и СР-2; *** статистически достоверные изменения (при уровне значимости менее 0,05) СР-2 по отношению к стандарту и СР-3.		

Таблица 5 — Биологическая ценность семян рапса по результатам оценки на *Tetrahymena pyriformis* (96 часов)

Образец	КЭБ	СОБЦ
Стандарт	2,04 ± 0,03	100 ± 1,49
СР-1 (семена рапса 1)	2,60 ± 0,02*	128 ± 0,87*
СР-2 (семена рапса 2)	2,33 ± 0,04**	115 ± 1,99**
СР-3 (семена рапса 3)	2,51 ± 0,04***	124 ± 2,09***
* статистически достоверные изменения (при уровне значимости менее 0,05) показателей биологической ценности по отношению к стандарту; ** статистически достоверные изменения (при уровне значимости менее 0,05) СР-1 по отношению к стандарту и СР-2; *** статистически достоверные изменения (при уровне значимости менее 0,05) СР-2 по отношению к стандарту и СР-3.		

СР-1 по результатам оценки на *Tetrahymena pyriformis* характеризовались более высокой усвояемостью по отношению к СР-2 на этапе 96 часов. Так, КЭБ СР-1 превышал КЭБ СР-2 на 12% ($p < 0,05$). На этапе 72 ч наблюдалась обратная тенденция: КЭБ СР-2 был выше на 9%, чем КЭБ СР-1 ($p < 0,05$). Статистически достоверные различия между усвояемостью СР-1 и СР-3 отсутствовали как на этапе 72 ч, так и 96 ч. При сравнении КЭБ СР-2 и СР-3 отмечается его превышение в среде на основе СР-2 в фазе замедленного роста на 8% ($p < 0,05$) и снижение в стационарной фазе на 7% ($p < 0,05$) относительно среды, содержащей СР-3 (таблица 5).

СОБЦ всех исследованных семян рапса была статистически достоверно выше СОБЦ стандарта как на этапе 72 ч, так и 96 ч. При сравнении СОБЦ семян рапса между собой отмечаются те же закономерности, что и при сравнении показателя КЭБ. Так, СОБЦ СР-1 превышала СОБЦ СР-2 на этапе 96 ч на 11% ($p < 0,05$) и была ниже на 8% ($p < 0,05$) на этапе 72 ч. СОБЦ СР-2 была выше по сравнению с СОБЦ СР-3 на 8% ($p < 0,05$) через 72 ч инкубации и снизилась на 7% ($p < 0,05$) через 96 ч. Статистически достоверных различий СОБЦ СР-1 и СР-3 не наблюдалось как через 72 ч, так и через 96 ч.

СР-1 по результатам оценки на *Tetrahymena pyriformis* характеризовались более высокой усвояемостью по отношению к СР-2 на этапе 96 ч. Так, КЭБ СР-1 превышал КЭБ СР-2 на 12% ($p < 0,05$). На этапе 72 ч наблюдалась обратная тенденция: КЭБ СР-2 был выше на 9%, чем КЭБ СР-1 ($p < 0,05$). Статистически достоверные различия между усвояемостью СР-1 и СР-3 отсутствовали как на этапе 72 ч, так и 96 ч.

Заключение. По результатам проведенных на тест-объекте *Tetrahymena pyriformis* исследований трех образцов семян рапса кормового назначения для применения в животноводстве можно сделать следующие выводы.

Во всех образцах рапса на исследованных концентрациях (8, 16, 25 мг/мл) на протяжении жизненного цикла популяции *Tetrahymena pyriformis* гибели одноклеточных организмов не наблюдалось, что свидетельствует об их безвредности. Вместе с тем биотический потенциал популяции в среде культивирования с СР-1 в стационарной фазе роста во всех исследованных концентрациях был выше, чем в средах с СР-2 и СР-3.

Биологическую ценность семян рапса оценивали по коэффициенту эффективности белка и стандартизованной относительной биологической ценности. СР-1 в стационарной фазе роста *Tetrahymena pyriformis* характеризовались более высокой усвояемостью, чем СР-2 и СР-3. Так, коэффициент эффективности белка для СР-1 составил 2,60, в то же время для СР-2 и СР-3 – 2,33 и 2,51 соответственно. Стандартизованная относительная биологическая ценность СР-1 (128 ± 0,87) в стационарной фазе роста инфузорий также была выше, чем таковая СР-2 (115 ± 1,99) и СР-3 (124 ± 2,09). По результатам оценки на *Tetrahymena pyriformis* СР-1 характеризуются более высокой биологической ценностью по сравнению с СР-2 и СР-3.

Таким образом, при выборе семян рапса запреты на использование СР-2 и СР-3 как кормового субстрата отсутствуют. Вместе с тем научно обоснованные данные свидетельствуют в пользу преимущественного применения образца СР-1.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Наименование НИР «Провести оценку безвредности и биологической ценности семян рапса кормового назначения на *Tetrahymena pyriformis* и научно обосновать рекомендации по их применению в животноводстве» (Рег. № НИОКТР 20230735).

Литература.

1. Руководство по производству конкурентоспособного масличного сырья в Республике Татарстан / Д. И. Файзрахманов [и др.]. — Казань, 2016. — 74 с.

2. Оценка цитотоксичности пептидных модификаций доксорубицина на *Tetrahymena pyriformis* / А. Н. Позднякова [и др.] // Докл. Рос. акад. наук. Науки о жизни, 2021. — Т. 497, № 1. — С. 199–203.

3. *Maurya, R.* Importance of protozoa *Tetrahymena* in toxicological studies: A review / R. Maurya, A. K. Pandey // Science of the Total Environment. — 2020. — Vol. 741. — P. 140058.

4. Establishing a High-Throughput Locomotion Tracking Method for Multiple Biological Assessments in *Tetrahymena* / M. E. Suryanto [et al.] // Cells. — 2022. — Vol. 11, № 15. — P. 2326.

5. Performance Comparison of Five Methods for *Tetrahymena* Number Counting on the Image Platform: Assessing the Built-in Tool and Machine-Learning-Based Extension / K. A. Kurnia [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — Vol. 23, № 11. — P. 6009.

6. Экспресс-методы оценки биологической ценности и безвредности пищевой продукции на *Tetrahymena pyriformis*: инструкция по применению: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 27.03.2016, № 035-1215 / разраб.: А. М. Бондарук [и др.]. — Минск: [б. и.], 2015. — 25 с.

7. Особенности химического состава семян рапса современных селекционных сортов / Л. А. Мхитарьянц [и др.] // Изв. высш. учеб. заведений. Пищевая технология. — 2012. — № 4. — С. 33–36.

Zhurihina L. N., Svintsilava T. N., Bondaruk A. M., Tsygankov V. G.,
Khachankov A. A.[1], Khodosovsky D. N.[1], Petrushko A. S.[1]

ASSESSMENT OF THE HARMLESSNESS AND BIOLOGICAL VALUE OF RAPE SEEDS FORAGE DURING BIOTESTING ON TETRAHYMENA PYRIFORMIS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus
[1]Republican unitary enterprise «The Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Husbandry», Zhodino, Belarus

The test object Tetrahymena pyriformis was evaluated for harmlessness and biological value of three samples of fodder-grade rapeseed seeds, presented by the republican unitary enterprise «The Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Animal Husbandry». According to the results of the assessment, the tested samples are harmless. The sample with a higher biological value was identified.

Keywords: rape seeds, harmlessness, biological value, coefficient of protein efficiency, biotic potential, test object *Tetrahymena pyriformis*.

References.

1. *Fayzrakhmanov D. I., Safiollin F. N. Gabdrakhmanov I. H.* et al. Guide to the production of competitive oilseeds in the Republic of Tatarstan. Kazan; 2016. 74 p. (in Russian)

2. *Pozdnyakova A. N., Cheremnykh E. G., Sokolov O. Yu.* et al. Assessment of the cytotoxicity of peptide modifications of doxorubicin on *Tetrahymena pyriformis*. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2021; 497(1): 199–203. (in Russian)

3. *Maurya R., Pandey A. K.* Importance of protozoa Tetrahymena in toxicological studies: A review. *Sci Total Environ*. 2020; 741: 140058.

4. *Suryanto M. E., Vasquez R. D., Roldan M. J.* et al. Establishing a High-Throughput Locomotion Tracking Method for Multiple Biological Assessments in *Tetrahymena*. *Cells*. 2022; 11(15): 2326.

5. *Kurnia K. A., Sampurna B. P., Audira G.* et al. Performance Comparison of Five Methods for *Tetrahymena* Number Counting on the ImageJ Platform: Assessing the Built-in Tool and Machine-Learning-Based Extension. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(11): 6009.

6. Express methods for assessing the biological value and harmlessness of food products on Tetrahymena pyriformis: instructions for use No 035–1215. Minsk; 2015. 25 p. (in Russian)

7. *Mkhitaryants L. A., Mkhitaryants G. A., Marasheva A. N.* et al. Chemical composition features of modern selection grades rape seeds. *Izvestiya vuzov. Food technology*. 2012; 4: 33–6. (in Russian)

e-mail для переписки: *lzurihina25@gmail.com*

Поступила 10.10.2023

УДК [613.22:612.394.2]:618.2-047.74

Лисок Е. С., Наумов И. А.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НУТРИЕНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ ЖЕНЩИН, ПЛАНИРОВАВШИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Аннотация. Проведена гигиеническая оценка рационов питания 113 практически здоровых женщин, планировавших беременность, с применением метода анализа частоты потребления пищевых продуктов. Результаты исследования свидетельствуют о несоответствии макро- и микронутриентного состава рационов питания значительной части обследованных нормам физиологических потребностей организма, что выражается в недостаточном потреблении энергии (> 55 % женщин), белка (> 45 % женщин) и сложных углеводов (> 45 % женщин), ряда витаминов (до 85 % женщин) и минеральных веществ (до 80 % женщин) на фоне избытка потребления жиров (> 45 % женщин) и простых углеводов (> 50 % женщин). Это при сохранении сложившегося пищевого поведения в период беременности, характеризующийся возрастанием потребностей организма в энергетической и пластической составляющих, может повышать риски возникновения нарушений как нормальной жизнедеятельности организма самой женщины, проявляющихся признаками белковой, энергетической, витаминной и минеральной недостаточности, так и собственно процессов эмбриогенеза и последующего физического и психического развития ребенка.

Ключевые слова: питание, нутриенты, женщины, планирование беременности.

Введение. Питание относится к тем важнейшим факторам среды обитания, которые оказывают существенное влияние на состояние здоровья, уровень работоспособности и продолжительность жизни человека [1].

В настоящее время показано, что состояние здоровья будущих поколений во многом зависит от характера и структуры фактического питания, сложившихся у матери и отца в прегравидарный период [2], а также от количества и качества потребляемых нутриентов в период наступившей беременности, определяя физиологичность ее течения, а также физическое и нейропсихическое развитие плода и новорожденного ребенка [3].

Тем не менее, результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что питание значительного большинства женщин в периоде, предшествующем беременности, не всегда является рациональным с позиций нутриентной обеспеченности их пищевых рационов [4]. Это, в свою очередь, может повышать риски развития осложнений гестации, родов и послеродового периода, которые клинически выражаются признаками угрозы невынашивания беременности, дискоординации родовой деятельности, задержки внутриутробного развития плода и его гипотрофии, нарушений лактации и пр. [5]. Поэтому своевременное выявление отрицательных отклонений в структуре фактического питания женщин еще на этапе планирования беременности позволяет разработать комплекс рекомендаций, направленных на его рационализацию и, следовательно, минимизацию соответствующих рисков для здоровья, определяя актуальность настоящего исследования.

Цель работы — оценить с гигиенических позиций нутриентную обеспеченность рационов питания женщин, планировавших беременность.

Материалы и методы. На базе кабинетов по планированию семьи женских консультаций г. Гродно изучены рационы питания 113 здоровых женщин, в возрасте от 18 до 29 лет, планировавших беременность.

Производственная деятельность всех женщин определялась выполнением разного рода видов умственного труда.

В течение 30 дней, предшествовавших обследованию, все женщины не придерживались какого-либо из вариантов диетического питания и не соблюдали ограничений (пост), предписанных их религиозной (конфессиональной) принадлежностью.

Фактическое питание женщин было изучено на основе метода анализа частоты потребления пищевых продуктов, согласно Инструкции по применению, утвержденной заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 15 декабря 2011 г. № 017-1211 [6].

База данных для расчета потребления пищевых веществ и энергии, указанная в приложении 2 данной инструкции, была расширена с учетом потребления обследованными иных пищевых продуктов, не вошедших в перечень, на основе данных справочника об их химическом составе [7].

Полученные результаты были сопоставлены с показателями санитарных норм и правил «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2012 г. № 180 (с изменениями, утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 ноября 2015 г. № 111) (далее — СанПиН) [8].

Нормальность распределения количественных признаков была оценена по критерию согласия Колмогорова — Смирнова. Полученные результаты среднесуточного потребления пищевых веществ и энергии представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона ($[Q_1–Q_3]$), поскольку распределение выборки отличалось от нормального.

Формирование исследовательской базы и статистические расчеты выполнены при применении пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В связи с тем, что сохранение в период беременности характерных отрицательных пищевых привычек может сопровождаться как развитием белково-энергетической недостаточности материнского организма с последующей задержкой внутриутробного развития плода, так и избыточностью поступления нутриентов и энергии, что, в частности, может явиться причиной формирования аминоацидопатии, клинически проявляющейся у новорожденного ребенка признаками поражения центральной нервной системы, а также повысить вероятность последующего развития артериальной гипертензии, манифестирующей уже в школьном возрасте [3], нами было проведено изучение макронутриентного состава рационов питания женщин, планировавших беременность. При этом был выявлен ряд отрицательных отклонений в сопоставлении с уровнями, рекомендованными СанПиН (таблица 1).

Так, как следует из данных, представленных в таблице 1, среднесуточное потребление белков у значительного числа обследованных, несмотря на фактическое соответствие медианного значения рекомендованному уровню потребления, отклонялось от норм физиологических потребностей организма: недостаток был характерен для 41,5 ± 4,6 %, а избыток — для 36,2 ± 4,5 % обследованных.

Таблица 1 — Макронутриентный состав рационов питания женщин, планировавших беременность

Макронутриенты	Среднесуточное потребление, г/сут		Рекомендованный уровень потребления, г/сут [8]
	Me	Q_1–Q_3	
Белки	60,4	41,2–81,4	61
Жиры	81,7	55,4–109,4	67
Углеводы	226,3	160,5–310,2	269

Рационы питания практически половины женщин (49,5 ± 4,7 %) содержали повышенное количество жиров в сопоставлении с рекомендованными СанПиН уровнями потребления. Однако для 25,6 ± 4,1 % женщин оказался характерным и пониженный уровень поступления жиров с пищей.

При оценке качественного и количественного состава жирных кислот было установлено, что преобладающими по содержанию были насыщенные и мононенасыщенные их варианты (таблица 2).

Таблица 2 — Состав жирных кислот в рационах питания женщин, планировавших беременность

Жирные кислоты	Среднесуточное потребление, г/сут	
	Me	Q_1–Q_3
Насыщенные	26,5	16,8–34,5
Мононенасыщенные	28,8	20,9–40,0
Полиненасыщенные	16,8	11,3–26,0

Следует отметить, что, несмотря на общую картину благополучия по содержанию полиненасыщенных жирных кислот в пищевых рационах женщин, планировавших беременность, при сопоставлении с регламентированными нормами (5–10 % от калорийности суточного рациона, что в перерасчете на массу для данной группы женщин должно составлять 11,1–22,2 г/сут), все же для 20,3 ± 3,7 % женщин был характерен дефицит их потребления, что, как известно, нередко определяет инициацию и прогрессирование развития целого ряда патологических процессов в невральной трубке, которые в последующем могут сопровождаться торможением нейропсихического развития и поражением сетчатки у новорожденного [9].

Анализ же среднесуточного потребления углеводов позволил установить прямо противоположную ситуацию.

Так, 49,5 ± 4,7 % обследованных потребляли пониженное количество углеводов при сопоставлении со значениями норм физиологических потребностей организма, в то время как повышенный уровень потребления был выявлен только у 25,6 ± 4,1 % обследованных.

Качественная и количественная оценка потребляемых углеводов позволила установить, что в их составе превалировали простые сахара — 112,8 г/сут [73,5–164,4 г/сут] (до 52,1 % от общей суммы углеводов), что превышало рекомендованное значение (не более 25–30 % от общей суммы углеводов) и, соответственно, при наступлении беременности могло вызвать резкое повышение уровня глюкозы в крови, увеличивая тем самым нагрузку на поджелудочную железу, что, в свою очередь, может приводить к увеличению массы тела («крупный плод») и повышать риск развития сахарного диабета у ребенка [10].

Проведенный нами расчет макронутриентной сбалансированности рационов питания женщин, планировавших беременность, позволил установить характерное соотношение в них белков, жиров и углеводов — 1 : 1,3 : 3,7 [1 : 1,3 : 3,8–1 : 1,3 : 3,9], которое нельзя охарактеризовать как оптимальное. С учетом же известных данных литературы можно также с уверенностью утверждать, что наличие выявленного в рационах дисбаланса белков, жиров и углеводов на прегравидарном этапе может усугублять патологические последствия их несбалансированного потребления как для материнского организма, так и для формирования органов и тканей плода и новорожденного [11]. Это тем более важно, поскольку нами были выявлены и отрицательные отклонения в энергетической ценности рационов питания у большинства (59,2 ± 4,6 %) обследованных женщин.

Так, при минимальной физиологической суточной калорийности, составляющей 2000 ккал/сут, у обследованных женщин она в среднем составила 1763,3 ккал/сут [1181,5–2309,0 ккал/сут].

Следует отметить, что установленные нами в ходе исследования отклонения по макронутриентному составу и энергетической ценности рационов питания женщин фертильного возраста вполне сопоставимы с результатами, ранее полученными И. И. Кедровой и соавт. при оценке состояния фактического питания населения Гродненской области в летне-осенний период [12].

Выявленные несоответствия в пластической и энергетической адекватности пищевых рационов уже на момент проведения обследования выразились у 23,8 ± 4,0 % женщин в отклонении индекса массы тела, являющегося одним из интегральных показателей статуса питания, от нормальных значений (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели индекса массы тела обследованных женщин, планировавших беременность

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом	Обследованные женщины, n = 113	
		всего	%
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела	0	–
16–18,5	Недостаточная масса тела	15	13,2 ± 3,1
18,5–25	Нормальная масса тела	86	76,2 ± 4,0
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)	9	7,9 ± 3,8
30–35	Ожирение 1-й степени	2	1,8 [0; 5,4]
35–40	Ожирение 2-й степени	1	0,9 [0; 3,5]
40 и более	Ожирение 2-й степени	0	–

Примечание — для исключения образования отрицательных чисел данные, представленные в квадратных скобках, отражают минимальное и максимальное возможное значение показателя с учетом среднего стандартного отклонения.

В ходе исследования нами также было установлено, что у значительной части женщин, планировавших беременность, и микронутриентный состав рационов питания по ряду параметров существенно отклонялся от рекомендованных уровней потребления, установленных СанПиН [8] (таблица 4).

Таблица 4 — Микронутриентный состав рационов питания женщин, планировавших беременность

Микронутриенты	Среднесуточное потребление, мг/сут (мкг/сут)		Рекомендованный уровень потребления, мг/сут [8]	Верхний допустимый уровень потребления, мг/сут [8]
	Me	Q_1–Q_3		
Витамин А	0,3	0,1–0,6	0,9	3
β-каротин	1,9	1,2–5,4	5	10
Витамин Е	14,4	10,1–21,3	15	150
Витамин B_1	0,9	0,6–1,2	1,5	5
Витамин B_2	1,1	0,7–1,6	1,8	6
Витамин РР	12,1	8,9–16,8	20	60
Витамин С	126,7	60,2–185,7	90	900
Кальций	682,4	464,5–959,5	1000	2 500
Железо	14,2	10,5–20,0	18	40
Магний	260,3	187,5–355,2	400	800
Фосфор	987,2	700,4–1348,6	800	1 600

Примечание — значения витамина А и витамина Е приведены в ретиноловом и токофероловом эквивалентах соответственно.

Как следует из результатов, представленных в таблице 3, среднесуточное потребление женщинами жирорастворимых витаминов на прегравидарном этапе оказалось недостаточным.

Так, пониженное потребление витамина А было характерно для 83,1 ± 3,5 % женщин, а его дефицит мог достигать 99,1 %. Кроме того, поступление с пищевыми рационами β-каротина, являющегося провитамином А, было снижено у 73,4 ± 4,1 % обследованных (дефицит мог достигать до 99,3 %). Кроме этого, еще у 53,0 ± 4,6 % женщин содержание витамина Е в потребляемой пище,

пересчитанное на его среднесуточное количество, также характеризовалось существенным недостатком, достигавшим до 80,6 %.

Подобная картина оказалась характерной и для потребления ряда водорастворимых витаминов.

Так, недостаток поступления витамина РР был у 85,8 ± 3,3 % женщин (при дефиците, достигавшем 90 %), витамина B_1 — у 82,3 ± 3,5 % (при дефиците до 86,6 %), витамина B_2 — у 77,8 ± 3,9 % (при дефиците до 94,4 %), витамина С — у 38,9 ± 4,5 % (при дефиците до 84,2 %).

Изучение рационов женщин, планировавших беременность, позволило установить и характерные особенности их минерального состава, выразившиеся в существенных недостатках потребления жизненно необходимых макро- и микроэлементов, определяющих как нормальное течение беременности и родов, так и последующее физическое и нейропсихическое развитие детского организма [9].

Так, у 81,4 ± 3,4 % женщин было зарегистрировано недостаточное поступление с пищей магния (при дефиците до 86,8 %), у 76,9 ± 3,9 % (при дефиците до 88,0 %) — кальция, у 65,4 ± 4,4 % (при дефиците до 86,1 %) — железа, а у 35,3 ± 4,4 % (при дефиците до 76,8 %) обследованных — фосфора.

Следует подчеркнуть, что выявленная в ходе исследования общая картина неблагополучия пищевых рационов по содержанию ряда основных микронутриентов не является эксклюзивной только для обследованных нами женщин, но в целом характерна для всего женского населения Гродненской области [13, 14] и иных регионов Республики Беларусь [15]. Причем анализ анкетных данных позволил установить, что только относительно небольшое число обследованных женщин (28,3 ± 4,2 %), по-видимому, осознавая дефектность своего питания, старались обеспечить организм необходимыми микронутриентами путем дополнительного использования витаминно-минеральных комплексов.

Заключение. Таким образом, установленные отклонения в нутриентном составе рационов питания большинства женщин, планировавших беременность, характеризующиеся недостаточным потреблением энергии, белка и сложных углеводов, ряда витаминов (А, β-каротина, Е, РР, B_1, B_2, С) и минеральных веществ (кальция, железа, магния, фосфора) на фоне избытка потребления жиров и простых углеводов, не позволяли им обеспечить физиологические потребности организма в указанных нутриентах, определяя формирование соответствующих рисков для течения беременности и родов, а также физического и психического здоровья новорожденных, что требует совершенствования методов и приемов проведения работы по формированию здорового образа жизни среди данного контингента.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследование проведено в рамках НИР «Медико-социальная оценка состояния репродуктивного здоровья женского населения Гродненской области и разработка профилактических мероприятий по его сохранению и укреплению» (Рег. № НИОКТР 20213633).

Литература

1. *Новоселова, Е. Н.* Рациональное питание как фактор здоровья: реалии и перспективы / Е. Н. Новоселова // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 18. Социология и политология. — 2023. — Т. 29, № 1. — С. 127–147.

2. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации / О. Л. Лукоянова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. — 2016. — Т. 15, № 6. — С. 626–630.

3. *Щеплягина, Л. А.* Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы) / Л. А. Щеплягина, О. К. Нетребко // Лечение и профилактика. — 2012. — № 1 (2). — С. 6–15.

4. *Мурзаева, Д. А.* Особенности фактического питания и компонентного состава тела беременных с различными типами накопления жировой ткани / Д. А. Мурзаева, В. В. Сидоренко // Вестн. совета молодых ученых и специалистов Челябинской обл. — 2019. — Т. 1, № 1 (24). — С. 44–48.

5. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных в развитии акушерской и перинатальной патологии / Н. Б. Чабанова [и др.] // Вопр. питания. — 2017. — Т. 86, № 4. — С. 6–21.

6. Изучение фактического питания на основе метода анализа частоты потребления пищевых продуктов: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 15.12.2011, № 017-1211 / разраб.: Е. В. Федоренко [и др.]. — Минск: [б. и.], 2011. — 21 с.

7. Химический состав российских пищевых продуктов : справ. / под ред. И. М. Скурихина, В. А. Тутельяна. — М. : ДеЛи принт, 2022. — 236 с.

8. СанПиН Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь : введ. 01.07.2013. — Минск, 2012. — 21 с.

9. Питание беременных [Электронный ресурс] : памятка для пациенток // Информационный ресурс StatusPraesens / МАРС, 2021. — Режим доступа: https://praesens.ru/rubricator/pamyatki-dlya-patsientov/4620eb07-d073–498a-9928-ab8106ea9a7c/. — Дата доступа: 14.09.2023.

10. *Ковтун, О. П.* Питание матери и проблема внутриутробного программирования заболеваний ребенка / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 2018. — Т. 73, № 3. — С. 190–194.

11. *Мельникова, М. М.* Несбалансированное питание как фактор риска развития алиментарнозависимых заболеваний / М. М. Мельникова // Вестн. Новосиб. гос. пед. ун-та. — 2014. — № 1 (17). — С. 197–202.

12. Состояние фактического питания населения Гродненской области в летне-осенний период / И. И. Кедрова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Республик. науч.-практ. центр гигиены» ; гл. ред. С. М. Соколов. — Барановичи, 2005. — Вып. 6. — С. 580–584.

13. О критериях недостаточности и дефицита витаминов у женщин репродуктивного возраста / В. В. Шилов [и др.] // Вопр. питания. — 2016. — Т. 85, № S2. — С. 175–176.

14. *Дурманова, С. А.* Фактическое питание девушек-подростков и женщин фертильного возраста / С. А. Дурманова, И. И. Кедрова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Республик. науч.-практ. центр гигиены» ; гл. ред. С. М. Соколов. — Минск, 2007. — Вып. 10. — С. 430–433.

15. *Кедрова, И. И.* Содержание витаминов и минеральных веществ в рационах питания населения Республики Беларусь / И. И. Кедрова, А. В. Славинский, Н. В. Гусаревич // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. — 2006. — № 2. — С. 43–46.

Lisok A. S., Naumau I. A.

HYGIENIC ASSESSMENT OF NUTRIENT PROVISION OF DIETS OF WOMEN PLANNING PREGNANCY

Educational institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

A hygienic assessment of the 113 diets of practically healthy women planning pregnancy by using the method of analyzing the frequency of food consumption was carried out. The results of the study indicated a discrepancy between the macro- and micronutrient composition of the food rations of a significant part of the physiological requirements of the body in energy and food substances examined by the norms, which is expressed in insufficient energy consumption (> 55 % of women), protein (> 45 % of women) and complex carbohydrates (> 45 % of women), a number of vitamins (up to 85 % of women) and minerals (up to 80 % of women) against the background of excess fat consumption (> 45 % of women) and simple carbohydrates (> 50 % of women). This, while maintaining the same eating behavior, during pregnancy characterized by an increase in the body's needs for energy and plastic components, can increase the risks of of abnormalities both in the woman's body, manifested by signs of protein, energy, vitamin and mineral deficiency, and disrupt the normal growth and development of the embryo and fetus and can change the physiological processes in the child's body after birth both in the near and distant periods of time.

Keywords: nutrition, nutrients, women, pregnancy planning.

References.

1. *Novoselova E. N.* Rational nutrition as a health factor: realities and prospects. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 18. Sotsiologiya i politologiya [Moscow State University Bulletin. Series 18. Sociology and Political Science].* 2023; 29(1): 127–47. (in Russian)

2. *Lukoyanova O.L., Borovik T. E., Baturin A. K.* et al. Women's diet during pregravid preparation, pregnancy and lactation. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics].* 2016; 15(6): 626–30. (in Russian)

3. *Shcheplyagina L.A., Netrebko O. K.* Nutrition of pregnant woman and programming of child diseases at different stages of ontogenesis (theoretical and practical issues). *Lechenie i profilaktika.* 2012; 1(2): 6–15. (in Russian)

4. *Murzaeva D.A., Sidorenko V.V.* Features of actual nutrition and body consumption component of pregnant women with different types of accumulation of adipose tissue. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2019; 1(24): 44–8. (in Russian)

5. *Chabanova N.V., Mataev S.I., Vasilkova T.N.* et al. The role of a nutritional factor in the development of obstetric and perinatal pathology in obese women. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2017; 86(4): 6–21. (in Russian)

6. Study of actual nutrition based on the food consumption frequency analysis method: instructions for use, reg. No 011-1211: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on December 15, 2011. Minsk; 2011. (in Russian)

7. *Skurikhin I.M., Tutel'yan V.A.*, eds. Chemical composition of Russian food products: reference book. Moskow: DeLi print; 2002. (in Russian)

8. SanPiN Nutritional requirements for the population: standards for consistent use of energy and nutrients for various groups of the population of the Republic of Belarus. Minsk; 2012. (in Russian)

9. Nutrition during pregnancy: a reminder for patients. Moskow: information resource Status Praesens; 2021. Available at: https://praesens.ru/rubricator/pamyatki-dlya-patsientov/4620eb07-d073-498a-9928-ab8106ea9a7c/ (accessed 14 September 2023). (in Russian)

10. *Kovtun O.P., Tsyvian P.B.* Maternal nutrition and the problem of intrauterine disease programming in children. *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2018; 73(3): 190–94. (in Russian)

11. *Mel'nikova M.M.* Unbalanced nutrition as risk factor of alimentary-dependent diseases. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta [Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin]*. 2014; 1(17): 197–202. (in Russian)

12. *Kedrova I.I., Kendysh N.K., Rufkina M.M.* et al. State of actual nutrition of population of Grodno region during summer-autumn period. In: Sokolov S.M., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Republican Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 6. Baranovichi; 2005: 580–584. (in Russian)

13. *Shilov V.V., Moyseenok E.A., Yankovskaya L.V.* et al. On the criteria for insufficiency and deficiency of vitamins in women of reproductive age. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2016; 85(S2): 175–6. (in Russian)

14. *Durmanova S.A., Kedrova I.I.* Actual food allowance of adolescent girls and women of fertile age. In: Sokolov S.M., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Republican Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 10. Minsk; 2007: 430–433. (in Russian)

15. *Kedrova I.I., Slavinskij A.V., Husarevich N.V.* Vitamins and minerals content of diets of the population of the Republic of Belarus. *Vescì Nacyânal'naj akadèmìì navuk Belarusì. Seryâ medycynskìh navuk [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series]*. 2006; 2: 43–46. (in Russian)

e-mail для переписки: *lisok.elena@yandex.ru*

Поступила 12.10.2023

УДК 613.2:615.9:547–313

Осипова Т.С., Федоренко Е.В., Чеботкова Д.В., Лебединская К.С.

ОЦЕНКА АЛИМЕНТАРНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ОТДЕЛЬНЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПОЛИЛАКТИДНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ, КОНТАКТИРУЮЩИМИ С ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИЕЙ

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

Аннотация. Проведена оценка экспозиции метанолом, ацетоном, формальдегидом и ацетальдегидом на уровнях средних (Me) и высоких (95P) значений их содержания в пищевой продукции, с применением ретроспективных данных о потреблении пищевых продуктов взрослым населением по данным выборочного обследования домашних хозяйств по уровню жизни за 2019 г. Показано, что расчетные величины суточного поступления веществ с рационом не превысили установленные допу-

стимые значения и составили менее: 1,87 % — для метанола, 1,81 % — для ацетона, 0,94 и 2,31 % — для формальдегида и ацетальдегида соответственно. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии потенциального неблагоприятного воздействия полилактидов, используемых в качестве материалов, контактирующих с пищевой продукцией, на здоровье потребителя. Выявлено, что наибольший вклад в формирование алиментарной экспозиции метанолом, ацетоном и формальдегидом, мигрировавшими из полилактидных материалов, могут вносить контактировавшие с ними продукты переработки овощей и фруктов, соковая продукция, консервы фруктово-ягодные, безалкогольные напитки, а ацетальдегидом — мясо и рыба свежие и полуфабрикаты из них.

Ключевые слова: материалы, контактирующие с пищевой продукцией, экспозиция, полилактиды, миграция химических веществ, оценка риска.

Введение. Обеспечение безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов является приоритетным направлением государственной политики и нацелено на сохранение здоровья населения. Ежедневный рацион человека формируется набором пищевых продуктов, содержащих в своем составе не только питательные вещества, необходимые для поддержания организма, но и довольно широкий спектр химических контаминантов [1]. В настоящее время к контаминантам химической природы можно отнести множество соединений в пищевой продукции, как присутствующих вследствие загрязнения среды обитания (токсичные элементы и др.), так и образующихся в процессе технологической обработки сырья и полуфабрикатов (нитрозамины, акриламид и др.).

К особой группе химических контаминантов можно отнести вещества, присутствие которых обусловлено процессами их миграции в результате контакта пищевой продукции с полимерными и иными материалами на этапах ее производства (оборудование, емкости для транспортировки и хранения, упаковка, посуда, столовые приборы и др.). Следует отметить, что качественный состав мигрирующих веществ, как правило, зависит от типа контактирующего материала, а их количество — от ряда факторов, таких как температура и продолжительность взаимодействия, площадь соприкосновения, физические свойства соприкасающейся среды и др. [2]. Указанное определяет необходимость изучения уровней потенциальной контаминации отдельных групп пищевой продукции компонентами контактирующих с ними упаковочных материалов, что позволяет с учетом структуры потребления пищевых продуктов оценить формирующуюся экспозицию [3].

Для ряда материалов, контактирующих с пищевой продукцией (далее — МКП), законодательными документами установлены перечни контролируемых химических веществ и допустимые количества их миграции (далее — ДКМ) [4–6], позволяющие оценить пригодность готовых изделий к использованию в различных областях пищевой промышленности с учетом ассортимента предполагаемой к контакту пищевой продукции. Однако, следуя общемировым тенденциям, направленным на сокращение использования энергетических ресурсов и улучшение экологии, преимущественное использование биоразлагаемых материалов взамен «традиционных» полимеров на основе нефтесырья требует обоснования показателей их гигиенической безопасности.

Наиболее перспективным, освоенным в синтезе и массовом производстве биоразлагаемым полимером в настоящее время является полилактид [7–9]. На основании данных, полученных на этапах идентификации и характеристики опасностей, ассоциированных с миграцией химических веществ из МКП на основе полилактида, приоритетными с точки зрения риска для здоровья населения соединениями были определены формальдегид, ацетальдегид, ацетон и метанол [10].

Оценка алиментарной нагрузки (экспозиции) является одним из этапов оценки риска здоровью населения. Его расчет предполагает изучение как содержания приоритетных веществ в различных группах пищевой продукции, так и уровней ее потребления среди различных групп населения. При проведении оценки рисков используются различные сценарии формирования экспозиции, предполагающие как теоретически максимальные условия воздействия (как правило, нереалистичные и недостижимые), так и приближенные к реальным. Могут быть использованы и консервативные сценарии расчета экспозиции с применением подхода «стандартизованного» потребления, учитывающего суточное поступление химических веществ на уровне максимальных значений фактической миграции, предполагающего, что в среднем человек весом 60 кг потребляет 1 кг пищи в сутки [11].

Моделирование и оценка разнообразных сценариев формирования экспозиции (в том числе аггравированных) позволяют наиболее полно и всесторонне оценить потенциальные риски, ассоциированные с применением новых видов МКП, в частности полилактидов, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель работы — оценка экспозиции формальдегидом, ацетальдегидом, метанолом и ацетоном, потенциально мигрирующими из полилактидов, в том числе модифицированных, с учетом уровней потребления различных видов пищевой продукции населением.

Материалы и методы. Экспериментальные образцы полилактидных пленок (далее — ПЛА), в том числе модифицированных лигнином (далее — ПЛАЛ) и углеволокном (далее — ПЛАУ), используемые при проведении серии экспериментов, были предоставлены ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси». Моделирование условий контакта материала с пищевой продукцией проводилось согласно методическому документу [12], следуя предположению, что область применения пленок предусматривает длительный (более трех суток) контакт с различными видами пищевой продукции (фрукты, ягоды, фруктово-овощные соки, консервы фруктово-ягодные, безалкогольные напитки; мясо и рыба соленые и копченые; молоко, молочнокислые продукты; колбасы вареные; консервы мясные, рыбные, овощные; готовые блюда и горячие напитки) [11]. Измерение содержания оцениваемых веществ проводилось в 65 вытяжках, полученных в результате контакта 3 образцов полилактидов с 6 жидкими модельными средами, с использованием метрологически аттестованных методов газовой хроматографии [13, 14]. Метод парофазного анализа сочетает в себе статическую газовую экстракцию в замкнутом объеме и дальнейший газохроматографический анализ равновесной паровой фазы. В данном случае обеспечивается равновесное распределение определяемого вещества между конденсированной (вода) и газовой (водяной пар) фазами [14]. Метод определения формальдегида основан на реакции взаимодействия формальдегида с 2,4-динитрофенилгидразином (далее — 2,4-ДНФГ) в кислой среде, экстракции образовавшегося 2,4-динитрофенилгидразона формальдегида толуолом и хроматографировании толуольного экстракта на приборе с детектором по электронному захвату (далее — ДЭЗ) [13].

В таблице 1 приведены пределы обнаружения изучаемых химических веществ.

Таблица 1 — Предел количественного определения веществ в вытяжках

Наименование вещества	Предел обнаружения (ПО), мг/дм^3
Формальдегид	0,020
Ацетальдегид	0,050
Метанол	0,100
Ацетон	0,050

При проведении оценки алиментарной экспозиции приоритетными веществами были использованы ретроспективные данные о потреблении пищевых продуктов взрослым населением (средние значения) по данным выборочного обследования домашних хозяйств по уровню жизни за 2019 г. (таблица 2).

Таблица 2 — Фактическое потребление групп пищевой продукции (ретроспективные данные)

Группа пищевой продукции	Фактическое потребление пищевых продуктов, г/сут
Фрукты, ягоды, овощи свежие, соковая продукция, консервы фруктово-ягодные, безалкогольные напитки (далее — плодоовощная продукция)	445,00
Изделия из мяса и рыба соленые, копченые, колбасы, сало (далее — мясная и рыбная продукция)	83,40
Мясо и рыба свежие, полуфабрикаты из них, яйца (далее — мясные и рыбные полуфабрикаты)	388,56
Молоко и молочные продукты, сыр (далее — молочная продукция)	269,61
Консервы: мясные, рыбные, овощные (далее — консервы)	60,82
Другая продукция, не вошедшая в приведенный перечень	1103,00
ИТОГО	2350,00

Выбор групп пищевой продукции основывался на том, что, согласно имеющейся информации о структуре потребления продуктов питания в домашних хозяйствах, они составляли более половины рациона респондентов по количеству их потребления (рисунок 1).

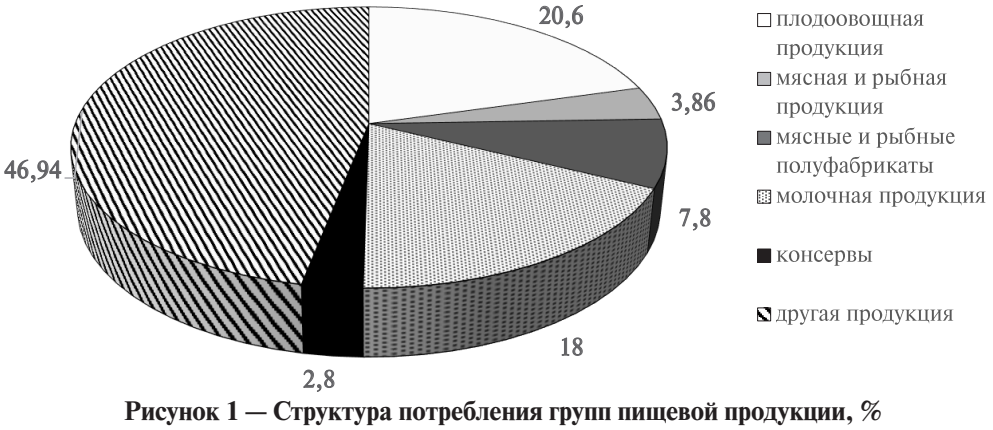


Рисунок 1 — Структура потребления групп пищевой продукции, %

При проведении расчета алиментарной экспозиции сведения о содержании химических веществ в потребляемой пищевой продукции были получены путем экстраполяции данных об их миграции в соответствующие модельные среды, традиционно используемые для ее имитации (таблица 3) [4–6].

Таблица 3 — Эквиваленты групп пищевой продукции по отношению к модельным средам

Группа пищевой продукции	Модельная среда, имитирующая группу пищевой продукции
Плодоовощная продукция	Дистиллированная вода, 2 % раствор лимонной кислоты
Мясная и рыбная продукция	Дистиллированная вода, 5 % раствор поваренной соли
Мясные и рыбные полуфабрикаты	Дистиллированная вода, 0,3 % раствор молочной кислоты
Молочная продукция	Дистиллированная вода, 3,0 % раствор молочной кислоты, 0,3 % раствор молочной кислоты
Консервы	Дистиллированная вода, 2 % раствор уксусной кислоты, содержащий 2 % поваренной соли

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.3. Оценка соответствия полученных данных нормальному распределению осуществлялась при помощи критериев W теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk test) и Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллефорса (Kolmogorov — Smirnov & Lilliefors test for normality). Распределение данных считалось отличным от нормального (непараметрическим) при уровне значимости указанных показателей $p < 0,05$.

Для характеристики уровня потенциальной контаминации пищевой продукции формальдегидом, ацетальдегидом, метанолом и ацетоном использовались медиана (Me) и 95-й процентиль (95P).

С целью оценки экспозиции изучаемыми приоритетными веществами производилось вычисление теоретического расчетного суточного алиментарного поступления вещества с определенной группой пищевой продукции (далее — ТРСП), учитывающего структуру потребления отдельных групп пищевой продукции по формуле (1), руководствуясь предположением, что все они контактировали с полилактидными материалами:

$$\text{ТРСПп.п.} = \frac{C_{\text{Me(P95)}} \times \text{п.п.}}{70}, \quad (1)$$

где ТРСПп.п. — теоретическое расчетное суточное алиментарное поступление вещества с определенной группой пищевой продукции (мг/кг массы тела в сутки);

$C_{\text{Me(P95)}}$ — концентрация вещества в вытяжках на уровне средних (Me) и высоких (95P) значений, замещающих определенные группы пищевой продукции, полученные аналитическим путем (мг/кг);

п.п. — количество потребляемой пищевой продукции (по группам), кг;
70 — средний вес человека (потребителя), кг [15].

ТРСП рациона рассчитывали путем суммирования ТРСПп.п. отдельных групп пищевой продукции, следуя предположению, что весь рацион состоит только из оцениваемых групп продукции, а именно:

- плодоовощной продукции;
- мясной и рыбной продукции;
- мясных и рыбных полуфабрикатов;
- молочной продукции;
- консервов.

В качестве критериев оценки алиментарной экспозиции химическими веществами применялись показатели, приведенные в релевантных базах данных и характеризующие безопасные уровни их воздействия на организм (таблица 4):

- TDI (Tolerable Daily Intake) — переносимая суточная доза;
- ADI (Acceptable Daily Intake) — приемлемая суточная доза (использовалась в случае отсутствия TDI).

Таблица 4 — Критерии оценки безопасности полилактидных МКП [16]

Наименование показателя	Формальдегид	Ацетальдегид	Метанол	Этилацетат
TDI, мг/кг м.т./сут	0,15	Не установлен	Не установлен	Не установлен
ADI, мг/кг м.т./сут	Не установлен	1,2	4,00	25,00

Результаты и их обсуждение. Для расчета экспозиции использовались данные уровней миграции химических веществ из образцов полилактида, полученные экспериментальным путем. В случае, если количества миграции изучаемых веществ в модельные среды находились ниже границы диапазона измерений используемого метода (интерпретируемые как «не обнаружено»), для расчета концентрации на уровне среднего (Me) и высокого (95P) значений использовали величину, равную пределу обнаружения (далее — ПО) методики (таблица 5).

Таблица 5 — Уровни потенциальной миграции химических веществ в модельные среды, имитирующие пищевую продукцию, из полилактидных МКП (Me и 95P)

Группа пищевой продукции	Вещества, мг/кг							
	метанол		ацетон		формальдегид		ацетальдегид	
	Me	95P	Me	95P	Me	95P	Me	95P
Плодоовощная продукция	0,1		0,05	0,195	0,02	0,06	0,05	0,07
Мясная и рыбная продукция	0,1		0,05		0,02	0,049	0,05	
Мясные и рыбные полуфабрикаты	0,1		0,05		0,02	0,049	0,05	0,19
Молочная продукция	0,1		0,05		0,02	0,049	0,05	0,17
Консервы	0,1	0,18	0,05		0,02	0,049	0,05	0,11
ПО	0,1		0,05		0,02		0,05	

По результатам проведенного анализа установлено, что для ряда групп пищевой продукции содержание метанола и ацетона в количествах на уровне Me и 95P совпадало, так как полученные значения уровней миграции указанных веществ из полилактидов в модельные среды находились ниже границы диапазона измерений используемого метода.

С целью оценки экспозиции метанолом, ацетоном, формальдегидом и ацетальдегидом были рассчитаны ТРСПп.п. для каждого из оцениваемых веществ, исходя из полученных значений потенциальной миграции на уровне Me и 95P. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Данные экспозиции отдельными приоритетными химическими веществами, ассоциированными с применением полилактидных МКП

Критерий	Вещества							
	метанол		ацетон		формальдегид		ацетальдегид	
	Me	95P	Me	95P	Me	95P	Me	95P
ТРСПп.п. плодоовощная продукция, мкг/кг м. т./сутки (% от TDI/ADI)	0,64 (0,016)		0,32 (0,036)	1,24 (0,14)	0,13 (0,09)	0,38 (0,25)	0,32 (0,03)	0,45 (0,04)
ТРСПп.п. мясная и рыбная продукция, мкг/кг м. т./сутки (% от TDI/ADI)	0,12 (0,003)		0,06 (0,007)		0,02 (0,013)	0,06 (0,04)	0,06 (0,005)	
ТРСПп.п. мясные и рыбные полуфабрикаты, мкг/кг м. т./сутки (% от TDI/ADI)	0,56 (0,014)		0,28 (0,031)		0,11 (0,073)	0,27 (0,18)	0,28 (0,023)	1,05 (0,09)
ТРСПп.п. молочная продукция, мкг/кг м. т./сутки (% от TDI/ADI)	0,39 (0,01)		0,19 (0,021)		0,08 (0,053)	0,19 (0,13)	0,19 (0,02)	0,65 (0,05)
ТРСПп.п. консервы, мкг/кг м. т./сутки (% от TDI/ADI)	0,09 (0,002)	0,16 (0,004)	0,043 (0,005)		0,02 (0,013)	0,04 (0,27)	0,04 (0,003)	0,1 (0,008)
ТРСП рациона, мкг/кг м. т./сутки (% от TDI/ADI)	1,8 (0,045)	1,87 (0,047)	0,893 (0,1)	1,813 (0,2)	0,36 (0,24)	0,94 (0,62)	0,89 (0,07)	2,31 (0,19)
TDI/ADI	4000		900		150		1200	

Согласно полученным данным, рассчитанные значения ТРСП для анализируемых химических веществ, ассоциированных с применением полилактидов, как по группам пищевой продукции, так и по рациону в целом не превысили установленные TDI/ADI. Диапазон уровней поступления метанола с рационом составил 1,8–1,87 мкг/кг массы тела в сутки, ацетона — 0,893–1,813 мкг/кг массы тела в сутки, формальдегида — 0,36–0,94 мкг/кг массы тела в сутки, ацетальдегида — 0,89–2,31 мкг/кг массы тела в сутки. Следует отметить, что как по группам пищевой продукции, так и в целом по рациону рассчитанные значения не превысили 2,5% от установленных TDI/ADI оцениваемых веществ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии превышения допустимых и переносимых суточных уровней поступления приоритетных химических веществ, ассоциированных с применением полилактидных МКП, в том числе композиционных.

Следует отметить, что, согласно результатам проведенных исследований, наибольший вклад в формирование экспозиции метанолом, ацетоном и формальдегидом вносит плодоовощная продукция. Указанное может быть обусловлено как высоким уровнем потребления данной группы пищевой продукции, так и относительно высокими значениями миграции обсуждаемых веществ в 2% лимонную кислоту, имитирующую свойства плодоовощной продукции. При этом предполагаемое содержание ацетальдегида на уроне 95P преобладало в мясных и рыбных полуфабрикатах, что обуславливалось высокими значениями миграции вещества в 0,3% молочную кислоту, используемую для имитации данной группы продукции.

Заключение. Использованный сценарий расчета экспозиции метанолом, ацетоном, формальдегидом и ацетальдегидом на уровнях средних (Me) и высоких (95P) значений их содержания в пищевой продукции с применением ретроспективных данных о потреблении пищевых продуктов взрослым населением, по данным выборочного обследования домашних хозяйств, по уровню жизни за 2019 г. не выявил значимого риска здоровью потребителей.

Наибольший вклад в формирование экспозиции метанолом, ацетоном и формальдегидом, мигрировавшими из полилактидных материалов, могут вносить контактировавшие с ними продукты переработки овощей и фруктов, соковая продукция, консервы фруктово-ягодные, безалкогольные напитки, а ацетальдегидом — мясо и рыба свежие и полуфабрикаты из них.

Требуется дальнейшее изучение возможных уровней поступления химических веществ, ассоциированных с применением полилактидных материалов в качестве упаковки, с использованием более структурированных и релевантных данных о рационе и иных сценариев формирования алиментарной экспозиции, учитывающих вариативность фактического потребления отдельных групп пищевой продукции населением.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер), в рамках которой получены результаты, изложенные в подготовленной научной статье: задания 04.06. «Разработать и научно обосновать метод гигиенической оценки упаковки и материалов, контактирующих с пищевой продукцией, включая биоразлагаемые» и задания 04.09. «Разработать и внедрить метод оценки риска здоровью, ассоциированного с миграцией химических веществ из упаковки и материалов, контактирующих с пищевой продукцией» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20201612).

Литература

1. Химическое загрязнение продуктов питания и его влияние на здоровье населения Архангельской области / А. В. Лыжина [и др.] // Экология человека. — 2012. — № 12. — С. 3–9.

2. *Федотова, О. Б.* Роль миграции в процессах взаимодействия упаковки с продуктом / О. Б. Федотова // Переработка молока. — 2016. — № 12. — С. 14–17.

3. *Kato, L. S.* Safety of plastic food packaging: the challenges about non-intentionally added substances (NIAS) discovery, identification and risk assessment / L. S. Kato, C. A. Conte-Junior // Polymers. — 2021. — Vol. 13, № 13. — Art. 2077.

4. О безопасности упаковки : ТР ТС 005/2011: принят 16.08.2011 : вступ. в силу 01.07.2012 / Евраз. экон. комис. — Минск, 2017. — 32 с.

5. Об утверждении санитарных норм и правил «Требования к миграции химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами» и гигиенического норматива «Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 30 дек. 2014 г. № 119. — Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/dlya-spetsialistov/normativnopravovaya-baza/baza-npa.php? ELEMENT_ID=23942. — Дата доступа: 06.04.2023.

6. Об утверждении гигиенических нормативов [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Республики Беларусь 25 января 2021 г. № 37. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037. — Дата доступа: 06.10.2023.

7. Determination of non-volatile components of a biodegradable food packaging material based on polyester and polylactic acid (PLA) and its migration to food simulants / M. Aznar [et al.] // Journal of Chromatography A. — 2019. — Vol. 1583. — P. 1–8.

8. *Jem, K. J.* The development and challenges of poly (lactic acid) and poly (glycolic acid) / K. J. Jem, B. Tan // Advanced Industrial and Engineering Polymer Research. — 2020. — Vol. 3, № 2. — P. 60–70.

9. *Stefaniak, K.* Green Copolymers Based on Poly (Lactic Acid) — Short Review / K. Stefaniak, A. Masek // Materials. — 2021. — Vol. 14, № 18. — P. 5254.

10. *Осипова, Т. С.* Идентификация и характеристика опасностей, ассоциированных с миграцией химических веществ из материалов, контактирующих с пищевой продукцией, на основе полилактида / Т. С. Осипова, Е. В. Федоренко, Е. В. Дроздова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2021. — Вып. 31. — С. 101–113.

11. *Осипова, Т. С.* Оценка экспозиции приоритетными химическими веществами, ассоциированными с применением материалов на основе полилактидов, контактирующих с пищевой продукцией / Т. С. Осипова [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2022. — Вып. 32. — С. 99–107.

12. Инструкция 2.3.3.10-15-64-2005. Санитарно-химические исследования изделий, изготовленных из полимерных и других синтетических материалов, контактирующих с пищевыми продуктами : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 21.11.2005 № 184. — Минск, 2005. — 98 с.

13. Упаковка. Определение концентрации формальдегида в воде и модельных средах: ГОСТ 33446-2015. — Введ. РБ 27.08.2015. — Минск : Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 2015. — 11 с.

14. Упаковка. Газохроматографическое определение содержания гексана, гептана, ацетальдегида, ацетона, метилацетата, этилацетата, метанола, изопропанола, акрилонитрила, н-пропанола, бутилацетата, изобутанола, н-бутанола, бензола, толуола, этилбензола, м-, о- и п-ксилолов, изопропилбензола, стирола, альфа-метилстирола в водных вытяжках: ГОСТ 34174-2017. — Введ. РБ 07.07.2017. — Минск : Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации, 2017. — 15 с.

15. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP) et al. Assessment of the impact of the IARC Monograph Vol. 121 on the safety of the substance styrene (FCM No 193) for its use in plastic food contact materials // EFSA Journal. — 2020. — Vol. 18, № 10. — P. e06247.

16. Chemical hazards database (OpenFoodTox) [Electronic resource] // EFSA. — Mode of access: https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/chemical-hazards-database-openfoodtox. — Date of access: 20.09.2022.

Osipava T. S., Fedorenko E. V., Chebotkova D. V., Lebedinskaya K. S.

ASSESSMENT OF ALIMENTARY EXPOSURE TO SELECTED ORGANIC COMPOUNDS ASSOCIATED WITH POLYLACTIDE FOOD CONTACT MATERIALS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Exposure to methanol, acetone, formaldehyde and acetaldehyde at the levels of medium (Me) and high (95P) values of their content in food was assessed using retrospective data on food consumption by the adult population according to a sample survey of households by standard of living for 2019. As a result, it was found that the calculated values of daily intake with diet did not exceed the established permissible values, and were less than 1.87 % for methanol, less than 1.81 % for acetone, less than 0.94 % and 2.31 % for formaldehyde and acetaldehyde, respectively. The data obtained indicate the absence of potential adverse effects of polylactides used as food contact materials on consumer health. It has been established that the greatest contribution to the formation of exposure to methanol, acetone and formaldehyde can be made by processed fruit and vegetable products, juice products, canned fruit and berry products, soft drinks, and acetaldehyde — by fresh meat and fish, semi-finished products.

Keywords: food contact materials, exposure, polylactides, migration of chemicals, risk assessment.

References.

1. *Lyzhina A. V., Buzinov R. V., Unguryanu T. N., Gudkov A. B.* Chemical contamination of food and its impact on population health in Arkhangelsk Region. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology].* 2012; 12: 3–9. (in Russian)

2. *Fedotova O. B.* The role of migration in the processes of interaction between packaging with the product *Pererabotka moloka [Milk processing].* 2016; 12: 14–7. (in Russian)

3. *Kato L.S., Conte-Junior C. A.* Safety of plastic food packaging: the challenges about non-intentionally added substances (NIAS) discovery, identification and risk assessment. *Polymers.* 2021; 13(13): 2077.

4. Eurasian Economic Commission (EEC). Safety of packaging: TR TC 005/2011: adopted 16 August 2011: entered into force 01 July 2012. Minsk; 2017. (in Russian)

5. Sanitary Norms and Rules: Requirements for migration of chemical substances emitted from food contact materials. Hygienic standard: Maximum allowable amounts of chemical substances emitted from food contact materials. Available at: http://minzdrav.gov.by/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php? ELEMENT_ID=23942 (accessed 25 August 2022). (in Russian)

6. Hygienic standard: approved by the Decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus «On the approval of hygiene standards» dated January 25, 2021 No 37. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1 (accessed 6 October 2023). (in Russian)

7. *Aznar M., Ubeda S., Dreolin N.* et al. Determination of non-volatile components of a biodegradable food packaging material based on polyester and polylactic acid (PLA) and its migration to food simulants. *Journal of Chromatography A.* 2019; 1583: 1–8.

8. *Jem K.J., Tan B.* The development and challenges of poly (lactic acid) and poly (glycolic acid). *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*. 2020; 3(2): 60–70.

9. *Stefaniak K., Masek A.* Green Copolymers Based on Poly (Lactic Acid): Short Review. *Materials*. 2021; 14(18): 5254.

10. *Osipava T.S., Fedorenko E. V., Drazdova E. V.* Identification and characterization of hazards associated with the migration of chemicals from polylactide-based food contact materials. In: Sychik S. I., chief ed.

Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 31. Minsk; 2021: 101–13. (in Russian)

11. *Osipava T.S., Fedorenko E.V., Bondaruk A.M.* et al. Assessment of exposure to priority chemicals associated with the use of food contact materials based on polylactides. In: Sychik S.I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]:* Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 32. Minsk; 2022: 99–107. (in Russian)

12. Instruction 2.3.3.10-15-64-2005. Sanitary-chemical researches of polymer and other synthetic materials contacting with food. Minsk, 2005. (in Russian)

13. State Standard 33446–2015. Packaging. Determination of formaldehyde concentration in water and model media. Minsk: Eurasian Council for Standardization, Metrology and Certification; 2015. (in Russian)

14. State Standard 34174-2017. Packing. Gas chromatographic determination of hexane, heptane, acetaldehyde, acetone, methylacetate, ethylacetate, methanol, isopropanol, acrylonitrile, n-propanol, butylacetate, isobutanol, n-butanol, benzene, toluene, ethylbenzene, m-, o-and p-xylene, isopropylbenzene, styrene, α-methylstyrene content in water extracts. Minsk: Eurasian Council for Standardization, Metrology and Certification; 2017. (in Russian)

15. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP), Silano V., Barat J. M. et al. Review and priority setting for substances that are listed without a specific migration limit in Table 1 of Annex 1 of Regulation 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food. *EFSA Journal*. 2020; 18(6): e06124.

16. EFSA. Chemical hazards database (OpenFoodTox). Available at: https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/chemical-hazards-database-openfoodtox (accessed 20 September 2022).

e-mail для переписки: *osits80@gmail.com*

Поступила 13.11.2023

УДК [613.2:641.1]+591.133.1

Федоренко Е. В., Цыганков В. Г., Цемборевич Н. В., Бондарук А. М.

МЕТОДОЛОГИЯ РАНЖИРОВАНИЯ (ПРОФИЛИРОВАНИЯ) ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ – ПРАКТИЧЕСКАЯ АППЛИКАЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

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

Аннотация. С помощью предложенной авторами методологии ранжирования (профилирования) пищевых продуктов были установлены профили отдельных видов пищевых продуктов в соответствии с их пищевой ценностью, ингредиентным составом и потенциальным воздействием на здоровье. Показано, что представленная методология позволяет оценивать предпочтительность включения пищевых продуктов в рационы здорового питания школьников в условиях учебных заведений и применима для «программирования» ингредиентного состава пищевых продуктов и его модификации.

Ключевые слова: неинфекционные заболевания, гигиеническое ранжирование (профилирование) пищевых продуктов, здоровое питание.

Введение. Здоровый образ жизни является непременным условием гармоничного развития организма, поддержания его высокого умственного и физического состояния, творческой работоспособности, рождения здорового потомства, эффективности защиты организма человека от неблагоприятных условий труда и факторов среды обитания, а также здорового долголетия. Одним из основополагающих, базисных принципов здорового образа жизни является рациональное, сбалансированное питание, которое принято называть «здоровым».

Рациональное и сбалансированное питание в детском и подростковом возрасте является одним из важнейших факторов, способствующих физическому и психическому развитию детей, предотвращению алиментарно-обусловленных заболеваний.

Во всем мире на долю неинфекционных заболеваний (далее — НИЗ) приходится 74 процента от общего числа смертей, и они являются основной причиной преждевременной смертности. Важнейшим фактором риска распространения НИЗ в Европейском регионе является нерациональное,

несбалансированное питание. Значительная доля населения не придерживается правильного рациона питания и вместо этого потребляет обработанные пищевые продукты, богатые жирами, углеводами и натрием. Согласно Европейскому плану действий ВОЗ в области продовольствия и питания, потребление пищевых продуктов с высоким содержанием энергии, простых сахаров и/или низким содержанием микроэлементов должно быть ограничено, что является основой для достижения целевых показателей в области питания для подавляющего большинства населения.

Исследования показали, что нездоровое питание и недостаток физической активности являются основными причинами распространенности среди населения сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа, артериальной гипертензии, опухолей толстого кишечника и т. д. [1, 2].

В Европейском регионе на НИЗ приходится наибольшая доля общего бремени болезней, в том числе они являются причиной примерно 9 из каждых 10 смертей [3]. Одним из ключевых предотвратимых факторов риска НИЗ являются высококалорийные диеты с высоким содержанием жиров, сахара и соли и низким содержанием клетчатки, что усугубляет связанное с ними высокое бремя для здоровья и экономики [4].

Члены ВОЗ в Европейском регионе приняли Венскую декларацию о питании и неинфекционных заболеваниях, в которой декларируется высокое бремя заболеваний, вызванных нерациональным, несбалансированным питанием, а также указывается на связанное с этим увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди детей. Декларация предлагала разработать и внедрить общие политические подходы к питанию населения, в том числе профилирование питательных веществ в пищевых продуктах. Создание общей региональной модели профиля питательных веществ для Европейского региона также вошло в качестве ключевого в ряд мероприятий Европейского плана действий ВОЗ по продовольствию и питанию [5].

ВОЗ дает следующее определение профилированию: «Это наука о классификации или ранжировании пищевых продуктов в соответствии с их питательным составом по причинам, связанным с профилактикой заболеваний и укреплением здоровья».

Профилирование пищевых продуктов на основе их пищевой ценности и ингредиентного состава необходимо для ограничения рекламы и продажи пищевых продуктов с высоким содержанием сахара, насыщенных жиров и соли, в первую очередь направленной на детей [6], поскольку оно позволяет выявлять таковые из них, которые должны являться частью здорового рациона, и те, использование которых в рационах питания должно быть сокращено до разумных пределов.

Профилирование позволяет классифицировать продукты, а не рационы, и может использоваться в качестве элемента алиментарной профилактики НИЗ.

Европейское региональное бюро ВОЗ официально представило модель профиля питательных веществ для использования государствами-членами, которая была усовершенствована во 2-м издании в 2023 г. [7, 8].

Указанная модель наряду с рядом подходов профилирования других стран Европы, в частности Великобритании [9], была использована для разработки национальной методологии гигиенического ранжирования (профилирования) пищевых продуктов на основе анализа их пищевой ценности, ингредиентного состава и потенциального влияния на здоровье, учитывающей особенности питания в Республике Беларусь, употребляемые пищевые продукты и нормативные требования к ним.

Методология ранжирования пищевых продуктов была официально закреплена в Инструкции по применению № 032-1221 «Принципы гигиенического ранжирования пищевых продуктов на основе их состава и потенциального влияния на здоровье» (утв. заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 11.05.2022) (далее — Инструкция) [10].

Цель работы — гигиеническое ранжирование (профилирование) отдельных пищевых продуктов массового потребления для оценки предпочтительности их включения в рационы здорового питания школьников в условиях учебных заведений.

Материалы и методы. Для проведения ранжирования были использованы данные об ингредиентном составе, пищевой и энергетической ценности 7 пищевых продуктов массового потребления. Шесть продуктов относились к группе хлебобулочных изделий, и один продукт на зерновой основе был изготовлен с использованием экструзионной технологии. В состав продуктов 1–5, 7 входили: мука пшеничная высшего сорта, масло растительное, сахар белый (в некоторых изделиях),

соль пищевая йодированная и иные ингредиенты. Рецептура экструзионного продукта 6 включала: муку кукурузную; сахар белый; масло растительное; соль пищевую йодированную; сухие морские минерализованные водоросли.

Ранжирование пищевых продуктов проводилось в соответствии с Инструкцией [10] и с использованием:

• порогового метода гигиенического ранжирования (далее — ГР) пищевых продуктов на основе их состава и пищевой ценности, в большей степени предназначенного для оценки возможности продвижения (рекламы) пищевой продукции, направленного на детей, на основе критериев ВОЗ [7];

• метода гигиенического ранжирования пищевых продуктов на основе балльной оценки их состава (метод нутриентного скора) (далее — НС), учитывающего более дифференцированные подходы к оценке состава пищевого продукта.

Пороговый метод ранжирования предназначен в первую очередь для общей оценки возможности продвижения (рекламы) пищевой продукции, направленного на детей, и гармонизирован с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [7].

В соответствии с методом НС [10] определены целевые нутриенты и/или ингредиенты (алиментарные факторы риска), включающие:

• при избыточном и/или несбалансированном поступлении с рационом (дисквалифицирующие факторы) — соль, сахара, в том числе добавленные, жиры, в том числе насыщенные и промышленные трансизомеры жирных кислот;

• при недостаточном поступлении с рационом (квалифицирующие факторы) — овощи, фрукты, орехи и пищевые волокна.

Метод НС включает полуколичественную балльную оценку дисквалифицирующих и квалифицирующих факторов в 100 граммах продукта, которые определены Инструкцией [10].

Расчет методом ГР на основе нутриентного скора (балльной оценки) проводится в отношении 100 г пищевого продукта, подходы по расчету сухих или концентрированных пищевых продуктов приведены в приложении 5 к настоящей Инструкции.

Расчет нутриентного скора (НС) включает следующие этапы:

— расчет для дисквалифицирующих факторов ($НС_А$) проводится по формуле (1):

$$НС_А = С_э + С_{нж} + С_с + С_{Na}, \quad (1)$$

где $С_э$ — баллы для соответствующего уровня энергии;

$С_{нж}$ — баллы для соответствующего уровня содержания насыщенных жиров;

$С_с$ — баллы для соответствующего уровня содержания сахаров;

$С_{Na}$ — баллы для соответствующего уровня содержания натрия.

Баллы для соответствующих уровней энергии и нутриентов приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Баллы для дисквалифицирующих алиментарных факторов (уровни энергии, насыщенных жиров, общих сахаров и натрия)

Баллы	Энергия (ккал/кДж), $С_э$	Насыщенные жиры (г), $С_{нж}$	Общие сахара (г), $С_с$	Натрий (мг), $С_{Na}$
0	⩽ 80/335	⩽ 1	⩽ 4,5	⩽ 90
1	> 80/335	> 1	> 4,5	> 90
2	> 160/670	> 2	> 9	> 180
3	> 240/1005	> 3	> 13,5	> 270
4	> 320/1340	> 4	> 18	> 360
5	> 400/1675	> 5	> 22.5	> 450
6	> 480/2010	> 6	> 27	> 540
7	> 560/2345	> 7	> 31	> 630
8	> 640/2680	> 8	> 36	> 720
9	> 720/3015	> 9	> 40	> 810
10	> 800/3350	> 10	> 45	> 900

Расчет для квалифицирующих алиментарных факторов ($НС_Б$) проводится по формуле (2):

$$НС_Б = С_{ФО} + С_{Кл} + С_Б, \quad (2)$$

где $С_{ФО}$ — баллы для соответствующего содержания овощей, фруктов или орехов;
$С_{Кл}$ — баллы для соответствующего уровня сложных углеводов или пищевых волокон;
$С_Б$ — баллы для соответствующего уровня содержания белков.

Баллы для соответствующих уровней овощей, фруктов и орехов, а также сложных углеводов или пищевых волокон и белка приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Баллы для квалифицирующих алиментарных факторов (уровней овощей, фруктов и орехов, а также клетчатки, пищевых волокон и белка)

Баллы	Фрукты, овощи и орехи[1] (%), $С_{ФО}$	Сложные углеводы[2] (г), $С_{Кл}$	Общее количество пищевых волокон (г)[3], $С_{Кл}$	Белок (г), $С_Б$
0	< 40	< 0,7	< 0,9	< 1,6
1	> 40	> 0,7	> 0,9	> 1,6
2	> 60	> 1,4	> 1,9	> 3,2
3	–	> 2,1	> 2,8	> 4,8
4	–	> 2,8	> 3,7	> 6,4
5	> 80	> 3,5	> 4,7	> 8,0

[1] исключая картофель и иные крахмалсодержащие овощи (например, батат);
[2] некрахмальные полисахариды (NSP (Non starch polysaccharides), включают целлюлозу, пектины, глюканы, камеди, инулин и хитин, за исключением лигнина;
[3] неперевариваемые углеводы — некрахмальные полисахариды + лигнин (https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2010.1462, https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/dietary-fibre_en).

Расчет нутриентного скора (НС) пищевого продукта проводится по следующей схеме:
— если $НС_А < 11$ или $НС_А \geqslant 11$ и $С_{ФО} = 5$, то расчет НС проводится по следующей формуле (3):

$$НС = НС_А - НС_Б, \quad (3)$$

где $НС_А$ — НС, рассчитанный для дисквалифицирующих факторов в соответствии с таблицей 1;
$НС_Б$ — НС, рассчитанный для квалифицирующих факторов в соответствии с таблицей 2;

— если $НС_А \geqslant 11$ и $С_{ФО} < 5$, то расчет НС проводится по следующей формуле (4):

$$НС = НС_А - (С_{ФО} + С_{Кл}). \quad (4)$$

В соответствии с [10] пищевой продукт считался более предпочтительным для включения в здоровые рационы и более предпочтительным для реализации через буфеты, кафе и кафетерии учреждений образования, если $НС_А$ для продуктов < 4, для напитков < 1.

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ моделей профилирования пищевых продуктов, предложенных в [7] и [8] (таблица 3).

Таблица 3 — Пороговые значения приоритетных ингредиентов и пищевых веществ, являющихся ведущими алиментарными факторами риска в развитии НИЗ в соответствии с [7] и [8]

Категория продуктов	Ингредиент, нутриент	Модель 2015 г. [7]	Модель 2023 г. [8]
		г / 100 г, не более	
Шоколад и кондитерские изделия из сахара, энергетические батончики, сладкие топинги и десерты	Общий жир	– *	3
	Добавленные сахара	– *	Не допускаются
	Не содержащие сахар подсластители	–*	Не допускаются
Пикантные закуски	Добавленные сахара	Не допускаются	Не допускаются
	Не содержащие сахар подсластители	Нет ограничения	Не допускаются
	Соль (натрий)	0,1 (0,04)	0,25 (0,1)

Окончание таблицы 3

Категория продуктов	Ингредиент, нутриент	Модель 2015 г. [7]	Модель 2023 г. [8]
		г / 100 г, не более	
Торты, сладкое печенье и пирожные; другие сладкие хлебобулочные изделия и сухие смеси для их приготовления	Общий жир	– *	3
	Добавленные сахара	– *	Не допускаются
	Не содержащие сахар подсластители	– *	Не допускаются
	Соль (натрий)		0,1
Молочные напитки	Общий жир	2,5	3,0
	Добавленные сахара	Не допускаются	Не допускаются
	Не содержащие сахар подсластители	Не допускаются	Не допускаются
	Соль (натрий)	Нет ограничения	Нет ограничения
Другие напитки**	Добавленные сахара	Не допускаются	Не допускаются
	Не содержащие сахар подсластители	Не допускаются	Не допускаются
Сухие завтраки	Общий жир	10	17
	Общий сахар	15	12,5
	Соль (натрий)	1,6 (0,64)	1,25 (0,5)
Йогурты, кислое молоко, сливки (сметана) и другие подобные продукты	Общий жир	2,5	3,0
	Насыщенные жиры	2,0	1,0
	Общий сахар	10	12,5
	Соль (натрий)	0,2 (0,08)	0,25 (0,1)
Сыр	Общий жир	20	17
	Соль (натрий)	1,3 (0,52)	1,25 (0,5)
Готовые продукты и полуфабрикаты для быстрого приготовления и пищевые смеси	Общий жир	10	17
	Насыщенные жиры	4	6
	Общий сахар	10	12,5
	Соль (натрий)	1 (0,4)	1,25 (0,5)
	Энергетическая ценность	225	225
Сливочное масло и другие жиры и масла	Насыщенные жиры	20	21
	Соль (натрий)	1,3 (0,52)	1,25 (0,5)
Хлеб, хлебопродукты и хрустящие хлебцы	Общий жир	10	17
	Общий сахар	10	12,5
	Соль (натрий)	1,2 (0,48)	1,25 (0,5)
Свежеприготовленные или сухие макаронные изделия, рис и злаковые	Общий жир	10	17
	Общий сахар	10	12,5
	Соль (натрий)	1,2 (0,48)	1,25 (0,5)
Свежие и замороженные мясо, птица, рыба и т. п.	Общий жир	–	Общий жир — 17
Обработанные мясо, птица, рыба и т. п.	Общий жир	20	17
	Соль (натрий)	1,7 (0,68)	1,25 (0,5)
Обработанные фрукты, овощи и бобовые	Общий жир	5	3
	Общий сахар	10	12,5
	Добавленные сахара	Не допускаются	Не допускаются
	Соль (натрий)	1,0 (0,4)	1,25 (0,5)
Соусы, соусы для обмакивания и заправки	Общий жир	10	17
	Добавленные сахара	Не допускаются	Не допускаются
	Соль (натрий)	1,0 (0,4)	1,25 (0,5)
	Не содержащие сахар подсластители	–	Не допускаются

* продвижение (реклама), направленное на детей, недопустимо;
** в модели 2023 г. — дополнительно безалкогольные напитки, вода в бутылках и другие напитки.

Сравнительный анализ моделей профилирования ВОЗ, принятых в 2015 и 2023 гг., показал, что второй редакцией не предусмотрены запреты на продвижение шоколада и кондитерских изделий из сахара, энергетических батончиков, тортов и схожих изделий, а также соков и мороженого, направленное на детей. При этом для указанных категорий установлены пороговые значения целевых нутриентов и ингредиентов — общего жира, добавленного сахара и подсластителей. Увеличены значения по допустимому уровню общих жиров в молоке и молочных продуктах, зерновых завтраках, многокомпонентных блюдах, хлебе и иных продуктах переработки зерновых, соусах. По всем категориям продуктов снижен порог содержания общих сахаров. В отношении соли (натрия) наблюдается разнонаправленная тенденция. В отношении мяса, которое в 2015 г. не имело ограничений в части рекламы, направленной на детей, во второй редакции документа был установлен порог для содержания общего жира. В целом обновленная модель профилирования содержит более дифференцированную категоризацию и охватывает больший спектр продукции.

Гигиеническое ранжирование пищевых продуктов 1–7 с использованием порогового метода показало, что ни один из них не может быть отнесен к предпочтительным для включения в рационы здорового питания школьников в условиях учебных заведений.

Для уточнения и объективизации предпочтительности включения в рационы школьников вышеперечисленных пищевых продуктов был использован метод балльной оценки НС, позволяющий проводить более тонкую дифференцировку пищевых продуктов по пищевой ценности и ингредиентному составу и соответственно объективизировать их предпочтительность для включения в рационы здорового питания школьников в условиях учебных заведений.

Результаты профилирования с использованием метода НС приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты гигиенической оценки ингредиентного состава и пищевой ценности с использованием метода НС исследуемой продукции 1–7

№ продукции	Наименование продукции	Дисквалифицирующие факторы			Квалифицирующие факторы			НС
		в 100 г продукции	баллы	$НС_А$	в 100 г продукции	баллы	$НС_Б$	
1	Печенье	Энергетическая ценность — 455 ккал	$С_Э = 5$	20	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	4	16
		Насыщенный жир — 9,18 г	$С_{НЖ} = 9$		Белок — 7,4 г	$С_Б = 4$		
		Моно- и дисахариды — 23,7 г	$С_С = 5$		Пищевые волокна — 0 г	$С_{Кл} = 0$		
		Na — 0,48 г	$С_{Na} = 1$					
2	Булочка 1	Энергетическая ценность — 268 ккал	$С_Э = 3$	3	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	5	–2
		Насыщенный жир — 0,17 г	$С_{НЖ} = 0$		Белок — 8,8 г	$С_Б = 5$		
		Моно- и дисахариды — 1,5 г	$С_С = 0$		Пищевые волокна — 0,14 г	$С_{Кл} = 0$		
		Na — 0,42 г	$С_{Na} = 0$					
3	Булочка 2	Энергетическая ценность — 269 ккал	$С_Э = 3$	3	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	5	–2
		Насыщенный жир — 0,27 г	$С_{НЖ} = 0$		Белок — 9,4 г	$С_Б = 5$		
		Моно- и дисахариды — 1,4 г	$С_С = 0$		Пищевые волокна — 0,15 г	$С_{Кл} = 0$		
		Na — 0,46 г	$С_{Na} = 0$					
4	Булочка 3	Энергетическая ценность — 269 ккал	$С_Э = 3$	3	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	5	–2
		Насыщенный жир — 0,27 г	$С_{НЖ} = 0$		Белок — 9,3 г	$С_Б = 5$		
		Моно- и дисахариды — 1,4 г	$С_С = 0$		Пищевые волокна — 0,15 г	$С_{Кл} = 0$		
		Na — 0,46 г	$С_{Na} = 0$					

Окончание таблицы 4

№ продукции	Наименование продукции	Дисквалифицирующие факторы			Квалифицирующие факторы			НС
		в 100 г продукции	баллы	$НС_А$	в 100 г продукции	баллы	$НС_Б$	
5	Булочка 4	Энергетическая ценность — 273 ккал	$С_э = 3$	3	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	5	–2
		Насыщенный жир — 0,27 г	$С_{нж} = 0$		Белок — 9,8 г	$С_Б = 5$		
		Моно- и дисахариды — 1,4 г	$С_с = 0$		Пищевые волокна — 0,14 г	$С_{Кл} = 0$		
		Na — 0,47 г	$С_{Na} = 0$					
6	Кукурузные палочки сладкие	Энергетическая ценность — 410 ккал	$С_э = 5$	10	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	5	5
					Белок — 5,5 г	$С_Б = 3$		
		Насыщенный жир –1,4 г	$С_{нж} = 1$		Пищевые волокна — 1,9 г	$С_{Кл} = 2$		
		Моно- и дисахариды — 20,8 г	$С_с = 4$					
		Na — 0,128 г	$С_{Na} = 0$					
7	Лаваш	Энергетическая ценность — 322 ккал	$С_э = 4$	9	Фрукты, овощи, орехи — 0 г	$С_{ФО} = 0$	5	4
					Белок — 9,9 г	$С_Б = 5$		
		Насыщенный жир — 0,07 г	$С_{нж} = 0$		Пищевые волокна — 0 г	$С_{Кл} = 0$		
		Моно- и дисахариды — 1,5 г	$С_с = 0$					
		Na — 0,46 г	$С_{Na} = 5$					

Образцы продукции 1 (печенье), 6 (кукурузные палочки сладкие) и 7 (лаваш) по результатам ранжирования методом НС не были отнесены к более предпочтительным для здорового питания, так как рассчитанный НС составил 16, 5 и 4 соответственно.

Рассчитанный для образцов продукции 2–5 НС был менее 4, что дало возможность рекомендовать их для реализации через буфеты, кафе и кафетерии учреждений образования как более предпочтительные.

Таблица 5 — Результаты гигиенической оценки ингредиентного состава и пищевой ценности с использованием метода НС после модификации рецептуры

№ продукции	Наименование продукции	Дисквалифицирующие факторы			Квалифицирующие факторы			НС
		в 100 г продукции	баллы	$НС_А$	в 100 г продукции	баллы	$НС_Б$	
6	Кукурузные палочки сладкие	Энергетическая ценность — 410 ккал	$С_э = 5$	8	Фрукты, овощи, орехи — 0 %	$С_{ФО} = 0$	8	0
		Насыщенный жир –1,4 г	$С_{нж} = 1$		Белок — 6,7 г	$С_Б = 4$		
		Моно- и дисахариды — 11,9 г	$С_с = 2$		Пищевые волокна — 4,0 г	$С_{Кл} = 4$		
		Соль — 0,32 (Na – 0,128) г	$С_{па} = 0$					
7	Лаваш	Энергетическая ценность — 322 ккал	$С_э = 4$	9	Фрукты, овощи, орехи — 0 г	$С_{ФО} = 0$	7	2
		Насыщенный жир — 0,07 г	$С_{нж} = 0$		Белок — 10,0 г	$С_Б = 5$		
		Моно- и дисахариды — 0,19 г	$С_с = 0$		Пищевые волокна — 3,4 г	$С_{Кл} = 2$		
		Соль — 1,17 (Na – 0,46) г	$С_{па} = 5$					

В дальнейшем в соответствии с учетом полученных значений НС производителями были модифицированы рецептуры образцов продукции 6 и 7 (кукурузные палочки и лаваш) и проведено их повторное ранжирование методом НС. Результаты приведены в таблице 5.

Таким образом, после модификации ингредиентного состава НС образца продукции 6 стал равен 0, а образца продукции 7 — 2, что позволило отнести данные пищевые продукты к более предпочтительным для реализации через буфеты, кафе и кафетерии учреждений образования.

Заключение. Проведенное исследование показало, что методология гигиенического ранжирования пищевых продуктов является эффективным инструментом, позволяющим объективно оценивать предпочтительность тех или иных пищевых продуктов для здоровых рационов и для включения их в ассортимент, предлагаемый для питания детей в учебных заведениях на основе уровня целевых ингредиентов и нутриентов. Показана ее применимость для «программирования» ингредиентного состава пищевых продуктов и его модификации.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер), в рамках которой получены результаты, изложенные в подготовленной научной статье: задание 06.01. «Обосновать принципы гигиенического ранжирования пищевых продуктов на основе их состава и потенциального влияния на здоровье» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20191605).

Литература

1. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries / T. A. Gaziano [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 72–115.

2. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. — Geneva : World Economic Forum, 2011. — 40 p.

3. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / T. Vos [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 396, № 10258. — P. 1204–1222.

4. Transforming the food system to fight non-communicable diseases / F. Branca [et al.] // BMJ. — 2019. — Vol. 364. — P. l296.

5. European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020. — Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2015. — 31 p.

6. Set of recommendations on the marketing of foods and non-alcoholic beverages to children. — Geneva : World Health Organization, 2010. — 14 p.

7. WHO Regional Office for Europe nutrient profile model. — Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2015. — 10 p.

8. WHO Regional Office for Europe nutrient profile model. Second edition. — Moscow : WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, 2023. — 30 p.

9. Nutrient Profiling Technical Guidance [Electronic resource] / FSA. — Mode of access: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7cdac7e5274a2c9a484867/dh_123492.pdf. — Date of access: 30.10.2023.

10. Принципы гигиенического ранжирования пищевых продуктов на основе их состава и потенциального влияния на здоровье: инструкция по применению: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 11.05.2022, рег. № 032-1221. — Минск, 2021. — 21 с.

Fedorenko E. V., Tsygankov V. G., Tsemborevich N. V., Bondaruk A. M.

METHODOLOGY OF FOOD PRODUCT PROFILING — PRACTICAL APPLICATION IN BELARUS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Using the methodology of food ranking (profiling) proposed by the authors, profiles of certain types of food were established according to their nutritional value, composition of ingredients and potential health effects. It is shown that the presented methodology allows to assess the preference of food products for inclusion in the healthy diet of schoolchildren in the educational institutions. It is also applicable for «programming» the composition of ingredients of food products and their modification.

Keywords: noncommunicable diseases, hygienic food ranking, food profiles, healthy diet.

References.

1. *Gaziano T.A., Bitton A., Anand S.* et al. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol*. 2010; 35(2): 72–115.

2. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva : World Economic Forum; 2011. 40 p.

3. *Vos T., Lim S.S., Abbafati C.* et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–22.

4. *Branca F., Lartey A., Oenema S.* et al. Transforming the food system to fight non-communicable diseases. *BMJ*. 2019; 364: l296.

5. European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe; 2015. 31 p.

6. WHO. Set of recommendations on the marketing of foods and non-alcoholic beverages to children. Geneva; 2010. 14 p.

7. WHO Regional Office for Europe nutrient profile model. Copenhagen : WHO Regional Office for Europe; 2015. 10 p.

8. WHO Regional Office for Europe nutrient profile model. Second edition. Moscow : WHO European Office for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases; 2023. 30 p.

9. FSA. Nutrient Profiling Technical Guidance. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7cdac7e5274a2c9a484867/dh_123492.pdf. (accessed 30 October 2023).

10. Principles of hygienic ranking of food products based on their composition and potential impact on health: instructions for use: approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus on May11 2022, reg. No 032-1221. Minsk; 2021. 21 p. (in Russian).

e-mail для переписки: *afedorenko71@mail.ru*

Поступила 21.11.2023

Раздел 5

МЕДИЦИНА ТРУДА

УДК 613.6.02+613.65

Безрукова Г. А., Новикова Т. А., Мигачева А. Г.

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО СЕКТОРА ЭКОНОМИКИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТЯЖЕСТЬЮ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА

Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Саратов, Россия

Аннотация. В статье приведены данные комплексного анализа современных тенденций распространенности, динамики и нозологии профессиональной заболеваемости, ассоциированной с тяжестью трудового процесса, выявленной у работников промышленного сектора Саратовской области в период с 2009 по 2019 г. Установлено, что профессиональная патология, обусловленная воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов и систем, была представлена болезнями костно-мышечной системы (радикулопатии, плечелопаточный периартроз), занимавшими третье ранговое место в нозологической структуре накопленной профессиональной заболеваемости. Наибольшее количество работников с данной патологией было выявлено среди занятых забором, очисткой и распределением воды, строительством, нефтегазодобычей и грузовыми перевозками. Наряду с тяжестью трудового процесса профзаболевания костно-мышечной системы в 54,8 % случаев этиологически были ассоциированы с общей вибрацией; в 14,3 % — с локальной вибрацией; в 23,8 % — развивались в условиях комплексного воздействия физических перегрузок, производственного шума и неблагоприятного микроклимата.

Ключевые слова: работники промышленного сектора, тяжесть труда, профессиональные заболевания, нозологическая структура.

Введение. Несмотря на глубокую модернизацию существующих рабочих мест и внедрение новых технологий, в том числе робототехники, тяжесть трудового процесса и обусловленные ей болезни костно-мышечной системы (далее — БКМС) рассматриваются Всемирной организацией здравоохранения и Международной организацией труда (далее — МОТ) как глобальная проблема, являющаяся ведущей причиной потери лет жизни с поправкой на инвалидность и снижения качества жизни, которой подвержена треть мирового населения [1]. По оценкам МОТ, основными эргономическими факторами профессионального риска развития БКМС являются подъем и перемещение грузов вручную, вынужденная статичная рабочая поза, повторяемость рабочих движений, наклоны корпуса, приседания, работа в положении стоя на коленях, действующие на организм работника по отдельности или комплексно [2]. Кроме того, как свидетельствуют результаты последних эпидемиологических исследований, дополнительный этиологический вклад в бремя БКМС вносят профессиональные и/или бытовые психосоциальные риски — профессиональное истощение, образ жизни (низкая физическая активность во внерабочее время, курение, нарушения пищевого поведения с исходом в ожирение), а также негативные экологические воздействия окружающей среды [3].

Статистические данные по распространенности БКМС среди работающего населения разных стран вариабельны и определяются уровнем технологического состояния превалирующих отраслей производства, структурой профессиональной занятости и степенью старения рабочей силы. Также от вида занятости зависит и локализация связанных с работой нарушений опорно-двигательного аппарата [4]. В странах Африки и Азии у работников ряда производств аграрного сектора и обрабатывающей промышленности общая распространенность симптомов БКМС достигала в 2019 г. 90 % [1]. В Великобритании распространенность БКМС в 2020–2021 гг. составляла 28 % всех

заболеваний, связанных с работой нарушений здоровья, включая травмы [5]. Согласно информации Европейского агентства по безопасности и гигиене труда (EU-OSHA), более половины работающего населения европейских стран в настоящее время подвержены заболеваниям опорно-двигательного аппарата, большая часть из которых представлена БКМС спины (45 %), шеи или верхних конечностей (39 %), а также тазобедренного сустава и нижних конечностей (16 %) [6]. Эти данные совпадают с результатами исследований ВОЗ в рамках проекта «Глобальное бремя болезней» (GBD), показавших, что в 134 из 204 подвергавшихся анализу стран наиболее распространенной нозологией БКМС, диагностируемой у работников в 2019 г., являлась дорсалгия [7]. В отраслевом аспекте связанные с работой хронические заболевания опорно-двигательного аппарата в настоящее время преимущественно регистрировались у занятых в сельском хозяйстве, обрабатывающих производствах, здравоохранении, грузовых перевозках, сфере социальных услуг, а также у офисных работников [4].

По данным Роспотребнадзора, в структуре профессиональной патологии, зарегистрированной в Российской Федерации в 2019 г., профессиональная патология, обусловленная воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов и систем, занимала второе ранговое место (22,7 %) [8]. При этом нозологическая структура профессиональной заболеваемости (далее — ПЗ), ассоциированной с тяжестью труда, в основном была представлена дорсалгиями поясничнокрестцового и шейного уровней (58,70 %), моно- и полинейропатиями (20,31 %), периартрозами и деформирующими остеоартрозами (10,20 %). Следует отметить, что в настоящее время существует относительно ограниченное количество научных публикаций, посвященных вопросам сравнительной оценки распространенности среди работников разных отраслей промышленности и сельского хозяйства профессиональных БКМС. Кроме того, несмотря на значимость для разработки региональных программ по укреплению здоровья на рабочем месте, реализуемых в рамках федерального проекта «Укрепление общественного здоровья», актуализированной информации о тенденциях динамики ПЗ и ее нозологической структуре в разрезе видов экономической деятельности [9], данные сведения, как правило, не систематизируются при учете профзаболеваний в силу их ретроспективной несогласованности, обусловленной введением новой редакции ОКВЭД и пересмотром перечня профзаболеваний в соответствии с МКБ-10 [10].

Целью работы являлся комплексный анализ современных тенденций распространенности, динамики и нозологии профессиональной заболеваемости, ассоциированной с тяжестью труда, у работников промышленного сектора в разрезе видов экономической деятельности на примере Саратовской области.

Материалы и методы. Информационная база исследования была представлена статистическими материалами Росстата, управления Роспотребнадзора по Саратовской области и Министерства труда и социальной защиты Саратовской области, актуализированными нами в соответствии с ОКВЭД-2 (версия ОК 029-2014).

Ретроспективный эпидемиологический анализ профессиональной заболеваемости за период с 2009 по 2019 г. был проведен общепринятыми методами [11] на основе обобщенных данных отчетных форм № 389–1/у-01 — «Карта учета профессионального заболевания (отравления)», унифицированных в соответствии с действующими регламентирующими документами. При статистической обработке материалов был применен анализ динамических рядов исследованных показателей с определением достоверности величины аппроксимации (R^2) полученных трендов [12], проведенный на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica.

Результаты и их обсуждение. За период с 2009 по 2019 г. в разных отраслях промышленного сектора региона профзаболевания, индуцированные физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем, были установлены у 42 работников-мужчин (45 диагнозов) только во временном интервале с 2009 по 2016 г. В этиологической структуре накопленной профессиональной заболеваемости нарушения здоровья, ассоциированные с тяжестью трудового процесса, занимали третье ранговое место (11,1 %) после заболеваний, обусловленных физическими (63,9 %) и ингаляционными факторами (22,6 %). Полученные данные не соответствовали общероссийской [8] и мировой [5, 7] статистике, свидетельствующей о более высокой распространенности нарушений здоровья от физического перенапряжения на рабочем месте.

В разные годы наблюдения доля первично выявленных БКМС, ассоциированных с тяжестью труда, колебалась от 9,4 % (2015 г.) до 31,7 % (2012 г.), а динамика ее удельного веса описывалась

горизонтальным линейным трендом ($y = 0{,}069x + 17{,}13$, $R^2 = 0{,}000$) без статистически значимой тенденции к изменению (рисунок 1).

Нозология накопленных профзаболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани была представлена радикулопатиями пояснично-крестцового (68,9 %) и шейного (15,6 %) уровней, а также плечелопаточным периартрозом (далее — ПЛП) (15,6 %).

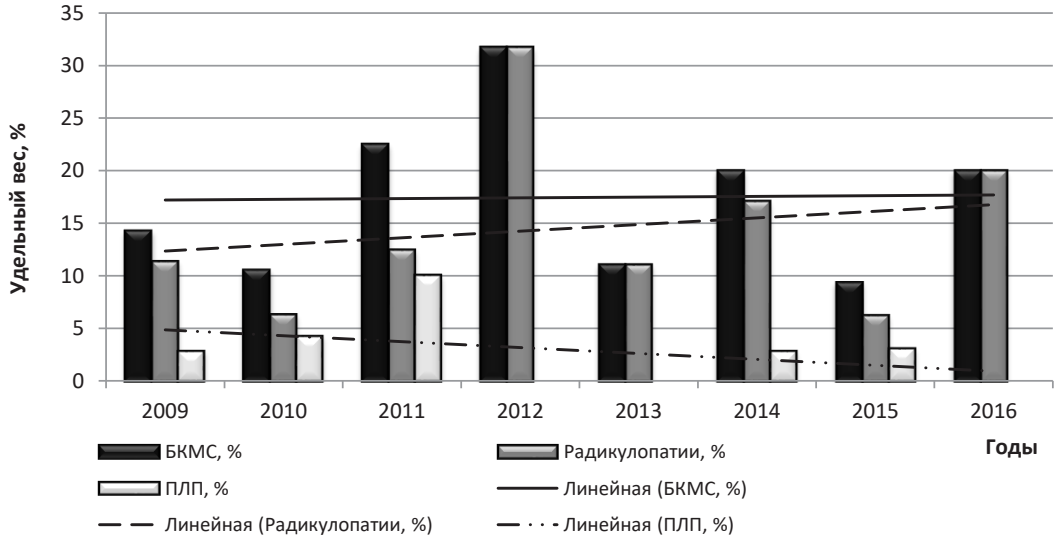


Рисунок 1 — Динамика удельного веса профессиональной патологии, ассоциированной с тяжестью трудового процесса

Доля диагностированных случаев радикулопатий в общем пуле профзаболеваемости составляла от 6,3 % (2015 г.) до 31,7 % (2012 г.), а ПЛА — от 2,85 % (2014 г.) до 10,0 % (2011 г.). В 2012, 2013 и 2016 гг. случаи профессионального ПЛП не были диагностированы и экспертно подтверждены. При этом на фоне неустойчивого понижающего тренда ($y = -0{,}562x + 5{,}416$, $R^2 = 0{,}171$) динамики ПЛП отмечалась статистически незначимая ($R^2 = 0{,}034$) тенденция к повышению ($y = 0{,}631x + 11{,}72$) случаев выявления радикулопатий пояснично-крестцового и шейного уровней (рисунок 1).

Средний возраст мужчин с профессиональными заболеваниями опорно-двигательного аппарата составлял 51,8 ± 0,9 года при стаже работы в профессии 25,5 ± 1,3 года (таблица 1).

Таблица 1 — Средние значения возраста и стажа работы в профессии лиц с профзаболеваниями от воздействия тяжести трудового процесса

Показатель/нозология	Возраст, лет	Профстаж, лет
	M ± m	M ± m
Группа 1 (n = 45) Патология, вызванная тяжестью труда, в целом	51,8 ± 0,9	25,5 ± 1,3
Группа 2 (n = 31) Радикулопатия пояснично-крестцового уровня	50,9 ± 1,2 P = 0,27381	24,1 ± 1,42 P = 0,22580
Группа 3 (n = 7) Радикулопатия шейного уровня	51,6 ± 1,4 P = 0,43456	27,4 ± 2,6 P = 0,23483
Группа 4 (n = 7) Плечелопаточный периартроз	53,0 ± 2,0 P = 0,31224	24,8 ± 2,6 P = 0,39980
Примечание — P — статистическая значимость различий возраста и профстажа у лиц групп 2, 3, 4 относительно группы 1.		

Отсутствие статистически значимых различий между средними значениями возраста и профессионального стажа у работников с выявленными профессиональными БКМС в целом (группа 1) и лицами, страдающими отдельными нозологиями — радикулопатиями пояснично-крестцового (группа 2) и шейного (группа 3) уровней, а также плечелопаточным периартрозом (группа 4),

позволило провести объединенный анализ распределения работников с профзаболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани в функциях возрастной категории и профессионального стажа.

Результаты проведенных исследований показали, что наибольшее количество случаев профзаболеваний опорно-двигательного аппарата регистрировалось у работников в возрасте 55–59 лет (30,6 %) и описывалось полиномиальным уравнением третьей степени ($y = -1{,}516x^3 + 8{,}7x^2 - 5{,}683x + 9{,}2$) с высоким уровнем аппроксимации ($R^2 = 0{,}955$) (рисунок 2).

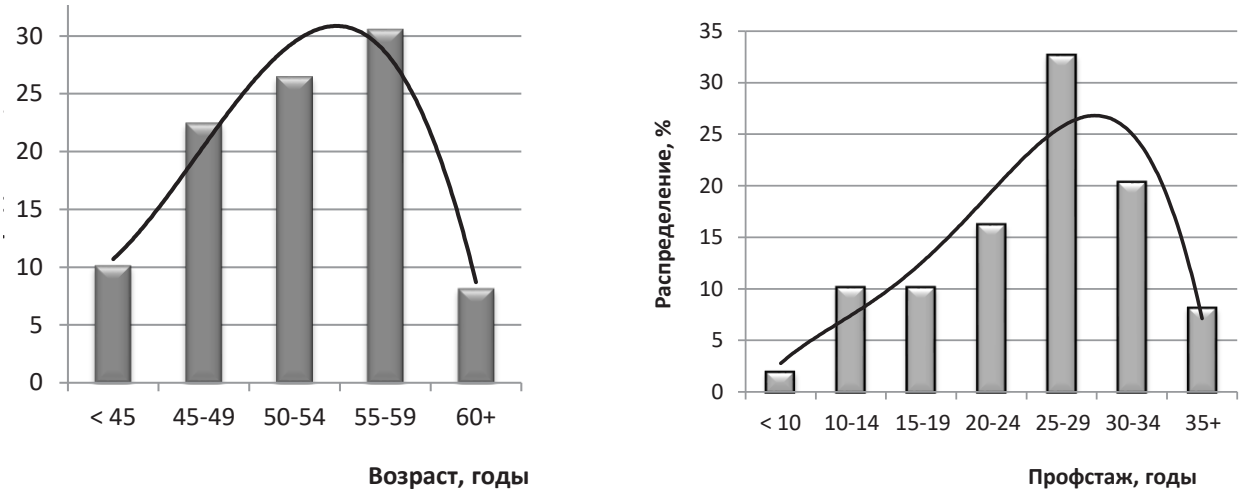


Рисунок 2 — Распределение работников с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в функции возрастной категории и профессионального стажа

Зависимость частоты выявления лиц с профзаболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани от длительности работы в условиях физических перегрузок соответствовала функции полиномиального уравнения четвертой степени ($y = -0{,}162x^4 + 1{,}863x^3 - 6{,}912x^2 + 14{,}78x - 6{,}8$) с более низкой точностью аппроксимации ($R^2 = 0{,}842$) (рисунок 2). В данной модели на группу работников с профессиональным стажем до 10 лет приходилось только 2 % заболеваний, ассоциированных с тяжестью трудового процесса, тогда как при длительности работы в профессии 25–29 лет их доля возрастала до 32,7 %.

Наибольшее количество работников с профессиональными БКМС было выявлено среди занятых забором, очисткой и распределением воды (19,1 %), строительством (16,7 %), добычей нефти и природного газа (11,9 %) и грузовыми перевозками (9,5 %) (таблица 2).

Таблица 2 — Основные виды экономической деятельности, профессиональные группы и условия труда, ассоциированные с заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Вид экономической деятельности	Профессия	Факторы условий труда				Класс условий труда
		тяжесть труда	вибрация		шум	
			общая	локальная		
09.10. Добыча сырой нефти и природного газа	Машинист бульдозера	+	+	+	+	3.3
	Водитель грузового автомобиля	+	+	+	+	3.2
35.30. Производство, передача и распределение пара и горячей воды	Слесарь по ремонту оборудования	+	–	–	+	3.2
	Изолировщик термоизоляции	+	–	+	–	3.2
36.00. Забор, очистка и распределение воды	Проходчик участка по подземному строительству	+	–	+	+	3.2
41.12. Строительство автомобильных и железных дорог	Тракторист-машинист	+	+	+	+	3.3
	Машинист-скреперист	+	+	+	+	3.3

Окончание таблицы 2

Вид экономической деятельности	Профессия	Факторы условий труда				Класс условий труда
		тяжесть труда	вибрация		шум	
			общая	локальная		
41.20. Строительство жилых и нежилых зданий	Монтажник технологического оборудования	+	+	+	–	3.2
	Водитель грузового автомобиля	+	+	+	+	3.2
49.31.2. Деятельность сухопутного транспорта	Водитель грузового автомобиля	+	+	+	+	3.2

Наиболее многочисленные профессиональные группы работников с выявленными заболеваниями опорно-двигательного аппарата были представлены водителями грузового автомобиля (26,2 %), проходчиками участка по подземному строительству (14,3 %), трактористами-машинистами (11,9 %) и машинистами бульдозера (9,5 %).

Общепризнанно, что большинство заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, включая радикулопатии, характеризуются полифакторным генезом, в основе которого лежит множество профессиональных и непрофессиональных, в том числе генетических и поведенческих, факторов риска, комплексное воздействие которых может иметь синергический эффект [13].

Тяжесть трудового процесса является ведущим этиологическим фактором риска развития профессиональных радикулопатий. Согласно современным представлениям, главная роль в формировании радикулопатий пояснично-крестцового уровня отводится физической динамической нагрузке, связанной с поднятием и перемещением грузов вручную массой, превышающей допустимые значения, в том числе сопряженной со сгибанием и ротацией туловища. При этом такие показатели, как статическая нагрузка, рабочая поза (неудобная, вынужденная), частота и глубина наклонов корпуса, рассматриваются как дополнительные факторы риска развития данной патологии [14] (таблица 3).

Таблица 3 — Этиологическая связь эргономических и физических факторов трудового процесса с нозологией заболеваний опорно-двигательного аппарата

Нозология	Эргономические факторы	Вибрация
M54.1 Радикулопатия (компрессионно-ишемический синдром) пояснично-крестцового уровня	Динамическая и статическая физическая нагрузка; неудобная и вынужденная рабочая поза; масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную; вынужденные наклоны корпуса	Общая вибрация, комбинированная общая и локальная вибрация
M54.1 Радикулопатия (компрессионно-ишемический синдром) шейного уровня	Статодинамическая нагрузка; неудобная и вынужденная рабочая поза; стереотипные рабочие движения; масса поднимаемого и перемещаемого груза вручную	Локальная вибрация
M75.0 Плечелопаточный периартроз		

Профессиональная радикулопатия шейного уровня главным образом формируется при пролонгированной статической нагрузке на верхний плечевой пояс и шейный отдел позвоночника, обусловленной длительным пребыванием в неудобной/вынужденной рабочей позе с наклоном туловища, головы (сгибание, разгибание, повороты), частыми подъемами рук, их вращением или удержанием выше плечевого сустава, многократно повторяющимися стереотипными рабочими движениями, перемещением груза [15].

Факторы профессионального риска развития плечелопаточного периартроза и радикулопатии шейного уровня практически совпадают. Этиологически ПЛП также детерминирован статодинамической нагрузкой плечевого пояса, выполнением большого количества стереотипных ручных операций в условиях общей гипокинезии и поддержания вынужденной/неудобной рабочей позы, перемещением тяжестей вручную либо со значительной статической нагрузкой [16], что в ряде случаев клинически проявляется сочетанным развитием плечелопаточного периартроза и радикулопатии шейного уровня [13, 15]. Такое сочетание профессиональных заболеваний нами было

установлено у работников, занятых в профессиях проходчик участка по подземному строительству, насыпщик цемента и штукатур-маляр.

Наряду с тяжестью трудового процесса важное значение для формирования профессиональных БКМС имеет работа в условиях общей и/или локальной вибрации, связанная с управлением тяжелой мобильной техникой (бульдозеры, тракторы, скреперы, самосвалы) или использованием ручных инструментов (отбойные молотки, дрели, шлифовальные машины) [17, 18].

В настоящее время результатами многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в целях изучения взаимосвязи профессионального воздействия вибрации на характер нарушений здоровья у работников разных отраслей промышленности и сельского хозяйства, установлен повышенный риск развития определенных нозологий БКМС: при общей вибрации, передаваемой на тело работника, — радикулопатий пояснично-крестцового уровня; при локальной вибрации, передаваемой через верхние конечности на плечевой пояс и шею, — радикулопатий шейного уровня, плечелопаточного периартроза и других профессиональных поражений плеча [19] (таблица 3).

По нашим данным, среди всех зарегистрированных профессиональных БКМС 54,8 % случаев (радикулопатии пояснично-крестцового уровня) этиологически были ассоциированы с тяжестью труда и общей вибрацией; 14,3 % (радикулопатии шейного уровня, плечелопаточный периартроз) — с тяжестью труда и локальной вибрацией (таблица 2). В 23,8 % наблюдений заболевания опорно-двигательного аппарата, в основном радикулопатии, формировались в условиях комплексного воздействия физических перегрузок, производственного шума, неблагоприятного микроклимата и промышленных токсикантов, наиболее значимым из которых для этиопатогенеза заболеваний опорно-двигательного аппарата являлся охлаждающий микроклимат, приводящий к образованию общего или локального дефицита тепла в организме и переохлаждению, синергический эффект которого ускоряет и утяжеляет развитие клинической картины БКМС [20, 21].

Заключение. В этиологической структуре накопленной профессиональной заболеваемости работников промышленного сектора экономики региона ассоциированные с тяжестью трудового процесса болезни костно-мышечной системы занимали третье ранговое место и были представлены радикулопатиями пояснично-крестцового и шейного уровней и плечелопаточным периартрозом.

Наибольшее количество работников с данными нозологиями было выявлено среди занятых забором, очисткой и распределением воды, строительством, добычей нефти и природного газа, а также грузовыми перевозками, работающих водителями грузовых автомобилей, проходчиками участков по подземному строительству, трактористами-машинистами и машинистами бульдозера.

Наряду с тяжестью трудового процесса профзаболевания опорно-двигательного аппарата в 54,8 % случаев (радикулопатия пояснично-крестцового уровня) этиологически были ассоциированы с общей вибрацией; в 14,3 % (радикулопатия шейного уровня и плечелопаточный периартроз) — с локальной вибрацией; в 23,8 % (радикулопатии пояснично-крестцового и шейного уровней) формировались в условиях комплексного воздействия физических перегрузок, производственного шума, неблагоприятного микроклимата и промышленных токсикантов.

Полученные результаты анализа нозологической структуры связанных с тяжестью труда нарушений здоровья, характерных для определенных секторов промышленности и профессиональных когорт, следует учитывать при формировании ассоциативной диагностической настороженности при проведении регламентированных медосмотров и разработке адресных региональных, корпоративных и отраслевых программ по минимизации негативных воздействий профессиональной среды и укреплению здоровья на рабочем месте.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» п. 5.4.1. «Разработка и апробация модели регионального регистра пациентов с профессиональной патологией» (Рег. № НИОКТР 121021600273-7).

Литература

1. The effect of occupational exposure to ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint

Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury / C. T.J. Hulshof [et al.] // Environ. Int. — 2021. — Vol. 150. — P. 106349.

2. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study / S. Liu [et al.] // BMJ Open. — 2022. — Vol. 12, № 6. — P. 062183.

3. Contribution of ergonomics and human factors to sustainable development: a systematic literature review / I. Bolis [et al.] // Ergonomics. — 2023. — Vol. 66, № 3. — P. 303–321.

4. *Bonfiglioli, R.* Epidemiology of work-related musculoskeletal disorders / R. Bonfiglioli, Y. Caraballo-Arias, A. Salmen-Navarro // Curr. Opin. Epidemiol. Public Health. — 2022. — Vol. 1, № 1. — P. 18–24.

5. Work-related musculoskeletal disorders statistics in Great Britain, 2021 [Electronic resource] // Health and Safety Executive. — Mode of access: https://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/msd.pdf. — Date of access: 15.09.2023.

6. Work-related musculoskeletal disorders: prevalence, costs and demographics in the EU [Electronic resource] // EU-OSHA (European Agency for Safety and Health at Work) 2019. — Mode of access: https://osha.europa.eu/en/publications/msds-facts-and-figures-overview-prevalence-costs-and-demographics-msds-europe. — Date of access: 15.09.2023.

7. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / A. Cieza [et al.] // Lancet. — 2021. — Vol. 396, № 10267. — P. 2006–2017.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году. Государственный доклад [Электронный ресурс]. — М. : Роспотребнадзор, 2020. — Режим доступа: https://asko-med.ru/upload/Госдоклад%20Роспотребнадзора%202019.pdf. — Дата доступа: 15.09.2023.

9. *Введенский, А. И.* Корпоративные программы профилактики профессиональных заболеваний / А. И. Введенский // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2020. — Т. 28, № 2. — С. 202–206.

10. *Безрукова, Г. А.* Современные аспекты методологии регистров пациентов: регистры профессиональных заболеваний (обзор литературы) / Г. А. Безрукова, А. Н. Микеров // Медицина труда и экология человека. — 2022. — № 1. — С. 99–118.

11. Стратегия эпидемиологических исследований и оценка риска в медицине труда / С. Бабанов [и др.] // Врач. — 2018. — Т. 29, № 7. — С. 13–19.

12. *Афанасьев, В. Н.* Анализ временных рядов и прогнозирование [Электронный ресурс] : учебник / В. Н. Афанасьев, М. М. Юзбашев. — М. : Финансы и статистика, 2012. — Режим доступа: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785279034000.html. — Дата доступа: 09.09.2023.

13. Эпидемиология и факторы риска производственно обусловленных поясничных болей / Т. Х. Амирова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — № 1. — С. 4–12.

14. Musculoskeletal Disorders: Prevalence and Associated Factors among District Hospital Nurses in Haiphong, Vietnam / H. D. Luan [et al.] // Biomed. Res. Int. — 2018. — Vol. 26. — P. 3162564.

15. Влияние профессиональных факторов риска на развитие нижнепоясничного болевого синдрома у рабочих промышленных предприятий / В. А. Широков [и др.] // Гигиена и санитария. — 2020. — Т. 99, № 1. — С. 80–84.

16. *Косарев, В. В.* Профессиональные дорсопатии: современный подход к фармакотерапии болевого синдрома / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Мед. совет. — 2013. — № 3. — С. 82–92.

17. *Халимов, Ю. Ш.* Профессиональные заболевания, обусловленные функциональным перенапряжением опорно-двигательного аппарата / Ю. Ш. Халимов, А. Н. Власенко, Г. А. Цепкова // Врач. — 2018. — Т. 29, № 3. — С. 3–9.

18. Evaluation of hand-arm and whole-body vibrations in construction and property management / M. A. Coggins [et al.] // Ann. Occup. Hyg. — 2010. — Vol. 54, № 8. — P. 904–914.

19. The combined fatigue effects of sequential exposure to seated whole body vibration and physical, mental, or concurrent work demands / M. Yung [et al.] // PLoS One. — 2017. — Vol. 12, № 12. — P. e0188468.

20. *Krajnak, K.* Health effects associated with occupational exposure to hand-arm or whole body vibration / K. Krajnak // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. — 2018. — Vol. 21, № 5. — P. 320–334.

21. Effects of temperature on vibration-induced damage in nerves and arteries / S. R. Govindaraju [et al.] // Muscle. Nerve. — 2006. — Vol. 33, № 3. — P. 415–423.

Bezrukova G. A., Novikova T. A., Migacheva A. G.

OCCUPATIONAL INCIDENCE OF WORKERS IN THE INDUSTRIAL SECTOR OF THE ECONOMY ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF THE LABOR PROCESS

Saratov Hygiene Medical Research Centre «Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», Saratov, Russia

The article presents data from a comprehensive analysis of current trends in the prevalence, dynamics and nosology of occupational morbidity associated with the severity of the labor process, identified among workers in the industrial sector of the Saratov region in the period from 2009 to 2019. It was established that occupational pathology, caused by the impact of physical overload and overstrain of individual organs and systems, was represented by diseases of the musculoskeletal system (radiculopathies, glenohumeral periarthrosis), which occupied the third ranking place in the nosological structure of accumulated occupational morbidity. The largest number of workers with this pathology were identified among those employed in the collection, purification and distribution of water, construction, oil and gas production and freight transportation. Along with the severity of the work process, occupational diseases of the musculoskeletal system in 54.8 % of cases were etiologically associated with general vibration; in 14.3 % — with local vibration; in 23.8 %, they developed under conditions of complex exposure to physical overload, industrial noise and unfavorable microclimate.

References.

1. *Hulshof C. T.J., Pega F., Neupane S.* et al. The effect of occupational exposure to ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. *Environ. Int.* 2021; 150: 106349.

2. *Liu S., Wang B., Fan S.* et al. Global burden of musculoskeletal disorders and attributable factors in 204 countries and territories: a secondary analysis of the Global Burden of Disease 2019 study. *BMJ Open*. 2022; 12(6): e062183.

3. *Bolis I., Sigahi T. F.A.C., Thatcher A.* et al. Contribution of ergonomics and human factors to sustainable development: a systematic literature review. *Ergonomics*. 2023; 66(3): 303–21.

4. *Bonfiglioli R., Caraballo-Arias Y., Salmen-Navarro A*. Epidemiology of work-related musculoskeletal Disorders. *Curr. Opin. Epidemiol. Public Health*. 2022; 1(1): 18–24.

5. Health and Safety Executive. Work-related musculoskeletal disorders statistics in Great Britain, 2021. Available at: https://www.hse.gov.uk/statistics/causdis/msd.pdf (accessed 15 September 2023).

6. EU-OSHA (European Agency for Safety and Health at Work) 2019. Work-related musculoskeletal disorders: prevalence, costs and demographics in the EU. Available at: https://osha.europa.eu/en/publications/msds-facts-and-figures-overview-prevalence-costs-and-demographics-msds-europe (accessed 15 September 2023).

7. *Cieza A., Causey K., Kamenov K.* et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021; 396(10267): 2006–17.

8. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019. Available at: https://asko-med.ru/upload/Госдоклад%20Роспотребнадзора% 202019.pdf (accessed 15 September 2023). (in Russian)

9. *Vvedensky A. I.* The corporative programs of prevention of occupational diseases. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniiai Istor Med [Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine]*. 2020; 28(2): 202–6. (in Russian)

10. *Bezrukova G. A., Mikerov A. N.* Current aspects of patient register methodology: registers of occupational diseases (review). *Meditsina truda i ekologiya cheloveka [Occupational medicine and human ecology]*. 2022; 1: 99–118. (in Russian)

11. *Babanov S., Strizhakov L., Budash D.* et al. Epidemiological survey strategy and risk assessment in occupational medicine. *Vrach [The doctor]*. 2018; 29(7): 13–9. (in Russian)

12. *Afanasyev V. N., Yuzbashev M. M.* Time series analysis and forecasting. Moscow : Finansy i statistika; 2012. Available at: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785279034000.html (accessed 09 September 2023). (in Russian)

13. *Amirova T. K., Gubanov R. A., Ahmetov I. I.* et al. Epidemiology and Risk Factors of Work-Related Low Back Pain. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention].* 2018; 1: 4–12. (in Russian)

14. *Luan H. D., Hai N. T., Xanh P. T.* et al. Musculoskeletal Disorders: Prevalence and Associated Factors among District Hospital Nurses in Haiphong, Vietnam. *Biomed. Res. Int.* 2018; 26: 3162564.

15. *Shirokov V. A., Potaturko A. V., Terekhov N. L.* et al. The impact of occupational risk factors on the development of lower back pain in industrial workers. *Gigiena i Sanitaria [Hygiene and Sanitation].* 2020; 99 (1): 80–4. (in Russian)

16. *Kosarev V. V., Babanov S. A.* Occupational dorsopathy: modern approach to pharmacotherapy of the pain syndrome. *Meditsinskiy sovet [Medical Council].* 2013; (3–2): 82–93. (in Russian)

17. *Khalimov Yu. Sh., Vlasenko A. N., Tsepkova G. A.* Occupational diseases due to functional overstrain of the locomotor apparatus. *Vrach [The doctor].* 2018; 29(3): 3–9. (in Russian)

18. *Coggins M. A., Van Lente E., McCallig M.* et al. Evaluation of hand-arm and whole-body vibrations in construction and property management. *Ann. Occup. Hyg.* 2010; 54(8): 904–14.

19. *Yung M., Lang A. E., Stobart J.* et al. The combined fatigue effects of sequential exposure to seated whole body vibration and physical, mental, or concurrent work demands. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0188468.

20. *Krajnak K.* Health effects associated with occupational exposure to hand-arm or whole body vibration *J. Toxicol. Environ. Health. Crit. Rev.* 2018; 21(5): 320–34.

21. *Govindaraju S. R., Curry B. D., Bain J. L.* et al. Effects of temperature on vibration-induced damage in nerves and arteries. *Muscle. Nerve.* 2006; 33(3): 415–23.

e-mail для переписки: *bezrukovagala@yandex.ru*

Поступила 04.10.2023

УДК 613.6+614.7

Клебанов Р. Д., Мадекша И. В., Николаева Е. А.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНТЕНСИВНОСТИ И СПЕКТРАЛЬНОГО СОСТАВА ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЯ НАГРЕВАЮЩЕГО МИКРОКЛИМАТА

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

Аннотация. Выполнены измерения параметров нагревающего микроклимата на рабочих местах разных профессий и производств. Показано, что на различных стадиях технологического процесса уровни инфракрасного излучения (далее — ИК) превышали гигиенические регламенты, составляя до 4 000 Вт/м^2 при заборе стекломассы и расплавленного металла из печи; при обработке и изготовлении изделий составляли от 480 до 1 280 Вт/м^2. Для большинства обследованных рабочих мест интенсивность инфракрасного излучения оценена классами условий труда от 2 (допустимые) до 3.3 (вредные 3 степени). Проведены пирометрические измерения и определены λ_{max} для волн инфракрасного диапазона основных производственных источников теплового потока. Выполнены измерения и исследования спектральных характеристик высокотемпературных источников ИК-излучения. Показано, что по показателю λ_{max} обследованные источники (расплавленные металл, стекломасса и изготавливаемые изделия на разных технологических стадиях и операциях) излучают ИК-поток преимущественно в спектрах ИК-В и ИК-С.

Ключевые слова: нагревающий микроклимат, инфракрасное излучение, хронометраж рабочего времени, класс условий труда, спектральный состав.

Введение. Высокотемпературные технологии обработки различных металлов, изделий из стекла и других материалов формируют в основном нагревающий микроклимат (далее — НМК). Источником интенсивных тепловых потоков являются различные производственные печи и оборудование, раскаленные материалы, нагретые поверхности. Нагревающая тепловая среда может быть причиной нарушений состояния здоровья работников, а Международная классификация болезней 10-го пересмотра содержит 9 видов теплового поражения (судороги, тепловой удар и другие). Выполнение работ в условиях мощных потоков ИК-облучения без средств индивидуальной

защиты органов зрения может привести к развитию профессиональной катаракты. Исследования уровней ИК-потока с учетом его интенсивности и длины волны, особенностей воздействия ИК-лучей на человека с выделением ответных реакций адаптации, компенсирования и повреждения позволяют обосновать нормы интенсивности теплового излучения разных спектров [1]. С учетом высокой численности работающих в условиях НМК, мощных тепловых потоков, в том числе с интермиттирующим влиянием, актуальными являются исследования параметров ИК-потока и температуры источников с расчетом длины волны ИК-излучения, анализа рисков развития катаракты, ассоциированной с интенсивностью и длиной волны ИК-облучения.

Цель работы — изучить интенсивность и спектральный состав ИК-излучения на производстве в условиях нагревающего микроклимата.

Материалы и методы. Выполнены измерения параметров НМК при интермиттирующем воздействии на рабочих местах разных профессий при различных стадиях технологического процесса стекольного производства и производства машиностроения, определена температура источников ИК-излучения и длина волны. На всех стадиях технологического процесса изучаемых рабочих мест проведен хронометраж рабочего времени, уточнены уровни, категории выполняемых работ по уровню общих энергозатрат, проведена оценка полученных значений показателей микроклимата в сравнении с гигиеническим нормативом [2], установлены классы условий труда показателей микроклимата [3]. Исследования проведены на ОАО «Стеклозавод „Неман“» и ОАО «Минский подшипниковый завод», для измерений параметров НМК применяли приборы «РАТ-2П», «МЭС-200А», а также пирометр «КЕЛЬВИН компакт 1200/175» для измерения температуры источника ИК-излучения.

Результаты и их обсуждение. Выполненный комплекс исследований и измерений показателей НМК показал, что наиболее высокие значения интенсивности ИК-излучения на стекольном производстве, основными источниками которого являются расплавленная стекломасса и нагретые изделия на всех стадиях изготовления, наблюдались при наборе стекломассы, изготовлении крупных стеклянных изделий, укладке изделий в печь обжига ЛЕР, а также у производственных печей при установке, обработке и съеме деталей, при этом на 75 % рабочих мест выявлялись две и более стадий технологического процесса с вредными классами условий труда. При наборе стекломассы из печи на расстоянии до источника 0,2–0,3 м максимальный уровень ИК-потока достигал 4500–5000 Вт/м^2. Измеряемый уровень колебался в зависимости от температуры стекломассы, объема и массы набранного расплава, квалификации, навыков и опыта работника, набирающего стекломассу, и др. Перенос нагретой стекломассы сопровождался интенсивностью потока от 800 до 1300 Вт/м^2, величина которой при переносе к месту изготовления деталей, как и при отборе стекломассы, определялась массой расплава, размером детали, а также профессиональным опытом работника, его умением выполнения указанных операций и др. Изготовление стеклоизделий выдувальщиками, отдельщиками, прессовщиками при выполнении основных операций — формовке, отделке, выдувании — также связано с формированием высоких параметров ИК-потока, определяемых, как и при отборе стекломассы, размерами стекломассы, этапом изготовления изделия, составляя для мелких изделий (бокал, рюмка и др.) 360–480 Вт/м^2, для крупных изделий (ваза, кувшин и др.) 880–1760 Вт/м^2.

Измеренные уровни ИК-излучения на рабочих местах производства машиностроения (термист, электросварщик, заливщик металла, раскатчик, плавильщик, кузнец и др.) также показали высокие значения при обработке металла и металлических изделий. На рабочих местах термистов при укладке деталей в печь, раскатчиков, кузнецов во время выполнения работ у печи, заливщиков металла при розливе раскаленного металла отмечались значения ИК-излучения 2155–3950 Вт/м^2. Более низкие значения наблюдались при работах с горячим металлом на станках металлообработки, на молоте при ковке изделий, при работе индукционной печи — 1100–1280 Вт/м^2. Для всех рабочих мест различных технологических процессов был определен класс условий труда от 3.1 (вредный 1 степени) до 3.3 (вредный 3 степени).

В таблице 1 приведены результаты измерений ИК-излучения на рабочих местах основных профессий, при этом величины ИК-потока превышают гигиенический норматив (далее — ГН), и на всех рабочих местах, указанных в таблице, определялись две и более стадии технологического процесса (отдельных рабочих зон, точек), с оценкой показателя ИК-потока классом 3.1 и выше, что определяет интермиттирующее воздействие ИК-излучения на указанных рабочих местах.

Таблица 1 — Интенсивность ИК-излучения на рабочих местах и класс условий труда

Профессия	Технологическая операция	Интенсивность ИК-потока, Вт/м^2	Класс условий труда
Выдувальщик стеклоизделий	Набор стекломассы из стекловаренной печи	2551	3.2
	Катание на катальнике	420	3.2
	Выдувание	316	3.1
Наборщик стекломассы	Набор стекломассы	3468	3.3
	Катание на катальнике	488	3.2
	Приклеивание ножки	603	3.2
Прессовщик горячих изделий	Прессование в пресс-форме	750	3.2
	Охлаждение пресс-формы	145	3.1
Съемщик-укладчик стекла и стеклоизделий	Съемка изделия	612	3.2
	Перенос изделия	696	3.2
	Установка в печь ЛЕР	2940	3.3
Термист	Укладка деталей в печи	3920	3.3
	Перенос к ванне	468	3.2
Электросварщик	Ручная электросварка	425	3.2
	Сварка на полуавтоматическом аппарате	317	3.1
Заливщик металла	Розлив расплавленного металла	3255	3.3
	Работы у индукционной печи	1180	3.2
Раскатчик	Работы у станка	720	3.2
	Работы у печи	3950	3.3
	Работы у печи (обратная сторона)	262	3.1
Плавильщик	Забор деталей из печи	3260	3.3
	Розлив металла	2155	3.2
	Укладка деталей	325	3.1
	Перенос деталей	1100	3.2
Кузнец	У двухкамерной печи	2900	3.3
	Работы у молота	1280	3.2

Научный интерес кроме исследования интенсивности ИК-излучения представлял анализ длины волны ИК-потока по показателю λ_{max}, определяемому на основе измерений температуры ИК-источника, и расчету максимальной эмиссии λ_{max} по формуле смещения Вина (Vien):

$$\lambda_{max} = \frac{b}{T}, \quad (1)$$

где b — постоянная Вина, равная 0,002898 м × K;

T — абсолютная температура источника.

Оценка ИК-излучения по диапазонам является важной составляющей при анализе показателей НКМ. Проводя аналогию с ультрафиолетовым (далее — УФ) излучением, можно отметить, что для УФ-излучения разработана единая классификация, выделены диапазоны УФ-А, УФ-В и УФ-С, а также ГН для каждого диапазона. Для ИК-излучения единой классификации нет, что сдерживает разработку и ГН для отдельных ИК-диапазонов, и измерительной аппаратуры. Для установления ГН по ИК-диапазонам требуется изучение влияния на организм ИК-потоков разной интенсивности и длины волны, определение органов-мишеней, в наибольшей степени реагирующих на облучение, как обоснования для нормирования.

Известно несколько разных классификаций ИК-излучения с учетом длины волны (таблица 2); есть и классификация, содержащая не три традиционных диапазона волн, а пять, включающих ближний ИК (λ = 0,75–1,4 мкм); коротковолновой (λ = 1,4–3 мкм); средневолновой (λ = 3–8 мкм); длинноволновой (λ = 8–15 мкм) и дальний диапазон ИК (λ = 15–1000 мкм). В настоящем исследовании применяли классификацию международного комитета по защите от неионизирующих излучений (ICNIRP) и аналогичную классификацию Международной комиссии по освещенности (CIE).

Таблица 2 — Классификации ИК-спектра в зависимости от длины волны

Диапазон излучения (А, В, С), длина волны, λ, мкм			Источник информации
ИК-А	ИК-В	ИК-С	
IR-A (ИК-А), Λ = 0,7–1,4	IR-B, Λ = 1,4–3,0	IR-C, Λ = 3,0–1000,0	1. ICNIRP 2. CIE
Ближний ИК-диапазон, NIR Λ = 0,78–3,0	Средний ИК диапазон, MIR λ = 3,0–50,0	Дальний ИК-диапазон, FIR λ = 50–1000,0	Международная организация по стандартизации, ISO 20473
Коротковолновой диапазон, λ = 0,76–15,0	Средневолновой диапазон, Λ = 15–100	Длинноволновой диапазон Λ = 100–1000	Неионизирующие излучения как фактор производственной среды. — Иркутск. ГМУ. — 2013.
Ближний ИК-диапазон, NIR Λ = (0,7...1,0)–5,0	Средний ИК-диапазон, MIR; λ = 5,0–(25,0–40,0)	Дальний ИК-диапазон, FIR λ = (25,0–350,0)	Астрономическая ассоциация

Для определения длины ИК-волны выполнены пирометрические измерения температуры источников — нагретый или расплавленный металл, стекломасса, нагретые изделия и поверхности (таблица 3). Так, температура стекломассы по данным пирометрии при отборе проб из горшковой печи составила 1170 ℃ (1443 K), а λ_{max} как величина показателя, характеризующего спектр излучения, равна 2,01 мкм, что позволяет отнести такой ИК-поток к диапазону ИК-В; максимальная температура отмечена в печи — 1400 ˚С (1673 K) с λ_{max} = 1,73 мкм. Несколько ниже величина λ_{max} оказалась при прессовании и формовке изделий: температура изделия составляла 825 и 1016 ℃, а рассчитанная величина λ_{max} равна 2,64 и 2,25 мкм соответственно. На рабочих местах съемщика изделий на разных стадиях технологического процесса (прием, перенос, укладка изделия в печь ЛЕР) температура источника составила 610 и 985 ˚С, длина волны — 3,28 и 2,30 мкм соответственно.

Таблица 3 — Результаты измерений параметров источников ИК-излучения

Профессия	Стадия технологического процесса, основная операция	Температура		Величина λ_{max}, мкм	Спектр, А, В, С
		˚С	K		
Съемщик-укладчик стеклоизделий	Прием изделия	985	1258	2,30	ИК-В
	Перенос и укладка в печь ЛЕР	610	883	3,28	ИК-С
Наборщик стекломассы	Набор стекломассы	1122	1395	2,08	ИК-В
	Перенос стекломассы	1028	1301	2,22	ИК-В
Прессовщик стеклоизделий	Получение стекломассы	1016	1289	2,25	ИК-В
	Прессование	825	1098	2,64	ИК-В
Выдувальщик стеклоизделий	Прием стекломассы	990	1263	2,29	ИК-В
	Раскатка, формование	875	1148	2,52	ИК-В
Выдувальщик стеклоизделий	Набор стекломассы	1180	1453	1,90	ИК-В
	Формовка изделия	940	1213	2,33	ИК-В
Раскатчик (раскаточный станок, печь газонагревательная)	Расплав металла в печи (мелкие детали)	1210	1483	1,96	ИК-В
	То же, крупные детали	1500	1773	1,63	ИК-В
	Работы на станке	982	1255	2,31	ИК-В
Термист	Электропечь «KG „Thermoscale“»	1250	1523	1,90	ИК-В
Плавильщик металла и сплавов	Плавка, розлив чугуна (печь индукционная)	1150	1423	2,03	ИК-В
Плавильщик металла и сплавов (центробежная машина, ЦМ-500)	Расплавлен. металл (забор)	1100	1373	2,11	ИК-В
	То же, розлив	660	933	3,10	ИК-С
	Снятые детали (мелкие)	330	603	4,80	ИК-С
	То же, крупные	445	718	4,03	ИК-С
Электрогазосварщик	Газовая резка трубы	210	483	5,99	ИК-С
	Электросварка деталей	250	523	5,27	ИК-С
Кузнец на молотах и прессах	Нагрев металла	1290	1563	1,85	ИК-В
	Ковка металла	1100	1373	2,11	ИК-В

Окончание таблицы 3

Профессия	Стадия технологического процесса, основная операция	Температура		Величина λ_{max}, мкм	Спектр, А, В, С
		°С	К		
Отдельщик выдувных изделий (горшковая печь)	Набор стекломассы	1170	1443	2,01	ИК-В
	Изготовление стеклоизделия	812	1085	2,67	ИК-В
	В печи (max)	1400	1673	1,73	ИК-В
Отдельщик выдувных изделий	Формовка кувшина	440	1013	2,86	ИК-В
	Формовка шара	890	1163	2,49	ИК-В
Газорезчик	Резка металла	286	559	5,05	ИК-С
Резчик стекла и стеклоизделий	Нагрев изделия	1020	1293	2,24	ИК-В
	Обработка	708	981	2,95	ИК-В

Высокие температурные показатели источников теплового потока отмечены при термообработке металлических изделий. Так, температура крупных деталей (рабочее место раскатчика) внутри печи составила 1500 °С с λ_{max}, равной 1,63 мкм, а при обработке нагретых деталей вне печи температура источника была равна 1180 °С; λ_{max} = 1,96 мкм. Излучение в спектре ИК-А не было зарегистрировано на всех обследованных рабочих местах ввиду отсутствия источников с температурой 1600–1700 °С и выше. Напротив, широко были представлены источники теплового излучения с температурой от 700 до 1500 °С или от 923 К до 1723 К, относящиеся к спектру ИК-В с длиной волны λ_{max} от 1,40 до 3,0 мкм. Источники теплового потока с длиной волны от 3 до 6 мкм относят к спектру ИК-С, и они характерны для различных нагретых поверхностей, при сварочных работах, а также от разных изделий из стекла, металла и иных материалов на стадиях обработки при температуре источников 200–600 °С.

По данным исследования Ziegelberger G., прямое биологическое действие ИК-излучения сводится к термическому либо фотохимическому воздействию [4]. Не исключается и косвенное влияние — например, перегревание всего организма, когда повышение температуры на клеточном уровне нарушает процессы репарации ДНК. Длительное инфракрасное облучение ведет к хроническому повышению температуры поверхности кожи, изменению ее пигментации.

Фотохимическое влияние на клеточную активность в основном свойственно диапазону ИК-А (длина волны 0,78–1,40 мкм), а для диапазонов ИК-В и ИК-С более характерно термическое воздействие на кожные покровы. Глубина проникновения в кожу для диапазона волн ИК-А составляет около 2 мм, излучение спектра ИК-В практически полностью поглощается в верхних слоях кожного покрова, а излучение ИК-С поглощается эпидермисом. В целом глубина проникновения и возможные воздействия — разные для отдельных диапазонов ИК-потока, что обусловливает и различные ответные реакции организма на такие воздействия, делая целесообразными разработку единой классификации ИК-излучения, а также установление гигиенических норм для отдельных диапазонов теплового потока, измерительные приборы для контроля уровней ИК-потоков разных диапазонов.

Отметим, что исследований по оценке влияния на работников ИК-облучения, в том числе с учетом температуры источника, определению диапазона ИК-излучения на основе пирометрии с систематизацией материалов, по нашему мнению, проводится недостаточно. Несмотря на то что в Республике Беларусь существует ряд рабочих мест с высокими уровнями ИК-излучения, до 2023 г. не регистрировались случаи профессиональной инфракрасной катаракты. Среди возможных причин отметим длительный срок развития этой патологии, однако в пожилом возрасте, в том числе среди вышедших на пенсию и работавших ранее в условиях теплового облучения, диагностируются симптомы «старческой катаракты». В качестве возможной причины отсутствия указанного профессионального заболевания у работающих в условиях интенсивного ИК-потока нельзя исключить, что по данным литературы наиболее опасно для развития тепловой катаракты воздействие ИК-потока диапазона с $\lambda = 0{,}78–1{,}4$ мкм от высокотемпературных (более 1500 °С) источников, таких как мощные дуговые сталелитейные печи, электропечи, доменные, мартеновские печи металлургических и иных технологий; тогда как в Беларуси температура наиболее распространенных источников ИК-потока (стекловаренные, плавильные, термические и иные печи) в большинстве случаев не превышает 1500 °С.

Заключение. Выполненный комплекс инструментальных измерений и исследований показателей нагревающего микроклимата (температура воздуха, ИК-излучение, температура нагретых поверхностей) при изготовлении стеклянных изделий и выполнении работ по металлообработке указывает на наличие высоких уровней ИК-излучения. Различные стадии технологического процесса характеризуются уровнями ИК-излучения, значительно превышающими гигиенические нормативы, достигая 4000 Вт/м^2 при заборе стекломассы и расплавленного металла из печи; при обработке и изготовлении изделий значения ИК-излучения составляли от 480 до 1280 Вт/м^2. По результатам хронометражных наблюдений установлены классы условий труда различных стадий технологического процесса по показателю ИК-излучение от класса 2 (допустимые условия труда) до класса 3.3 (вредные 3-й степени). Проведены пирометрические измерения и определены λ_{max} для волн инфракрасного диапазона основных производственных источников теплового потока. Системные измерения и исследования спектральных характеристик высокотемпературных источников ИК-излучения определили, что по показателю λ_{max} обследованные источники (расплавленные металл, стекломасса и изготавливаемые изделия на разных технологических стадиях и операциях) излучают ИК-поток преимущественно в спектрах ИК-В и ИК-С. Источников, излучающих в спектре ИК-А, с λ_{max}, при температуре 1700 °С (соответственно 1973 К) и выше, нами не установлено.

Выполненные исследования позволили обосновать метод комплексной гигиенической оценки показателей производственного микроклимата при интермиттирующем воздействии, формализованный в инструкции по применению № 011-1121, утвержденной заместителем Министра здравоохранения — Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 14.12.2021. Применение метода позволит повысить качество и обеспечить единый подход оценки показателей НМК.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования проведены в рамках задания 03.03. «Разработать метод гигиенической оценки параметров микроклимата при интермиттирующем воздействии и обосновать меры медицинской профилактики профессионального риска здоровью работающих» ГНТП «Научное обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20191606).

Литература

1. *Гвозденко, Л. А.* Обоснование допустимых нормативов облученности инфракрасным излучением в зависимости от его спектрального состава / Л. А. Гвозденко // Медицина труда и промышл. экология. — 1999. — № 12. — С. 13–18.

2. Об изменении постановления Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2021 г. № 37 [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 29 нояб. 2022 г., № 829 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200829. — Дата доступа: 03.10.2023.

3. Гигиеническая классификация условий труда: санитар. нормы и правила : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28 дек. 2012 г. № 211. — Минск, 2013. — 64 с.

4. *Ziegelberger, G.* ICNIRP statement on far infrared radiation exposure / G. Ziegelberger // Health physics. — 2006. — Vol. 91, № 6. — P. 630–645.

Klebanov R. D., Madeksha I. V., Nikolaeva E. A.

CHARACTERISTICS OF INTENSITY AND SPECTRALCOMPOSITION OF INFRARED RADIATION AS AN INDICATOR HEATING MICROCLIMATE

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The parameters of the heating microclimate were measured at workplaces of various professions and industries. It was shown that at various stages of the technical process the levels of infrared radiation exceeded hygienic regulations, amounting to up to 4 000 W/m^2 when taking glass melt and molten metal from the furnace; during processing and manufacturing of products ranged from 480 W/m^2 to 1 280 W/m^2. For most of the surveyed workplaces, the intensity of infrared radiation was assessed by classes of working conditions from 2 (acceptable) to 3.3 (harmful third degree). Pyrometric measurements were carried out and λ_{max} was determined for infrared waves of the main industrial sources of heat flow. Measurements and studies of the spectral characteristics of high-temperature IR radiation sources have been carried out. It is shown that, according to the λ_{max} indicator, the examined sources (molten metal, glass melt and manufactured products, at various technological stages and operations) emit an IR flux mainly in the IR-B and IR-C spectra.

Keywords: heating microclimate, infrared radiation, working time timing, class of working conditions, spectral composition.

References.

1. *Gvozdenko L.A.* Bases for allowable norms of infrared radiation exposure in accordance with the radiation spectrum. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 1999; 12: 13–8. (in Russian)

2. On amending the Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated January 25, 2021 No 37: Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus, 29 Nov. 2022, No 829. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22200829 (accessed 03 October 2023). (in Russian)

3. Hygienic classification of working conditions: sanitary norms and rules: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, December 28, 2012 No 211. Minsk; 2013. 64 p. (in Russian)

4. *Ziegelberger, G.* ICNIRP statement on far infrared radiation exposure. *Health physics.* 2006; 91(6): 630–45.

e-mail для переписки: *krd1@tut.by*

Поступила 24.10.2023

Раздел 6

ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 613.5:[691.55/.58+692.5]

Богданов Р. В., Василькевич В. М., Чернышова Е. В., Евтерева А. А., Крымская Т. П.

ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭМИССИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЯЮЩИХСЯ ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ И ПОЛИМЕРСОДЕРЖАЩИХ СТРОИТЕЛЬНЫХ ОТДЕЛОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

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

Аннотация. При строительстве широко применяются полимерные и полимерсодержащие строительные отделочные материалы, при эксплуатации которых может происходить выделение вредных химических веществ, оказывающих влияние на качество внутренней среды помещений и непосредственное воздействие на здоровье населения.

На основании собственных санитарно-химических исследований показано, что полимерсодержащие строительные отделочные материалы различного назначения являются потенциальными источниками формирования многокомпонентного загрязнения воздушной среды помещений, при этом при использовании совокупности материалов на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, полистирола и поливинилхлорида определение эмиссии формальдегида может быть маркером загрязнения воздушной среды помещений. Оценка потенциального риска при суммарной эмиссии химических веществ показала, что качество воздушной среды при отделке внутренних помещений данными полимерными материалами соответствует приемлемому риску для здоровья населения.

Ключевые слова: химические вещества, ксенобиотики, токсичность, опасность, эмиссия, полимерный материал, строительный отделочный материал.

Введение. В современном строительстве и ремонте зданий и сооружений широко применяются полимерные и полимерсодержащие строительные материалы, которые обладают рядом существенных достоинств: высокая функциональность, эстетичный вид, разнообразие дизайна, прочность и устойчивость к воздействию влаги. Наряду с их многочисленными преимуществами существует обеспокоенность влиянием на здоровье населения химических веществ, мигрирующих из данных материалов. Остаточные мономеры, пластификаторы, стабилизаторы и антиоксиданты могут сохраняться в полимерном материале и постепенно выделяться в окружающую среду [1–5]. Также при эксплуатации под воздействием тепла, света и влаги полимерные строительные отделочные материалы подвергаются деструкции, при которой происходят образование и эмиссия различных химических соединений. Химические вещества, которые выделяются из данных полимерных материалов, могут негативно влиять на качество внутренней среды в помещениях и оказывать воздействие на здоровье человека. Среди вредных химических веществ, которые могут выделяться из полимерных строительных материалов, следует выделить летучие органические соединения, такие как бензол, формальдегид, толуол, винилбензол и другие. Эти химические соединения являются продуктами взаимодействия различных химических компонентов полимеров при их изготовлении и эксплуатации. Несмотря на их низкие концентрации в окружающей среде, длительное воздействие даже небольших доз летучих органических соединений может вызывать ряд заболеваний, включая аллергические реакции [6–9].

По научным данным Всемирной организации здравоохранения, загрязнение воздуха помещений является причиной более 2,5 % заболеваний и более 3 миллионов ранних смертей ежегодно. Жители городов проводят в закрытых помещениях более 80 % своего времени, при этом научные исследования показывают, что концентрации вредных химических веществ внутри помещений могут превышать загрязнение атмосферного воздуха в 2–4 раза. При анализе воздушной среды

помещений было выявлено около 100 различных химических веществ, которые могут негативно влиять на здоровье человека [9–14].

Качество воздуха в жилых помещениях представляет собой существенный фактор риска для здоровья человека, что обусловлено несколькими ключевыми аспектами. В первую очередь закрытые помещения характеризуются недостаточным уровнем естественного воздухообмена, что способствует накоплению загрязнений внутри помещений. Кроме того, в жилых пространствах одновременно происходит поступление всевозможных химических веществ из различных материалов, из нескольких источников поступления, что дополнительно усиливает потенциальный риск. Наконец, постоянство химического состава воздуха внутри помещений имеет существенное значение, поскольку этот фактор может потенциально воздействовать на здоровье на протяжении длительного периода времени [1].

В этой связи представляется эффективным и действенным методом снижения загрязнения воздушной среды в помещениях, вызванного миграцией различных химических веществ из полимерных и полимерсодержащих отделочных строительных материалов, использование материалов с низкой миграцией летучих органических соединений. Кроме того, на этапе предварительного выбора строительных отделочных материалов необходимо проводить оценку потенциального риска для здоровья населения, что способствует обоснованному выбору более безопасных материалов и минимизации рисков воздействия химических загрязнителей.

Цель работы — оценить потенциальный риск здоровью при суммарном воздействии химических веществ, выделяющихся из совокупности полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов различного назначения.

Материалы и методы. Проведен анализ рецептур и областей применения, а также санитарно-химические исследования 25 образцов отделочных строительных материалов на полимерной основе отечественных и зарубежных производителей для отделки потолка, стен и пола:

а) материалы на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, подлежащие применению в помещениях для отделки потолка, — 10 образцов;

б) материалы на основе полистирола (обои) для отделки стен — 5 образцов;

в) полимерные материалы на основе поливинилхлорида (линолеум) для отделки пола помещений — 10 образцов.

Миграцию химических веществ из отделочных материалов на полимерной основе определяли в климатической камере модели СМ 10/40–120 СФ объемом 0,120 м^3, испытания проводили в динамическом режиме при температуре 40 ± 0,5 °С, относительной влажности 30–65 % с постоянной кратностью воздухообмена 0,5 ± 0,05 объема/час. Исследования в климатической камере позволяют смоделировать исследования при необходимых параметрах температуры, относительной влажности и кратности обмена воздуха внутри камеры, что является одним из объективных методов гигиенической оценки эмиссии химических веществ из изучаемых материалов. Одновременно проводился отбор контрольной пробы воздуха из камеры без материала. Концентрацию химических веществ в воздухе климатической камеры рассчитывали в соответствии с методиками измерения контролируемых веществ. Подбор методик определения концентрации химических веществ осуществляли в каждом конкретном случае, исходя из качественного анализа эмиссионной способности изучаемого материала, с учетом требований к чувствительности и специфичности, а также при условии возможности определять вещества при совместном их присутствии. При этом использовались общепринятые в санитарной химии газохроматографические и фотометрические методы определения мигрирующих химических веществ. Размер помещаемого в камеру для исследования образца определяли соотношением площади поверхности материала при его эксплуатации к объему климатической камеры: отделка потолка — 0,4 м^2/м^3; стен — 0,6 м^2/м^3; пола — 0,4 м^2/м^3.

Исследованиям подвергалась продукция, изготовленная отечественными и зарубежными производителями, в ходе экспериментов изучена эмиссия более чем 30 химических веществ (акрилонитрил, стирол, формальдегид, метилметакрилат, дибутилфталат, диоктилфталат, метанол, бутилацетат, метилацетат, ацетон, этилацетат, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, ацетальдегид, фталевый ангидрид, бензол, толуол, ксилолы, этилбензол, L-метилстирол, метилакрилат, метилметакрилат, этиленгликоль, винилацетат, фенол, бензальдегид, изопропилбензол, уксусная кислота).

После определения уровня концентраций химических веществ проводили интегральную оценку опасности загрязнения по суммарной эмиссии мигрирующих химических веществ по коэффициенту суммарной миграции химических веществ (K_c) с учетом класса опасности по каждому полимерному материалу [15] по формуле (1):

$$K_c = \sum_{n=1}^{n} \frac{C}{\text{ПДК}} \times a, \quad (1)$$

где K_c — коэффициент суммарной миграции химических веществ из изучаемого материала;

C — концентрация химического вещества в воздухе климатической камеры (мкг/м^3);

ПДК — предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в атмосферном воздухе (мкг/м^3);

a — коэффициент изоэффективности, определяемый классом опасности химических веществ: 1 класс опасности — 2,0; 2 класс опасности — 1,5; 3 класс опасности — 1,0; 4 класс опасности — 0,8.

Для интегральной оценки опасности загрязнения воздушной среды помещений использовали предельную допустимую среднесуточную концентрацию химического вещества в атмосферном воздухе.

Оценка риска, связанного с одновременным выделением нескольких химических веществ из различных исследованных образцов, проводилась с использованием комплексного показателя «R» по формуле (2):

$$R_i = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} K_{C_i}^2 \times b_i}, \quad (2)$$

где R_i — комплексный показатель оценки потенциального риска;

K_c — коэффициент суммарной миграции химических веществ каждого материала;

b_i — отношение площади поверхности каждого изученного материала, выделяющего летучие органические вещества, к рабочему объему камеры.

Данный показатель учитывал не только кратность превышения предельно допустимых концентраций, но и класс опасности каждого из веществ, а также количество химических веществ, одновременно мигрирующих в воздушную среду.

Комплексный показатель потенциального риска «R_i» устанавливали в зависимости от количества испытанных образцов полимерных материалов в санитарно-химических исследованиях (таблица 1).

Таблица 1 — Комплексный показатель потенциального риска «R_i»

Оценка потенциального риска	Комплексный показатель потенциального риска «R_i» при заданном количестве исследованных образцов полимерных материалов, ед.				
	2	3	4	5	> 6
Приемлемый риск	До 6,0	До 7,0	До 8,0	До 9,0	До 10,0
Удовлетворительный риск	6,1–10,0	7,1–11,0	8,1–12,0	9,1–13,0	10,1–14,0
Неудовлетворительный риск	10,1–15,0	11,1–16,0	12,1–17,0	13,1–18,0	14,1–19,0
Опасный риск	15,1 и выше	16,1 и выше	17,1 и выше	18,1 и выше	19,1 и выше

Потенциальный риск здоровью оценивали в зависимости от количества исследованных полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов и значения величины показателя «R_i» (таблица 2).

Таблица 2 — Оценка потенциального риска здоровью

Оценка риска	Градация заболеваемости населения
Приемлемый риск	Фоновый уровень заболеваемости населения
Удовлетворительный риск	В единичных случаях у особо чувствительных людей возможны дискомфортные состояния. Дополнительных корректирующих мероприятий не требуется

Окончание таблицы 2

Оценка риска	Градация заболеваемости населения
Неудовлетворительный риск	Возможны жалобы населения на состояние дискомфорта, тенденция к росту общей заболеваемости
Опасный риск	Не допускается использовать данные сочетания полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 13. Проверка выборочных данных на нормальность распределения выполнялась по критерию Шапиро — Уилка. При описании результатов были использованы данные, представленные в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_{25}–Q_{75}), различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов свидетельствует, что в исследованных полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалах на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, полистирола и поливинилхлорида обнаружена миграция формальдегида: в материалах для потолка в диапазоне концентраций от 0,003 до 0,01 мг/м^3, значение медианы составило 0,008 мг/м^3 (0,004; 0,01 мкг/м^3); в материалах для отделки стен — от 0,0022 до 0,01 мг/м^3, значение медианы составило 0,007 мг/м^3 (0,006; 0,008 мкг/м^3); в материалах для отделки пола — от 0,005 до 0,01 мг/м^3, значение медианы составило 0,007 мг/м^3 (0,005; 0,01 мкг/м^3) (таблицы 3–5). Концентрации формальдегида находились в пределах установленных для данного вида полимерных материалов гигиенических нормативов [16, 17]. Из водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов миграция других исследуемых химических веществ в воздушную среду на уровне чувствительности методов не зарегистрирована (таблица 3).

Таблица 3 — Уровень миграции химических веществ в воздушную среду из водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов

Наименование вещества	Уровень миграции, мг/м^3 (24 часа), Me [Q_{25}–Q_{75})]	Гигиенический норматив, мг/м^3
Стирол	н/о	0,002
Формальдегид	0,008 [0,004; 0,01]	0,01
Метилметакрилат	н/о	0,01
Бензол	н/о	0,1
Толуол	н/о	0,3
Ксилолы	н/о	0,1
Этилбензол	н/о	0,02
α-Метилстирол	н/о	0,04
Акрилонитрил	н/о	0,03
Метилакрилат	н/о	0,01
Метилметакрилат	н/о	0,01
Этиленгликоль	н/о	0,3
Винилацетат	н/о	0,15
Фенол	н/о	0,003
Бензальдегид	н/о	0,04
Примечание — н/о — химическое вещество не обнаружено при чувствительности данного метода.		

Анализ санитарно-химических результатов исследований полистирольных строительных отделочных материалов показал, что кроме миграции формальдегида регистрировалась эмиссия стирола на уровне 0,001 мг/м^3 (таблица 4).

Таблица 4 — Уровни миграции химических ингредиентов в воздушную среду из органорастворимых полистирольных строительных отделочных материалов (обои) в стандартных условиях моделирования

Наименование вещества	Уровень миграции, мг/м^3 (24 часа), Me [Q_{25}–Q_{75}]	Гигиенический норматив, мг/м^3
Стирол	0,001 [0,001; 0,001]	0,002
Формальдегид	0,007 [0,006; 0,008]	0,01
Метилметакрилат	н/о	0,01
Акрилонитрил	н/о	0,03
Дибутилфталат	н/о	0,1
Диоктилфталат	н/о	0,02
Метанол	н/о	0,5
Бутилацетат	н/о	0,1
Ацетон	н/о	0,35
Этилацетат	н/о	0,1
Метилацетат	н/о	0,07
Пропанол	н/о	0,3
Изопропанол	н/о	0,2
Бутанол	н/о	0,1
Изобутанол	н/о	0,1
Ацетальдегид	н/о	0,01
Примечание — н/о — химическое вещество не обнаружено при чувствительности данного метода.		

Проведенный анализ уровней эмиссии химических веществ в воздушную среду из строительных отделочных материалов на основе поливинилхлорида показывает миграцию алифатического альдегида — формальдегида на уровне 0,007 мг/м^3 (0,005; 0,01) мг/м^3 и углеводородов ароматического ряда — ксилолов на уровне 0,06 мг/м^3 (0,029; 0,083) мг/м^3 (таблица 5).

Таблица 5 — Уровень миграции химических веществ в воздушную среду из строительных отделочных материалов на основе поливинилхлорида (пол)

Наименование вещества	Уровень миграции, мг/м^3 (24 часа), Me [Q_{25}–Q_{75}]	Гигиенический норматив, мг/м^3
Формальдегид	0,007 [0,005; 0,01]	0,01
Диоктилфталат	н/о	0,02
Дибутилфталат	н/о	0,1
Хлористый водород	н/о	0,1
Бензол	н/о	0,1
Толуол	н/о	0,3
Ксилолы	0,06 [0,029; 0,083]	0,1
Этилбензол	н/о	0,02
Стирол	н/о	0,02
α-Метилстирол	н/о	0,04
Акрилонитрил	н/о	0,03
Метилакрилат	н/о	0,01
Метилметакрилат	н/о	0,01

Окончание таблицы 5

Наименование вещества	Уровень миграции, мг/м³ (24 часа), Me [Q_{25}–Q_{75}]	Гигиенический норматив, мг/м³
Этиленгликоль	н/о	0,3
Винилацетат	н/о	0,15
ДМФА	н/о	0,03
Фенол	н/о	0,003
Бензальдегид	н/о	0,04
Изопропилбензол	н/о	0,014
Примечание — н/о — химическое вещество не обнаружено при чувствительности данного метода.		

В результате проведенных санитарно-химических исследований проб воздуха при испытаниях материалов в условиях стандартной температуры установлено, что изученные материалы являются источником миграции ряда химических веществ: формальдегида, стирола, ксилолов, концентрации которых для каждого отдельно взятого отделочного материала были ниже установленных гигиенических нормативов (таблица 6).

Таблица 6 — Содержание в воздухе химических веществ, мигрирующих из полимерных материалов для отделки потолка, стен, пола

Полимерный материал	Температура, °С	Экспозиция, час	Соотношение площади поверхности образца к объему климатической камеры, м²/м³	Наименование вещества, концентрация, мкг/м³					
				формальдегид		стирол		ксилолы	
				мкг/м³	доля ПДК	мкг/м³	доля ПДК	мкг/м³	доля ПДК
Материал для отделки потолка	40	24	0,4	8,0	0,66	н/о	–	н/о	–
Материал для отделки стен	40	24	0,6	7,0	0,58	1,0	0,13	н/о	–
Материал для отделки пола	40	24	0,4	7,0	0,58	н/о	–	0,06	–
ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, мкг/м³				12		8		100	

Для данных химических веществ установлены классы опасности: формальдегид — 2 класс опасности, стирол — 2 класс опасности, ксилолы — 3 класс опасности [18].

По результатам расчета коэффициент суммарной миграции химических веществ для материала для отделки потолка составил K_c = 0,66, для отделки стен — K_c = 1,07, для отделки пола — K_c = 0,03. В результате анализа комплексный показатель оценки потенциального риска (R_i) для исследованных материалов составил 1,1, что характеризуется приемлемым риском для здоровья.

Заключение. Полимерные и полимерсодержащие строительные отделочные материалы различного назначения являются потенциальными источниками формирования многокомпонентного загрязнения воздушной среды помещений, при этом для отделочных материалов на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, на основе полистирола и поливинилхлорида — формальдегид может быть индикаторным загрязнителем воздушной среды помещений при использовании совокупности полимерных материалов и основным показателем для оценки качества воздушной среды помещений.

Комплексный показатель оценки потенциального риска при суммарной эмиссии химических веществ служит гигиеническим критерием оценки опасности для здоровья полимерных и полимерсодержащих строительных материалов при предварительном отборе материалов на стадии отделки помещений при строительстве, реконструкции, модернизации.

Качество воздушной среды при отделке внутренних помещений полимерными материалами на основе водо- и органорастворимых акриловых лакокрасочных материалов, полистирола, поли-

винилхлорида соответствует приемлемому риску для здоровья населения (R_i составил 1,1) и не требует проведения дополнительных корректирующих мероприятий.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Экспериментальные исследования проводились в рамках задания 04.04. «Разработать метод оценки потенциального риска здоровью населения при воздействии химических веществ, выделяющихся в воздушную среду помещений из полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20192041).

Литература

1. *Малышева, А. Г.* Химическое загрязнение воздушной среды жилых помещений как фактор риска здоровью населения / А. Г. Малышева, Н. В. Калинина, С. М. Юдин // Анализ риска здоровью. — 2022. — № 3. — С. 72–82.

2. Проблемы комбинированного действия в токсикологии полимерных материалов / Е. В. Третьякова [и др.] // IV Съезд токсикологов России, Москва, 6–8 нояб. 2013 г. : сб. тр. / Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М., 2013. — С. 484–486.

3. Потенциальная опасность современных отделочных и строительных материалов / Ф. И. Скворцов [и др.] // Химия и технология органических веществ. — 2019. — № 2. — С. 54–64.

4. *Василькевич, В. М.* Изучение эмиссии химических веществ из полимерных отделочно-интерьерных материалов при различных температурных условиях моделирования / В. М. Василькевич, Л. В. Половинкин, Т. П. Крымская // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. Г. Е. Косяченко. — Минск, 2013. — Вып. 22. — С. 152–160.

5. *Василькевич, В. М.* Исследования строительно-интерьерных материалов на полимерной основе в аггравированных условиях моделирования / В. М. Василькевич, Л. В. Половинкин // Проблемы здоровья и экологии. — 2012. — № 4 (34). — С. 127–131.

6. *Василькевич, В. М.* Материалы на полимерной и древесной основе как гигиенически значимые факторы загрязнения воздуха помещений / В. М. Василькевич, Л. В. Половинкин, Ю. А. Соболь // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; редкол.: В. П. Филонов [и др.]. — Минск, 2010. — Вып. 16. — С. 287–291.

7. *Зинченко, Н. А.* Особенности формирования загрязнения внутри жилых помещений / Н. А. Зинченко // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. — 2013. — № 12 (249). — С. 43–45.

8. *Ренц, А. И.* Измерение концентраций летучих органических соединений как критерий оценки экологической безопасности внутренней среды помещений / А. И. Ренц // Экология урбанизированных территорий. — 2020. — № 4. — С. 58–62.

9. Жилье: комплексный взгляд / под общ. ред. В. М. Агапкина, науч. ред. А. В. Черняк, В. З. Черняк. — М. : АВЧ, 2001. — 975 с.

10. *Хоружая, Т. А.* Оценка экологической опасности / Т. А. Хоружая. — М. : Книга-Сервис, 2002. — 203 с.

11. *Кикинева, Е. Г.* Безопасность строительных отделочных материалов на основе полимеров / Е. Г. Кикинева // Потребительская кооперация. — 2015. — № 3. — С. 46–51.

12. *Гичев, Ю. П.* Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека: аналитический обзор / Ю. П. Гичев. — Новосибирск, 2003. — 137 с.

13. *Губернский, Ю. Д.* Актуальные вопросы гигиены жилой среды и пути их решения / Ю. Д. Губернский, Н. В. Калинина // Гигиена и санитария. — 2007. — № 5. — С. 8–10.

14. Health and environment: communicating the risks / World Health Organization. — Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2013. — 54 p.

15. Метод оценки потенциального риска здоровью населения при воздействии химических веществ в условиях использования совокупности полимерных и полимерсодержащих строительных отделочных материалов: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 26.08.2022, № 046–0622 / разраб.: Р. В. Богданов [и др.]. — Минск : [б. и.], 2022. —12 с.

16. Требования к полимерным и полимерсодержащим строительным материалам и мебели : утв. Решением Комис. тамож. союза 28 мая 2010 г. № 299 // Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзо-

ру (контролю). — М. : Федер. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — Гл. II, разд. 6. — С. 720–730.

17. Требования к товарам бытовой химии и лакокрасочным материалам : утв. Решением Комис. тамож. союза 28 мая 2010 г. № 299 // Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). — М. : Федер. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — Гл. II, разд. 5. — С. 682–723.

18. Показатели безопасности и безвредности атмосферного воздуха [Электронный ресурс]: гигиен. норматив : утв. постановлением Совета Министров Респ. Беларусь 25.01.2021 № 37. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1. — Дата доступа: 08.09.2023.

Bogdanov R. V., Vasilkevich V. M., Chernyshova E. V., Yeutserava A. A., Krymskaya T. P.

STUDY AND ASSESSMENT OF EMISSIONS OF CHEMICALS RELEASED FROM POLYMER-BASED AND POLYMER-CONTAINING BUILDING FINISHING MATERIALS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Polymeric and polymer-containing construction and finishing materials are widely used in construction, and during their use, there can be emissions of harmful chemical substances that affect indoor air quality and have a direct impact on public health.

Based on our own sanitary-chemical research, it has been demonstrated that polymer-containing construction and finishing materials of various purposes can be potential sources of complex air pollution in indoor environments. When a combination of materials based on water- and solvent-based acrylic coatings, polystyrene, and polyvinyl chloride is used, the determination of formaldehyde emissions can serve as a marker for indoor air pollution. The assessment of potential risk from the cumulative emission of chemical substances has shown that the indoor air quality when using these polymeric materials for interior finishing corresponds to an acceptable risk level for public health.

Keywords: chemical substances, xenobiotics, toxicity, hazard, emission, polymer material, building finishing material.

References.

1. *Malysheva A. G., Kalinina N. V., Yudin S. M.* Chemical air pollution in residential premises as a health risk factor. *Health risk analysis*. 2022; 3: 72–82. (in Russian)

2. *Tret'yakova E.V., Leonova D. I., Nekhoroshkova Yu.V., Tret'yakov A. M.* Problems of combined action in the toxicology of polymeric materials. In: *IV Congress of Toxicologists of Russia proceedings*, 2013, Nov. 6–8; Moscow. Moscow; 2013: 484–6. (in Russian)

3. *Skvortsov F. I., Shvetsova-Shilovskaya T.N., Panteleev V. V. Khrustalev R. A.* Potential danger of modern decoration and building materials. *Chemistry and Technology of Organic Substances*. 2019; 2(10): 54–64. (in Russian)

4. *Vasilkevich V. M., Polovinkin L. V., Crimskaia T. P.* Study of chemicals emission from polymer finishing and interior materials at different temperature conditions of modeling. In: Kosyachenko G. E., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]:* collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 22. Minsk; 2013: 152–60. (in Russian)

5. Vasilkevich V. M., Polovinkin L. V. Studies of construction and interior polymer-based materials in aggravated modeling conditions. *Health and Ecology Issues*. 2012; 4: 127–31. (in Russian)

6. Vasilkevich V. M., Polovinkin L. V., Sobol Iu. A. The polymeric and wood-based materials are as hygienically significant factors of pollutions indoor air. In: Filonov V. P. et al., eds. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]:* collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 16; 2010: 287–91. (in Russian)

7. Zinchenko N. A. Formation indoor pollution residence. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2013; 12(249): 43–5. (in Russian)

8. Renz A. I. Measurement of the concentration of volatile organic compounds as a criterion for assessing the environmental safety of the indoor environment. *Ekologiya urbanizirovannykh territoriy [Ecology of urban areas]*. 2020; 4: 58–62. (in Russian)

9. Agapkin V. M., Bogoslovskiy V. N., Baybarodov S. P. et al.; Chernyak A. V., Chernyak V. Z., eds. Housing: a comprehensive view. Moscow; AVCh; 2001. 975 p. (in Russian)

10. Khoruzhaya T. A. Environmental hazard assessment. Moscow : Kniga-Servis; 2002. 203 p. (in Russian)

11. Kikineva E. G. Safety of polymer-based building finishing materials. *Potrebitel'skaya kooperatsiya*. 2015; 3: 46–51. (in Russian)

12. Gichev Yu. P. Environmental pollution and environmental causes of human pathology: an analytical review. Novosibirsk; 2003. 137 p. (in Russian)

13. Gubernsky Yu.D., Kalinlna N. V. Topical aspects of dwelling environmental hygiene and ways of their solution. *Gig Sanit [Hygiene and Sanitation]*. 2007; 5: 8–10. (in Russian)

14. WHO. Health and environment: communicating the risks. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013. 54 p.

15. Method for assessing the potential risk to public health when exposed to chemicals under conditions of using a set of polymer and polymer-containing building finishing materials: instructions for use, reg. No 046–0622: approved by the Chief Sanitary Doctor of the Republic of Belarus on August 26, 2022. Minsk; 2022. 12 p. (in Russian)

16. Requirements for polymer and polymer-containing building materials and furniture: approved by the Decision of the Customs Union Commission on May 28, 2010 No 299. In: Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control). Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2010; Ch. II, sec. 6: 720–30. (in Russian)

17. Requirements for household chemicals and paints and varnishes: approved by the Decision of the Customs Union Commission on May 28, 2010 No 299. In: Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control). Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2010; Ch. II, sec. 5: 682–723. (in Russian)

18. Indicators of safety and harmlessness of atmospheric air: hygienic standard: approved by Resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus on January 25, 2021 No 37. Available at: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037&p1=1 (accessed 08 September 2023). (in Russian)

e-mail для переписки: *promtox@rspch.by*

Поступила 28.09.2023

УДК 613.632.2;613.633

Васильева Е. Н., Бартош М. А., Мельник Д. К., Елисеенко А. Н., Карпенко Е. А., Парахня Е. В., Потапова О. А., Климович О. М., Андреев С. В., Гапанович В. Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ЦЕФЕПИМА ГИДРОХЛОРИД В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

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

Аннотация. Определение параметров токсичности фармацевтической субстанции цефепима гидрохлорид при однократном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии на мышах и крысах показало, что LD_{50} для мышей — самцов и самок составило 23 653,28 мг/кг, для крыс — самцов и самок — 23 653,28 и 22 163,89 мг/кг соответственно (4 класс опасности); CL_{50} для крыс и мышей обоих полов составило 40 252,16 мг/м^3 (3 класс опасности), что позволяет отнести исследуемую субстанцию к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) по лимитирующему значению.

Ключевые слова: острая токсичность, цефепима гидрохлорид, внутрижелудочное введение, ингаляционное воздействие.

Введение. Фармацевтическая промышленность занимает особое место в экономике в силу социальной значимости производимой продукции, высокой степени наукоемкости, технологичности производства и инвестиционной привлекательности. Организация собственного промышленного производства лекарственных средств, наличие развитой системы их реализации и оценки безопасности являются стратегически важной задачей социально ориентированного государства.

Развитие фармацевтической промышленности зависит не только от расширения спектра выпускаемых лекарственных препаратов, но и требует всестороннего исследования их влияния на организм человека, оценки реальной опасности с обязательным определением предельных допустимых уровней негативного воздействия.

В Республике Беларусь не проведено обоснование предельно допустимых концентраций и классов опасности фармацевтической субстанции цефепима гидрохлорид (далее — ФС ЦЕ) в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, а также отсутствуют метрологически аттестованные и внесенные в реестр Госстандарта Республики Беларусь методики измерений концентраций данного вещества в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе.

Цель работы — определение параметров токсичности ФС ЦЕ при однократном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии на аутбредных мышах и крысах линии Вистар.

Материалы и методы. Исследования выполнены в отделе экспериментальной медицины и фармации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» согласно утвержденным стандартным операционным процедурам, в соответствии с требованиями ТКП 125-2008 [1], инструкций 1.1.11-12-206-2003 [2] и 1.1.11-12-35-2004 [3].

Цефепима гидрохлорид (эмпирическая формула: $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, молекулярная масса — 480,56 г/моль, CAS № 88040-23-7) — прототипный цефалоспорин четвертого поколения, связанный с расширенным спектром синтеза активности в лабораторных условиях против грамотрицательных и грамположительных патогенов при ингибировании бактериальной оболочки клетки путем инактивации пенициллин-связывающих белков. Цефепим устойчив к большинству β-лактамаз, включая β-лактамазы расширенного спектра. Он был одобрен для лечения инфекций от средней степени тяжести до тяжелых.

Объектом исследования служили ФС ЦЕ (производства Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., Китай), аутбредные мыши и крысы линии Вистар. Манипуляции с грызунами проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [4]. Проведение исследований рассмотрено в установленном порядке на заседании комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» и одобрено ее решением.

Для изучения острой токсичности использовали аутбредных белых мышей (10–12-недельного возраста) весом 23–31 г и крыс линии Вистар (10–12-недельного возраста) весом 220–290 г и 320–440 г обоих полов, полученных из вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», а также поставляемых коммерческим разводчиком в сопровождении с ветеринарным свидетельством установленного образца.

Животных содержали в поликарбонатных клетках в условиях контролируемой окружающей среды (температура 18–22 °С, влажность 40–75 %, с соблюдением 12-часового цикла день/ночь). Кормление животных осуществлялось согласно рациону, разработанному на основании ГОСТ 33215-2014, грызуны имели постоянный доступ к питьевой воде, качество которой соответствовало установленным требованиям.

Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензионного пакета программ GraphPad 7.0 методами параметрической статистики, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Среднесмертельные дозы/концентрации (LD_{50}/CL_{50}) определяли методом пробит-анализа с использованием программы StatPlus.

Исследование острой внутрижелудочной токсичности проведено на 50 (25 ♂ и 25 ♀) аутбредных мышах и крысах линии Вистар возрастом 10–12 недель. Были сформированы по 4 экспериментальные группы мышей и крыс (по 5 ♂ и 5 ♀ в каждой), отдельно формировали серию интактных животных (5 ♂ и 5 ♀), которым никаких введений не осуществляли. Введение исследуемой субстанции осуществляли внутрижелудочно в виде 20 % (для мышей) и 50 % (для крыс) водного раствора в следующем диапазоне доз: 15 000–30 000 мг/кг, точно пересчитывая объем в зависимости от массы тела животного.

Исследование по изучению острой ингаляционной токсичности было проведено на 50 (25 ♂ и 25 ♀) аутбредных мышах и крысах линии Вистар возрастом 10–12 недель. По аналогии с вышеописанным экспериментом были сформированы по 4 экспериментальные группы мышей и крыс (по 5 ♂ и 5 ♀ в каждой), а также серия интактных животных. Диапазон концентрации ФС ЦЕ для

ингаляционного воздействия на животных рассчитывали согласно Инструкции 1.1.11-12.206.2003 [2], который составил 15 000–30 000 мг/м^3.

Ингаляционное воздействие осуществляли с помощью специализированного оборудования — распылителя твердых частиц серии RBG 1000» («PALAS», Германия).

Во время эксперимента животные фиксировались в индивидуальных держателях с носовой насадкой, через которую осуществлялось дыхание. Распылитель твердых частиц (генератор пыли) автоматически поддерживал необходимый для дыхания животных поток воздуха и задавал необходимую концентрацию пыли. Распыление ФС ЦЕ происходило непрерывно в течение 2 часов (мыши) и 4 часов (крысы).

Животные распределялись по сериям рандомизированно. В качестве критерия принималась масса тела животного таким образом, чтобы индивидуальное значение не отклонялось от показателя среднего значения в пределах одной группы более чем на 10 %.

Результаты и их обсуждение. После внутрижелудочного введения исследуемой субстанции проводили клинический осмотр на протяжении всего периода наблюдений (14 суток): в первые сутки — через 1, 5, 30 и 60 минут, 4 и 6 часов, в последующем — 1 раз в день. Интенсивность клинических проявлений интоксикации находилась в прямой зависимости от вводимой дозы ФС ЦЕ, при этом симптомы для всех грызунов были схожи: наступали в первые 6 часов после введения, постепенно нарастая от замедленной/пассивной двигательной активности и угнетения дыхания к слабой двигательной активности, затрудненному дыханию, судорогам, коме и последующей гибели экспериментальных животных, наступающей после 6 часов наблюдения, а также на 2–3-и сутки эксперимента. Процент выживаемости и другие показатели токсикометрии ФС ЦЕ приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели токсикометрии у лабораторных грызунов при внутрижелудочном введении ФС ЦЕ

Вид животных	Пол	Доза, мг/кг	Выживаемость, %	LD_{16}, мг/кг	LD_{50}, мг/кг с доверит. границами	LD_{84}, мг/кг
Мыши	♂	15 000	100	19 537,59	23 653,28 ± 1 840,59 (19 489,57 ÷ 27 816,99)	27 768,97
		20 000	80			
		25 000	40			
		30 000	0			
	♀	15 000	100	19 537,59	23 653,28 ± 18 40,59 (19 489,57 ÷ 27 816,99)	27 768,97
		20 000	80			
		25 000	40			
		30 000	0			
Крысы	♂	15 000	100	19 537,59	23 653,28 ± 1 840,59 (19 489,57 ÷ 27 816,99)	27 768,97
		20 000	80			
		25 000	40			
		30 000	0			
	♀	15 000	100	16 266,37	22 163,89 ± 2 637,45 (16 197,56 ÷ 28 130,23)	28 061,42
		20 000	60			
		25 000	40			
		30 000	0			

При вскрытии павших животных и выведенных из эксперимента в ходе запланированной некропсии (эвтаназия ингаляцией CO_2) выпот в грудной и брюшной полостях отсутствовал. Внутренние органы — без видимых повреждений, париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие.

Относительная и абсолютная масса органов (головной мозг, тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, почки) у животных опытных групп не отличалась от значений соответствующего показателя в группах интактных мышей и крыс. Весовые коэффициенты внутренних органов и результаты макроскопических исследований свидетельствовали об отсутствии негативного влияния ФС ЦЕ на основные органы жизнеобеспечения в сравнении с интактными животными (таблица 2).

Таблица 2 — Относительная масса внутренних органов крыс и мышей при однократном внутрижелудочном введении ФС ЦЕ, M ± m

Вид животных	Пол	Доза, мг/кг	Показатель						
			тимус	сердце	легкие	печень	селезенка	почки	головной мозг
Мыши	♂	Интактные животные	0,15 ± 0,03	0,53 ± 0,04	0,62 ± 0,05	4,64 ± 0,24	0,63 ± 0,05	1,29 ± 0,05	1,35 ± 0,07
		15 000	0,13 ± 0,02	0,55 ± 0,04	0,75 ± 0,09	4,66 ± 0,24	0,58 ± 0,05	1,30 ± 0,05	1,23 ± 0,11
		20 000	0,13 ± 0,02	0,51 ± 0,03	0,66 ± 0,05	4,74 ± 0,19	0,58 ± 0,05	1,23 ± 0,04	1,29 ± 0,07
		25 000	0,11 ± 0,01	0,50 ± 0,05	0,59 ± 0,04	4,31 ± 0,11	0,54 ± 0,03	1,18 ± 0,14	1,06 ± 0,13
		30 000	–	–	–	–	–	–	–
	♀	Интактные животные	0,09 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,58 ± 0,04	4,14 ± 0,08	0,48 ± 0,07	0,83 ± 0,06	1,14 ± 0,04
		15 000	0,11 ± 0,03	0,41 ± 0,02	0,57 ± 0,02	4,32 ± 0,23	0,58 ± 0,04	0,85 ± 0,09	1,15 ± 0,06
		20 000	0,11 ± 0,01	0,44 ± 0,02	0,57 ± 0,09	4,46 ± 0,19	0,59 ± 0,02	0,76 ± 0,06	1,13 ± 0,08
		25 000	0,08 ± 0,01	0,38 ± 0,02	0,56 ± 0,02	4,18 ± 0,03	0,45 ± 0,01	0,78 ± 0,07	1,09 ± 0,04
		30 000	–	–	–	–	–	–	–
Крысы	♂	Интактные животные	0,15 ± 0,02	0,34 ± 0,01	0,71 ± 0,05	5,46 ± 0,17	0,51 ± 0,04	0,83 ± 0,03	0,63 ± 0,04
		15 000	0,13 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,90 ± 0,07	5,06 ± 0,14	0,48 ± 0,05	0,80 ± 0,02	0,62 ± 0,04
		20 000	0,16 ± 0,02	0,37 ± 0,03	0,95 ± 0,10	4,86 ± 0,35	0,69 ± 0,16	0,77 ± 0,04	0,65 ± 0,05
		25 000**	0,12 ± 0,01	0,33 ± 0,02	0,88 ± 0,11	5,22 ± 0,05	0,61 ± 0,25	0,85 ± 0,06	0,66 ± 0,03
		30 000	–	–	–	–	–	–	–
	♀	Интактные животные	0,17 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,84 ± 0,08	4,94 ± 0,16	0,58 ± 0,07	0,75 ± 0,04	0,69 ± 0,03
		15 000	0,16 ± 0,03	0,34 ± 0,02	0,98 ± 0,05	4,55 ± 0,09	0,45 ± 0,01	0,77 ± 0,03	0,70 ± 0,03
		20 000*	0,18 ± 0,02	0,35 ± 0,01	0,84 ± 0,12	4,39 ± 0,16	0,46 ± 0,05	0,78 ± 0,03	0,72 ± 0,05
		25 000**	0,15 ± 0,05	0,32 ± 0,01	0,82 ± 0,14	5,33 ± 0,90	0,43 ± 0,02	0,82 ± 0,08	0,71 ± 0,05
		30 000	–	–	–	–	–	–	–

* данные получены от трех животных;
** данные получены от двух животных.

Однократное внутрижелудочное введение раствора ФС ЦЕ не оказывало статистически достоверного влияния на прирост абсолютной массы тела у мышей и крыс опытных групп по сравнению с аналогичной динамикой по ходу эксперимента у интактных животных (таблица 3).

Таблица 3 — Динамика абсолютной массы тела крыс и мышей при однократном внутрижелудочном введении ФС ЦЕ, M ± m

Вид животных	Пол	Доза, мг/кг	Показатель				
			исходные данные, г	через 7 суток, г	через 14 суток, г	прирост через 7 суток, %	прирост через 14 суток, %
Мыши	♂	Интактные животные	28,24 ± 0,53	30,10 ± 0,37	32,02 ± 0,38	6,64 ± 0,93	13,48 ± 1,11
		15 000	28,18 ± 0,70	29,82 ± 0,49	31,60 ± 0,36	5,90 ± 1,01	12,30 ± 1,79
		20 000	28,30 ± 0,56	30,23 ± 0,50	31,90 ± 0,32	5,33 ± 0,50	11,20 ± 1,26
		25 000**	28,36 ± 0,61	29,60 ± 0,10	30,70 ± 0,10	0,25 ± 2,85*	4,00 ± 3,00*
		30 000	28,32 ± 0,80	–	–	–	–

Окончание таблицы 3

Вид животных	Пол	Доза, мг/кг	Показатель				
			исходные данные, г	через 7 суток, г	через 14 суток, г	прирост через 7 суток, %	прирост через 14 суток, %
Мыши	♀	Интактные животные	26,02 ± 0,39	27,60 ± 0,48	29,04 ± 0,41	6,06 ± 0,96	11,62 ± 0,70
		15 000	25,82 ± 0,67	27,22 ± 0,54	28,60 ± 0,33	5,50 ± 1,24	10,96 ± 1,86
		20 000	26,06 ± 0,53	27,20 ± 0,51	28,48 ± 0,42	5,20 ± 1,48	10,20 ± 2,59
		25 000**	25,84 ± 0,60	25,55 ± 0,05	26,50 ± 0,10	3,45 ± 1,05	7,30 ± 1,30
		30 000	25,96 ± 0,73	–	–	–	–
Крысы	♂	Интактные животные	248,80 ± 17,05	271,60 ± 17,96	297,80 ± 18,94	9,26 ± 1,10	19,98 ± 2,44
		15 000	250,60 ± 8,24	268,20 ± 8,16	297,80 ± 7,98	7,06 ± 0,67	19,02 ± 2,38
		20 000	250,00 ± 10,34	255,30 ± 15,69	296,80 ± 15,93	3,65 ± 2,78	18,38 ± 1,56
		25 000**	252,20 ± 12,17	245,50 ± 2,50	280,00 ± 14,00	7,95 ± 1,55	23,00 ± 3,20
		30 000	253,20 ± 9,49	–	–	–	–
	♀	Интактные животные	232,60 ± 2,11	246,00 ± 4,27	264,80 ± 7,28	5,76 ± 1,69	13,82 ± 2,89
		15 000	232,20 ± 5,31	244,00 ± 4,72	257,60 ± 5,58	5,14 ± 1,34	11,00 ± 1,65
		20 000◊	234,00 ± 3,90	243,20 ± 3,44	259,70 ± 3,38	3,10 ± 1,36	10,17 ± 2,48
		25 000**	233,40 ± 4,09	231,50 ± 0,50	254,50 ± 2,50	2,40 ± 3,70	7,35 ± 5,35
		30 000	233,40 ± 5,05	–	–	–	–

* достоверность различий по сравнению со значениями данного показателя у интактных животных по критерию Dunnett's (ANOVA), при $p < 0,05$;
◊ данные получены от трех животных;
** данные получены от двух животных.

Рассчитанное LD_{50} при однократном внутрижелудочном введении ФС ЦЕ мышам и крысам позволяет отнести ее к 4-му классу опасности (малоопасные) [5]. Коэффициент видовой чувствительности равен 1, видовая чувствительность не выражена.

После ингаляционного воздействия за крысами и мышами было установлено наблюдение в течение 14 дней: регистрировали выживаемость, проводили внешний осмотр, отмечали поведенческие реакции и другие общепринятые показатели оценки общего состояния (в первые сутки — через 1, 5, 30 и 60 минут, 4 и 6 часов, в последующем — 1 раз в день). Типичным клиническим признаком интоксикации у животных, подвергшихся ингаляционному воздействию ФС ЦЕ в концентрациях 25 000 и 30 000 мг/м^3, была замедленная двигательная активность на протяжении первого часа после окончания воздействия. Показатели токсикометрии исследуемой субстанции при ингаляционном воздействии представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели токсикометрии у лабораторных грызунов при ингаляционном воздействии ФС ЦЕ

Вид животных	Пол	Концентрация, мг/м^3	Выживаемость, %	CL_{16}, мг/м^3	CL_{50}, мг/м^3 с доверит. границами	CL_{84}, мг/м^3
Мыши	♂	15 000	100	28 955,44	40 252,16 ± 7 144,67 (20 415,37 ÷ 60 088,95)	51 548,88
		20 000	100			
		25 000	100			
		30 000	80			
	♀	15 000	100	28 955,44	40 252,16 ± 7 144,67 (20 415,37 ÷ 60 088,95)	51 548,88
		20 000	100			
		25 000	100			
		30 000	80			

Окончание таблицы 4

Вид животных	Пол	Концентрация, мг/м³	Выживаемость, %	CL_{16}, мг/м³	CL_{50}, мг/м³ с доверит. границами	CL_{84}, мг/м³
Крысы	♂	15 000	100	28 955,44	40 252,16 ± 71 44,67 (20 415,37 ÷ 60 088,95)	51 548,88
		20 000	100			
		25 000	100			
		30 000	80			
	♀	15 000	100	28 955,44	40 252,16 ± 71 44,67 (20 415,37 ÷ 60 088,95)	51 548,88
		20 000	100			
		25 000	100			
		30 000	80			

Рассчитанные CL_{50} при ингаляционном воздействии ФС ЦЕ лабораторным животным позволяют отнести ее к 3-му классу опасности (умеренно опасные) по ГОСТ 12.1.007-76 [5].

Статистический анализ массы тела животных опытных групп обоих видов через 7 и 14 суток после однократного ингаляционного воздействия не выявил достоверных изменений данного показателя по сравнению с интактными животными. На протяжении всего периода наблюдений у животных всех опытных серий отмечался положительный прирост массы тела относительно исходных значений (таблица 5).

Таблица 5 — Динамика абсолютной массы тела крыс и мышей при однократном ингаляционном воздействии ФС ЦЕ, M ± m

Вид животных	Пол	Концентрация, мг/м³	Показатель				
			исходные данные, г	через 7 суток, г	через 14 суток, г	прирост через 7 суток, %	прирост через 14 суток, %
Мыши	♂	Интактные животные	27,60 ± 1,14	31,26 ± 0,99	34,68 ± 0,85	13,52 ± 2,48	26,14 ± 3,63
		15 000	27,44 ± 0,84	30,92 ± 1,01	35,38 ± 1,35	12,70 ± 1,70	29,06 ± 3,90
		20 000	27,78 ± 0,78	30,56 ± 0,69	34,24 ± 0,61	10,10 ± 1,56	23,56 ± 3,44
		25 000	37,32 ± 0,66	30,44 ± 0,76	33,40 ± 0,74	11,44 ± 1,54	22,32 ± 1,98
		30 000	27,18 ± 1,13	30,43 ± 0,29	32,70 ± 0,90	8,43 ± 3,24	16,73 ± 5,93
	♀	Интактные животные	24,72 ± 0,81	26,16 ± 0,50	28,18 ± 0,54	6,02 ± 1,62	14,30 ± 2,85
		15 000	24,80 ± 0,51	25,44 ± 0,41	27,42 ± 0,32	2,64 ± 0,74	10,70 ± 2,28
		20 000	24,80 ± 0,47	26,00 ± 0,70	27,76 ± 1,00	4,84 ± 1,99	11,88 ± 3,22
		25 000	24,68 ± 0,47	25,92 ± 0,50	27,18 ± 0,63	5,04 ± 0,91	10,10 ± 0,68
		30 000	25,00 ± 0,61	26,30 ± 1,05	27,93 ± 0,87	5,08 ± 1,69	11,60 ± 1,40
Крысы	♂	Интактные животные	371,40 ± 18,81	387,40 ± 18,24	413,20 ± 19,84	4,40 ± 0,85	11,32 ± 1,40
		15 000	367,00 ± 12,35	381,80 ± 10,89	401,80 ± 10,43	4,12 ± 0,80	9,60 ± 0,97
		20 000	366,40 ± 6,81	381,60 ± 6,93	406,40 ± 5,89	4,16 ± 1,10	10,96 ± 1,34
		25 000	365,60 ± 22,62	380,40 ± 21,90	403,20 ± 22,29	4,16 ± 1,25	10,50 ± 1,68
		30 000	366,40 ± 12,98	389,00 ± 15,35	412,30 ± 18,36	3,93 ± 1,60	10,13 ± 2,71
	♀	Интактные животные	273,80 ± 14,46	287,80 ± 15,84	304,00 ± 19,00	5,08 ± 0,49	10,84 ± 1,60
		15 000	269,60 ± 10,85	279,80 ± 9,55	288,80 ± 10,84	3,88 ± 0,70	7,18 ± 0,75
		20 000	274,20 ± 8,26	292,80 ± 9,01	307,00 ± 10,26	6,78 ± 0,36	11,94 ± 1,16
		25 000	273,00 ± 4,03	284,80 ± 5,88	302,00 ± 6,78	4,28 ± 0,74	10,58 ± 1,01
		30 000	277,20 ± 11,21	292,80 ± 10,42	304,80 ± 11,23	2,55 ± 0,75	6,73 ± 0,90

Анализ весовых коэффициентов внутренних органов крыс-самцов, подвергшихся воздействию ФС ЦЕ в концентрации 15 000 мг/м³, выявил достоверное увеличение относительной массы

легких — на 79,55% и снижение относительной массы печени — на 17,20% по сравнению с интактными животными. Значения относительной массы основных органов жизнеобеспечения самцов и самок мышей и самок крыс остальных опытных групп не отличались от зарегистрированных у интактных животных (таблица 6).

Таблица 6 — Относительная масса внутренних органов крыс и мышей при однократном ингаляционном воздействии ФС ЦЕ, M ± m

Вид животных	Пол	Концентрация, мг/м^3	Показатель						
			тимус	сердце	легкие	печень	селезенка	почки	головной мозг
Мыши	♂	Интактные животные	0,17 ± 0,02	0,54 ± 0,01	0,86 ± 0,01	4,04 ± 0,13	0,50 ± 0,06	1,08 ± 0,03	1,04 ± 0,02
		15 000	0,19 ± 0,03	0,52 ± 0,04	0,80 ± 0,07	3,84 ± 0,27	0,55 ± 0,06	1,04 ± 0,08	1,04 ± 0,08
		20 000	0,16 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,82 ± 0,04	4,02 ± 0,09	0,55 ± 0,04	0,94 ± 0,10	1,07 ± 0,04
		25 000	0,17 ± 0,01	0,56 ± 0,04	0,85 ± 0,08	4,03 ± 0,19	0,58 ± 0,05	1,02 ± 0,07	1,05 ± 0,02
		30 000	0,19 ± 0,03	0,53 ± 0,19	0,86 ± 0,05	4,26 ± 0,16	0,56 ± 0,05	1,14 ± 0,05	1,06 ± 0,07
	♀	Интактные животные	0,17 ± 0,02	0,54 ± 0,01	0,86 ± 0,01	4,04 ± 0,13	0,50 ± 0,06	1,08 ± 0,03	1,04 ± 0,02
		15 000	0,19 ± 0,03	0,52 ± 0,04	0,80 ± 0,07	3,84 ± 0,27	0,55 ± 0,06	1,04 ± 0,08	1,04 ± 0,08
		20 000	0,16 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,82 ± 0,04	4,02 ± 0,09	0,55 ± 0,04	0,94 ± 0,10	1,07 ± 0,04
		25 000	0,17 ± 0,01	0,56 ± 0,04	0,85 ± 0,08	4,03 ± 0,19	0,58 ± 0,05	1,02 ± 0,07	1,05 ± 0,02
		30 000	0,19 ± 0,03	0,53 ± 0,19	0,86 ± 0,05	4,26 ± 0,16	0,56 ± 0,05	1,14 ± 0,05	1,06 ± 0,07
Крысы	♂	Интактные животные	0,12 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,44 ± 0,02	4,36 ± 0,13	0,43 ± 0,03	0,70 ± 0,04	0,46 ± 0,03
		15 000	0,15 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,79 ± 0,12*	3,61 ± 0,13*	0,47 ± 0,05	0,66 ± 0,07	0,48 ± 0,00
		20 000	0,12 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,62 ± 0,06	4,00 ± 0,16	0,36 ± 0,03	0,65 ± 0,03	0,50 ± 0,00
		25 000	0,16 ± 0,02	0,38 ± 0,03	0,68 ± 0,03	3,88 ± 0,15	0,39 ± 0,02	0,70 ± 0,03	0,46 ± 0,02
		30 000	0,12 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,67 ± 0,06	3,96 ± 0,12	0,56 ± 0,06	0,69 ± 0,03	0,50 ± 0,03
	♀	Интактные животные	0,17 ± 0,01	0,37 ± 0,04	0,74 ± 0,07	4,63 ± 0,26	0,42 ± 0,04	0,70 ± 0,04	0,63 ± 0,04
		15 000	0,15 ± 0,01	0,38 ± 0,03	0,82 ± 0,03	4,78 ± 0,17	0,48 ± 0,07	0,75 ± 0,03	0,65 ± 0,05
		20 000	0,21 ± 0,03	0,45 ± 0,02	0,80 ± 0,12	4,87 ± 0,27	0,44 ± 0,04	0,64 ± 0,03	0,58 ± 0,03
		25 000	0,17 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,70 ± 0,04	4,67 ± 0,19	0,40 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,62 ± 0,01
		30 000	0,13 ± 0,01	0,38 ± 0,02	0,74 ± 0,11	4,37 ± 0,12	0,53 ± 0,03	0,64 ± 0,04	0,57 ± 0,04

* достоверность различий по сравнению со значениями данного показателя у интактных животных по критерию Dunnett's (ANOVA), при $p < 0,05$.

В процессе исследования не выявлена тенденция к увеличению смертности особей одного пола суммарно во всех группах, что свидетельствует об отсутствии гендерной чувствительности. Коэффициент видовой чувствительности равен 1, видовая чувствительность не выражена.

Заключение. Обобщая полученные результаты приведенных выше исследований, можно сделать вывод о том, что ФС ЦЕ относится к умеренно опасным веществам (3-й класс опасности [5]), не оказывает существенного влияния на прирост массы тела, макроскопическое строение и величину весовых коэффициентов внутренних органов лабораторных животных.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования проведены в рамках НИР «Научно обосновать предельно допустимые концентрации, классы опасности и разработать методики измерений фармацевтической субстанции цефепима гидрохлорид в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе», подпрограмма 2 «Нормативная правовая база» государствен-

ной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20221731).

Литература

1. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 — Введ. 28.03.2008. — Минск, 2008. — 34 с.

2. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 30.12.2003 № 206 // Сб. нормативных документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2003. — 51 с.

3. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131 // Сб. нормативных документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2004. — 43 с.

4. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях / Совет Европы. — Страсбург, 1986. — 13 с.

5. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. — Введ. 01.01.1977. — М. : Стандартинформ, 2007. — 5 с.

Vasilyeva E. N., Bartosh M. A., Melnik D. K., Eliseenko A. N, Karpenko E. A., Parakhnya E. V., Potapova O. A., Klimovich O. M., Andreyev S. V., Gapanovich V. N.

TOXICITY CHARACTERISTICS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE CEFEPIME HYDROCHLORIDE IN AN ACUTE EXPERIMENT ON LABORATORY ANIMALS

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus

Determination of toxicity parameters of the pharmaceutical substance cefepime hydrochloride with a single intragastric administration and inhalation exposure in rats and mice showed that LD_{50} for male and female mice was 23 653.28 mg/kg, for male and female rats — 23 653.28 mg/kg and 22 163.89 mg/kg, respectively (fourth hazard class); CL_{50} at inhalation exposure for rats and mice was 40 252.16 mg/m^3 for both sexes (third hazard class). It makes possible to classify this substance as moderately dangerous substances (third hazard class) according to the limiting value.

Keywords: acute toxicity, cefepime hydrochloride, intragastric administration, inhalation exposure.

References.

1. Good laboratory practice: (TKP) 125-2008. Minsk; 2008. 34 p. (in Russian)

2. Hygienic regulation of medicines in the air of the working area, atmospheric air of populated areas and water of water bodies: instruction 1.1.11-12-206-2003. In: Collection of normative documents. Minsk; 2003: 51 p. (in Russian)

3. Requirements for conducting experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruction 1.1.11-12-35-2004. In: Collection of normative documents. Minsk; 2004: 43 p. (in Russian)

4. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiments or for other scientific purposes. Strasbourg; 1986. 13 p.

5. State Standard 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow: Standartinform Publ., 2007. (in Russian)

e-mail для переписки: *lotios@yandex.by*

Поступила 31.10.2023

УДК [615.9:546.72]-022.532

Василькевич В. М.[1], Богданов Р. В.[1], Куликовская В. И.[2], Гилевская К. С.[2]

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАНОКОМПОЗИТОВ ХИТОЗАН-СЕРЕБРО (РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА)

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

[2]Государственное научное учреждение «Институт химии новых материалов НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Отечественными учеными-химиками по методу «зеленой химии» синтезированы нанокомпозиты хитозан-Ag, которые планируется использовать в качестве антимикробных покрытий на медицинских изделиях для предотвращения бактериальной контаминации. В публикации представлены результаты подострого токсикологического эксперимента, характеризующего токсические эффекты, которые развивались в организме животных в ответ на внутрижелудочное введение нанокомпозитов хитозан-Ag.

Ключевые слова: наночастицы серебра, хитозан, токсические эффекты, глутатион.

Введение. Наночастицы серебра (далее — НЧ Ag) из всех синтезированных/сконструированных человеком наночастиц являются наиболее изученными, массово воспроизводимыми и в то же время по-прежнему перспективными кандидатами для эффективного применения в области ветеринарии и фармацевтических наук, косметической и лакокрасочной промышленности, упаковки для пищевой продукции и прочих сферах. Особый интерес у ученых к изучению потенциальных возможностей практического применения НЧ Ag в биомедицинских приложениях, например, в качестве антимикробного компонента. Так, в современной нанотехнологии сформировалось отдельное направление — создание и использование нанокомпозитов на основе металлических частиц и полимеров в качестве противомикробных препаратов и изделий медицинского назначения с антимикробными свойствами [1–3].

К настоящему моменту в литературе описано большое количество методов синтеза (традиционных и нетрадиционных) НЧ Ag, которые можно подразделить на физические, химические и биологические. Однако в связи с мировой тенденцией экологизации производства актуальной является разработка методов «зеленого» синтеза наночастиц, когда для стабилизации синтезируемых НЧ Ag используются малотоксичные полисахариды природного происхождения (в частности, пектины и хитозан). Учеными-химиками из ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси» по данному методу синтезированы нанокомпозиты хитозан-Ag, которые обладают высокой биологической активностью, но не содержат токсичных химических веществ. Синтезированные нанокомпозиты являются опытными образцами для создания антимикробных покрытий на инвазивных медицинских изделиях (например, стенты, сетчатые импланты для герниопластики и др.) [4–5].

Общеизвестно, что благодаря своим размерам НЧ Ag не только приобретают новые физико-химические свойства, но и могут специфически взаимодействовать с клетками и тканями человека, оказывая различные токсические эффекты. Поэтому в рамках оценки рисков здоровью человека и практического решения вопроса обоснования или ограничения возможности использования наночастиц (далее — НЧ) в биомедицинских целях должны быть проведены токсикологические исследования продуктов нанотехнологического синтеза [6].

В научном мире существует несколько теорий о возможных механизмах биологического действия НЧ Ag на живые организмы. Наиболее признанной точкой зрения в вопросе механизмов реализации токсичности наноразмерных частиц Ag является теория повреждения мембраны клетки и внутриклеточных структур (в том числе ДНК) активными формами кислорода, образующимися из наночастиц в соответствующих органах-мишенях [6–7].

С одной стороны, понимание особенностей биотрансформации НЧ Ag необходимо при планировании эксперимента, и прежде всего выборе анализируемых клинико-биохимических показателей. С другой стороны, антимикробные (цитотоксические) механизмы НЧ Ag на бактериальных клетках также опосредованы развитием окислительного стресса, который является ключевым фактором в изменении проницаемости и повреждении клеточных мембран, что учитывается при

синтезе НЧ и материалов с заданными антимикробными свойствами. Следовательно, при конструировании нанокомпозиционной структуры и придании ей антимикробной активности важно, чтобы польза от применения наночастиц не сопровождалась неблагоприятными последствиями для человека, связанными с токсическими эффектами наноструктур.

Цель работы — изучить и дать токсикологическую оценку в подостром эксперименте нанокомпозитам с различным содержанием серебра, а также получить информацию о воздействии многократного перорального введения нанокомпозитов в высокой дозе на организм животных для обоснования доз в долгосрочном исследовании.

Материалы и методы. Для исследований использовались нанокомпозиты хитозан-Ag с различным содержанием серебра: нанокомпозит № 1 — 0,19 мг/мл; нанокомпозит № 2 — 1,9 мг/мл, которые были стабилизированы в виде коллоидных растворов. Концентрация хитозана в обоих растворах составляла 19,4 мг/мл.

Нанокомпозиты хитозан-Ag синтезированы методом «зеленой химии» путем химического восстановления нитрата серебра хитозаном в гидротермальных условиях. Согласно результатам, полученным с помощью просвечивающей электронной микроскопии (далее — ПЭМ-анализ), нанокомпозит № 1 представлял собой монодисперсные наночастицы диаметром 5–10 нм, собранные в сферические агрегаты, размер которых достигал ~150 нм (рисунок 1а). В то же время нанокомпозит № 2 кардинально отличался от нанокомпозита № 1 и представлял собой отдельные частицы со структурой «ядро (наночастица Ag0)-оболочка (хитозан)» (рисунок 1б). Диаметр неорганического ядра в нанокомпозите № 2 составлял 10–40 нм, а толщина хитозановой оболочки — 20–25 нм (рисунок 1б). Более подробно физико-химические свойства и особенности синтеза нанокомпозитов представлены в статье, опубликованной ранее [5].

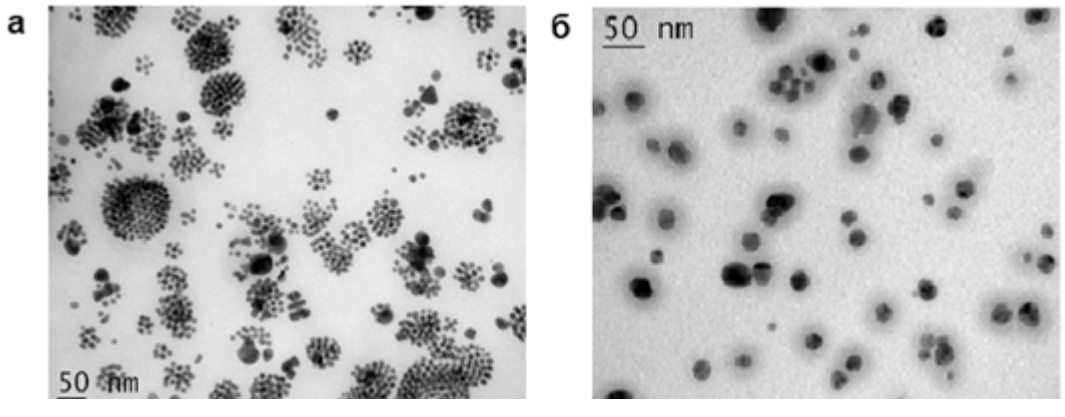


Рисунок 1 — Изображения нанокомпозитов, полученные методом ПЭМ-анализа, увеличение × 100 000: а — нанокомпозит № 1; б — нанокомпозит № 2

Для токсикологического эксперимента использовали нелинейных белых крыс (20 животных в группе по 10 особей каждого пола). Животным опытной группы нанокомпозиты вводили в предельной дозе, указанной в рекомендациях ГОСТ 32641-2014 [8] и составляющей 1000 мг/кг/день, на протяжении 28 дней. Контрольные животные получали водный раствор хитозана в дозе, аналогичной опытной группе.

В течение всего эксперимента проводили систематическое наблюдение за состоянием, поведением животных, потреблением ими корма и воды, отмечали возможные проявления токсичности. По окончании эксперимента животных умерщвляли методом мгновенной декапитации, регистрировали интегральные морфометрические параметры (масса, относительные коэффициенты массы внутренних органов (далее — ОКМ)).

Функциональное состояние нервной системы лабораторных животных оценивали также по способности суммировать подпороговые импульсы (далее — СПП) и поведенческим реакциям в тесте «открытое поле» на установке производства ООО «НПК Открытая Наука», Россия,

с диаметром арены 97 см и высотой стенок 42 см. Регистрировали такие показатели, как: количество вертикальных стоек, количество актов обследования отверстий («норок») в полу установки, количество эпизодов груминга (умываний), количество эпизодов фризинга (замираний), горизонтальная активность, количество актов дефекаций.

Показатели периферической крови (содержание гемоглобина, гематокрит, общее количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула — относительное количество (%) лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов) определяли на гематологическом анализаторе «Mindray 5300-Vet». Биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, лактатдегидрогеназа (далее — ЛДГ), щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза (далее — АСТ), аланинаминотрансфераза (далее — АЛТ), железо, кальций, триглицериды, холестерин, мочевина, мочевая кислота, общий и прямой билирубин) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BIOSYSTEMS (Испания).

Исходя из особенностей механизма реализации токсического действия наночастиц Ag, дополнительно в подостром эксперименте рутинно определяли ряд показателей, характеризующих состояние антиоксидантной системы защиты организма животных (SH-группы, глутатион восстановленный (далее — ГТ-SH), глутатионредуктаза (далее — ГР), глутатионтрансфераза (далее — ГТ), супероксиддисмутаза (далее — СОД), глукозафосфатдегидрогеназа (далее — ГФДГ)).

О состоянии мочевыделительной системы экспериментальных животных судили на основании изучения показателей, характеризующих концентрационную и выделительную функции почек (диурез, pH, белок, глюкоза, билирубин, лейкоциты), которые определяли на автоматическом анализаторе мочи LABUMAT 2 (Венгрия).

Статистическая обработка результатов эксперимента выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 13 (лицензия № AXA811I525627ARCN2ACD-M). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_1–Q_3). Значимость различий между контрольной и опытными группами оценивали по критерию Манна — Уитни при уровне $p < 0,05$.

Условия выполнения эксперимента предварительно были согласованы с комиссией по биоэтике государственного предприятия «НПЦГ» (протокол заседания № 3 от 18.06.2021). Все манипуляции с лабораторными животными соответствовали правилам гуманного отношения к подопытным животным, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (*European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes* (ETS 123), *Strasbourg*, 1986).

Результаты исследований и их обсуждение. Подострое внутрижелудочное введение нанокомпозитов в максимальной дозе 1000 мг/кг/день не вызывало у животных развития клинических признаков интоксикации, прирост массы тела у крыс опытных групп практически не отличался от показателей контрольной группы. Макроскопически внутренние органы животных без видимых патологических изменений, массовые коэффициенты значимо не изменились, за исключением селезенки, когда при экспозиции нанокомпозита № 2 массовый коэффициент данного органа уменьшился (опыт — 0,38 (0,35–0,43); контроль — 0,49 (0,65–0,95), $p < 0,01$) (таблица 1).

Таблица 1 — Значения величин массы и ОКМ внутренних органов лабораторных животных

Изучаемые показатели, ед. изм., сутки	Группы сравнения		
	контрольная группа	группа 1	группа 2
Масса тела, г			
Исходная	219,5 (197,0–240,0)	202,5 (190,0–214,0)	223,5 (220,0–264,0)
По окончании эксперимента	233,0 (224,0–286,0)	218,0 (206,0–242,0)	242,0 (232,0–290,0)
Масса внутренних органов			
Печень, г	8,32 (7,30–9,60)	7,72 (7,50–8,50)	8,55 (7,95–9,85)
Почки, г	1,57 (1,40–1,70)	1,47 (1,40–1,60)	1,65 (1,60–1,80)
Селезенка, г	1,25 (1,00–1,40)	0,90 (0,65–1,00)	0,97 (0,85–1,10)
Сердце, г	0,85 (0,65–0,95)	0,72 (0,55–0,80)	0,80 (0,75–0,80)
Легкие, г	2,10 (1,95–2,40)	1,55 (1,45–1,75)	1,92 (1,75–2,20)

Окончание таблицы 1

Изучаемые показатели, ед. изм., сутки	Группы сравнения		
	контрольная группа	группа 1	группа 2
ОКМ внутренних органов			
Печень, кг$^{-3}$/кг	3,57 (3,33–3,76)	3,63 (3,51–3,83)	3,37 (3,25–3,62)
Почки, кг$^{-3}$/кг	0,70 (0,67–6,56)	0,75 (0,70–6,61)	0,75 (0,63–6,87)
Селезенка, кг$^{-3}$/кг	0,49 (0,65–0,95)	0,41 (0,31–0,47)	0,38 (0,35–0,43)**
Сердце, кг$^{-3}$/кг	0,33 (0,30–0,35)	0,31 (0,28–0,35)	0,32 (0,29–0,33)
Легкие, кг$^{-3}$/кг	0,86 (0,77–0,97)	0,69 (0,62–0,76)*	0,79 (0,70–0,82)
* значимые различия по U-критерию при $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.			

Анализируемые показатели функционального состояния центральной нервной системы, в том числе характеризующие ориентировочно-исследовательскую и эмоционально-поведенческую активность животных, в экспонируемых нанокомпозитами группах животных значимо не изменились по отношению к интактным животным контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели функционального состояния центральной нервной системы лабораторных животных

Изучаемые показатели	Группы сравнения		
	контрольная группа	группа 1	группа 2
Квадраты	4,00 (3,0–6,0)	6,50 (4,0–17,0)	6,0 (5,0–9,0)
Норки	0,50 (0,0–3,0)	3,00 (2,0–4,0)	2,0 (2,0–5,0)
Стойки	1,00 (0,00–3,00)	2,00 (0,0–7,0)	0,50 (0,0–1,0)
Груминг	1,00 (1,0–1,0)	0,50 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–2,0)
Дефекация	2,00 (2,0–6,0)	1,50 (1,0–2,0)	0,5 (0,0–1,0)
Фризинг	1,00 (1,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)
Пересечение центра	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)

Со стороны гематологических показателей крови после внутрижелудочного введения изучаемых нанокомпозитов существенных изменений не выявлено, при этом многие показатели находились в пределах референтных значений физиологической нормы (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели периферической крови белых крыс

Изучаемые показатели, ед. изм.	Группы сравнения		
	контрольная группа	группа 1	группа 2
Лейкоциты, 10^9/л	15,85 (12,40–18,80)	14,60 (12,80–16,10)	15,45 (12,50–17,00)
Лимфоциты, %	69,80 (66,60–74,50)	69,65 (68,10–73,10)	68,60 (58,10–73,70)
Моноциты, %	3,95 (3,40–4,40)	3,70 (3,50–4,00)	3,75 (3,70–4,10)
Гранулоциты, %	25,90 (21,00–29,00)	26,35 (23,40–28,30)	27,05 (22,60–37,60)
Лимфоциты, 10^9/л	11,25 (7,90–14,00)	9,80 (8,90–11,40)	10,35 (7,30–12,30)
Моноциты, 10^9/л	0,60 (0,50–0,70)	0,50 (0,50–0,60)	0,60 (0,50–0,70)
Гранулоциты, 10^9/л	4,00 (3,40–4,20)	3,55 (3,20–4,10)	4,30 (3,20–5,10)
Эритроциты, 10^{12}/л	7,19 (6,80–7,73)	7,15 (6,98–7,36)	7,72 (7,30–7,93)
Гемоглобин, г/л	161,00 (157,00–167,00)	157,50 (153,00–161,00)	167,50 (159,00–175,00)
Гематокрит, %	0,34 (0,33–0,36)	0,34 (0,334–0,349)	0,36 (0,34–0,36)
Тромбоциты, 10^9/л	649,50 (572,00–730,00)	537,50 (562,00–667,00)	666,00 (603,00–699,00)

Основные изменения биохимических показателей подопытных крыс можно интерпретировать как функциональные проявления ответной реакции системы глутатиона на токсическое действие нанокомпозитов (таблица 4).

Таблица 4 — Биохимические показатели лабораторных животных

Изучаемые показатели, ед. изм.	Группы сравнения		
	контрольная группа	группа 1	группа 2
Альбумин, г/л	27,35 (25,50–28,20)	25,90 (23,70–29,10)	29,24 (28,20–30,00)**
Щелочная фосфатаза, Е/л	367,30 (293,30–503,20)	304,00 (250,70–318,90)	380,06 (277,80–487,40)
АЛТ, Е/л	102,80 (91,50–120,90)	103,30 (92,10–123,50)	107,74 (106,50–114,70)
АСТ, Е/л	281,20 (262,30–323,60)	288,10 (257,70–313,70)	283,27 (245,90–313,90)
Коэффициент де Ритса	2,55 (2,38–2,76)	2,75 (2,11–3,10)	2,65 (2,21–2,98)
Билирубин прямой, мкмоль/л	8,91 (8,02–9,89)	9,49 (8,70–11,04)	9,18 (7,25–10,23)
Билирубин общий, мкмоль/л	2,85 (1,10–3,90)	1,10 (0,50–1,90)	1,67 (1,20–2,00)
Кальций, ммоль/л	2,17 (1,93–2,34)	2,41 (2,26–2,75)*	2,66 (2,43–2,90)**
Холестерин, ммоль/л	2,24 (2,08–2,96)	2,80 (2,41–4,30)	2,54 (2,38–2,61)
Креатинин, мкмоль/л	27,8 (22,10–30,20)	25,10 (20,90–26,70)	28,85 (24,20–32,10)
Глюкоза, моль/л	9,40 (8,36–9,77)	9,95 (8,94–10,84)	9,86 (9,25–10,24)
Железо, мкмоль/л	46,11 (43,50–49,33)	43,73 (37,43–49,69)	44,65 (40,20–49,21)
ЛДГ, Е/л	1893,50 (1816–1966)	1845,00 (1576–1924)	1802,60 (1750–1948)
Общий белок, г/л	79,35 (77,40–81,00)	76,40 (74,00–80,00)	81,32 (81,10–82,30)*
Триглицериды, ммоль/л	1,86 (1,42–2,17)	2,20 (1,85–2,71)	1,80 (1,64–1,83)
Мочевина, ммоль/л	3,87 (2,97–5,56)	4,49 (4,20–5,01)	5,65 (5,42–6,22)*
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,50 (236,00–1108,00)	458,50 (357,00–803,00)	380,80 (309,00–434,00)
ГТ-SH, мкМ SH/мгHb	19,08 (18,19–20,03)	16,74 (12,92–18,08)*	14,92 (13,30–18,63)*
SH-группы, мкМоль/мл	135,38 (128,98–142,04)	118,76 (91,60–128,24)*	105,84 (94,29–132,13)*
ГР, мкМоль/мл/час	3,33 (2,75–3,78)	3,57 (3,35–3,92)	3,63 (3,08–3,97)
ГТ, мкМоль/мл/час	0,65 (0,60–0,74)	0,94 (0,77–1,08)**	0,83 (0,73–1,04)**
ГФДГ	70,86 (68,3–81,93)	74,13 (68,91–81,93)	72,62 (66,20–75,66)
СОД, мкг/мл	1,60 (1,38–1,86)	1,60 (1,38–1,86)	1,56 (1,60–1,86)
* значимые различия по U-критерию при $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.			

Глутатион и связанные с ним ферменты и кофакторы (глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза и NADP-H) образуют глутатионовую антиоксидантную систему, обеспечивающую защиту организма от цитотоксического действия активных форм кислорода (например, супероксид и гидроперекисный радикал). Известно, что в клетке и внутриклеточной среде глутатион существует в двух формах: восстановленной и окисленной. Восстановленный глутатион осуществляет свою антиоксидантную функцию посредством окисления по SH-группе. Таким образом, происходит конъюгация восстановленного глутатиона с экзогенными токсикантами и эндогенными продуктами их метаболизма, а также восстановление гидропероксильных групп окисленных фосфолипидов в клеточных мембранах. В свою очередь, ферментами, которые катализируют обратимую трансформацию глутатиона из восстановленной формы в окисленную, являются ГТ и ГР [9].

Оценивая изменения системы глутатиона в конце эксперимента, следует отметить увеличение активности ГТ на 46,6 и 27,6 % при экспозиции нанокомпозита № 1 и № 2 относительно контроля ($p < 0,01$) соответственно, в то же время активность ГР увеличилась, но незначительно — на 7,2 и 9,0 % ($p > 0,01$), что может свидетельствовать о развитии дисбаланса между повышенным расходом в клетках восстановленного глутатиона и его биорегенерацией, который связан с непропорциональным соотношением активности ГТ и ГР в гемолизатах крови после воздействия нанокомпозитов. На этом фоне также отмечено статистически значимое уменьшение активности ГТ-SH, более выраженное при воздействии нанокомпозита № 2 (на 13 и 22 % относительно контроля, $p < 0,05$) и уменьшение концентрации SH-групп на 12,3 % и 21,1 % ($p < 0,05$).

Принимая во внимание, что восстановленный глутатион является важным внутриклеточным антиоксидантом и играет особую роль в поддержании клеточного редокс-статуса за счет участия в тиол/дисульфидном обмене, обеспечивая регуляцию целого ряда функций клетки [9], обнаруженные отклонения показателей глутатион-опосредованной системы антиоксидантной клеточной защиты (снижение уровня ГТ-SH, концентрации SH-групп, активности основных ферментов — ГР и ГТ, изменение соотношения ГР к ГТ) при действии нанокомпозитов Ag-хитозан могут служить индикатором нарушения клеточного редокс-статуса, а также изменения редокс-зависимой регуляции генов. При этом следует констатировать, что выявленные изменения носят дозозависимый характер, приобретая большую выраженность при увеличении концентрации серебра.

Дополнительно необходимо отметить, что действие нанокомпозита № 2 (с более высокой концентрацией серебра) привело к увеличению содержания в сыворотке крови общего белка и альбуминов, кальция и мочевины по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Действие нанокомпозитов на животных в выбранных условиях эксперимента не вызывало изменений со стороны показателей мочевыделительной системы.

Заключение. Монотонное подострое внутрижелудочное введение белым крысам нанокомпозитов хитозан-Ag с различным содержанием серебра — 0,19 мг/мл и 1,9 мг/мл — в максимальной дозе (1000 мг/кг/день) приводило к дозозависимому токсическому эффекту, проявляющемуся главным образом изменениями содержания и уровня функциональной активности G-SH и глутатион-зависимых ферментов. Такая активизация системы антиоксидантной защиты организма, индуцированная экзогенной интоксикацией, — одна из универсальных форм защитных биологических реакций организма на клеточном уровне. Установленные в эксперименте токсические эффекты не приводили к гибели животных и не являлись необратимыми при условии устранения дисбаланса в функционировании системы глутатиона.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования выполнялись в рамках задания 04.02. «Разработать метод токсикологического изучения и оценки опасности наноразмерных объектов и структур на основе металлов и их соединений» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20191607).

В дальнейшем планируется продолжить токсикологические исследования нанокомпозитов хитозан-Ag в долгосрочных экспериментах с различными уровнями доз.

Литература

1. Биомедицинское применение наночастиц серебра (обзор) / Д. Т. Реджепов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2021. — Т. 10, № 3. — С. 176–187.

2. *Андрюков, Б. Г.* Нанотехнологии в свете современных антибактериальных стратегий (обзор) / Б. Г. Андрюков // Здоровье населения и среда обитания. — 2021. — № 5 (338). — С. 67–77.

3. *Бахрушина, Е. О.* Разработка и изучение антибактериальных покрытий *in situ* для обработки имплантов / Е. О. Бахрушина // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2023. — Т. 12, № 3. — С. 49–57.

4. Гидротермальный синтез и свойства нанокомпозитов хитозан-серебро / К. С. Гилевская [и др.] // Журн. неорган. химии. — 2021. — Т. 66, № 8. — С. 1017–1024.

5. Silver Nanoparticles Stabilized with a Chitozan Shell : Physical-Chemical Properties and Features of the Toxic Effect *in vivo* / V. M. Vasilkevich [et al.] // Nanobiotechnology Reports. — 2023. — Vol. 18, № 1. — P. 132–140.

6. *Ковалева, Н. Ю.* Проблемы безопасности наноматериалов: нанобезопасность, нанотоксикология, наноинформатика / Н. Ю. Ковалева, Е. Г. Раевская, А. В. Рощин // Хим. безопасность. — 2017. — Т. 1, № 2. — С. 44–87.

7. *Tiwari, D. K.* Dose-dependent in-vivo toxicity assessment of silver nanoparticle in Wistar rats / D. K. Tiwari, T. Jin, J. Behari // Toxicology Mechanisms and Methods. — 2011. — Vol. 21, № 1. — P. 13–24.

8. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест: ГОСТ 32641-2014. — Введ. РБ 01.04.2017. — Минск : Госстандарт, 2016. — 13 с.

9. *Калинина, Е. В.* Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биол. химии. — 2014. — Т. 54. — С. 299–348.

Vasilkevich V. M.[1], Bogdanov R. V.[1], Kulikouskaya V. I.[2], Gilevskaya K. S.[2]

TOXIC EFFECTS OF CHITOSAN-SILVER NANOCOMPOSITES (RESULTS OF THE SUBACUTE EXPERIMENT)

[1]Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus
[2]State Scientific Institution «Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Belarus

Belarusian chemists synthesized chitosan-Ag nanocomposites using the «green chemistry» method, which are planned to be used as antimicrobial coatings on medical devices to prevent bacterial contamination. The article presents the results of the subacute toxicological experiment characterizing the toxic effects that developed in animals as response to oral administration of chitosan-Ag nanocomposites.

Keywords: silver nanoparticles, chitosan, toxic effects, glutathione.

References.

1. Rejepov D. T., Vodyashkin A. A., Sergorodceva A. V., Stanishevskiy Y. M. Biomedical Applications of Silver Nanoparticles (Review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Drug development & registration]*. 2021; 10(3): 176––87. (in Russian)

2. Andryukov B. G. Nanotechnologies in the light of modern antibacterial strategies: A review. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2021; (5): 67–77. (in Russian)

3. Bakhrushina E. O., Popova A. A., Pomytkina M. V. et al. Development and Study of Antibacterial *in situ* Coatings for Processing Implants. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Drug development & registration]*. 2023; 12(3): 49–57. (in Russian)

4. Hileuskaya K. S., Mashkin M. E., Kraskouski A. N. et al. Hydrothermal synthesis and properties of chitosan–silver nanocomposites. *Zhurnal neorganicheskoy khimii [Russian Journal of Inorganic Chemistry]*. 2021; 66(8): 1128–34. (in Russian)

5. Vasilkevich V. M., Bogdanov R. V., Hileuskaya K. S. et al. Silver Nanoparticles Stabilized with a Chitozan Shell: Physikal-Chemical Properties and Features of the Toxic Effect *in vivo*. *Nanobiotechnology Reports*. 2023; 18(1): 132–40.

6. Kovaleva N. Yu., Raevskaya E. G., Roshchin A. V. Aspects of nanomaterial safety: nanosafety, nanotoxicology, nanoinformatics. *Khimicheskaya bezopasnost' [Chemical Safety Science]*. 2017; 1(2): 44–87. (in Russian)

7. Tiwari D. K., Jin T., Behari J. Dose-dependent in-vivo toxicity assessment of silver nanoparticle in Wistar rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2011; 21(1): 13–24.

8. State Standard 32641–2014. Test methods for the effects of chemical products on the human. Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. Minsk: Gosstandart Publ.; 2016. 13 p. (in Russian)

9. Kalinina E. V., Chernov N. N., Novichkova M. D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2014; 79(13): 1562––83. (in Russian)

e-mail для переписки: *sabas2004@mail.ru*

Поступила 13.09.2023

УДК 615.076.9; 615.37

Гапанович В. Н., Бердина Е. Л., Андреев С. В., Филонюк В. А.[1], Павлов К. И.[1], Горбунов В. А.[2], Дронина А. М.[2], Красько А. Г.[2], Васильева Е. Н., Елисеенко А. Н., Мельник Д. К., Карпенко Е. А.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОВТОРНЫХ ВНУТРИМЫШЕЧНЫХ ВВЕДЕНИЙ (ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ) ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ЦЕЛЬНОВИРИОННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 НА ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ГОМЕОСТАЗА НА ТЕСТ-МОДЕЛИ КРЫС ЛИНИИ SPRAGUE-DAWLEY. СООБЩЕНИЕ 1

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

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

[2]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. В ходе проведения доклинического исследования общетоксических свойств отечественной инактивированной цельновирионной вакцины БелКовидВак против коронавируса SARS-CoV-2 на крысах Sprague-Dawley изучено влияние многократного внутримышечного введения различных доз образцов ее первой опытно-промышленной серии на показатели, характеризующие общетоксическое действие препарата по воздействию на общее состояние, поведение и летальность животных, а также основные параметры гематологического, биохимического и гемостазиологического гомеостаза, макроскопическую картину, абсолютную и относительную массы важнейших органов жизнеобеспечения. Показано, что разработанный лекарственный препарат БелКовидВак при 4-кратном внутримышечном введении в дозах 0,1; 0,2; 0,3 и 0,8 мл/животное (в 1,6 раза превышает предполагаемую для вакцинации у человека) не вызывает летальных исходов и не проявляет общетоксического действия на все исследуемые в используемом дизайне показатели, в том числе и гендерных различий, не оказывает дозозависимых эффектов последействия, визуально оцениваемых изменений морфоструктуры основных органов жизнеобеспечения, их абсолютной массы и весовых коэффициентов, что указывает на отсутствие у исследуемого препарата способности потенцировать развитие токсико-фармакологического действия, свидетельствуя о потенциально высокой безопасности при клиническом применении.

Ключевые слова: вакцина, БелКовидВак, экспериментальные животные, крысы, повторное введение, доза, кратность, токсичность, безвредность, летальность, токсико-фармакологические эффекты, показатели общего состояния, гематологического, биохимического, гемостазиологического гомеостаза, абсолютная и относительная масса внутренних органов.

Введение. Молниеносное распространение нового возбудителя коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которая признана пандемией, огромное количество заражений в более чем 200 странах, сложная прогнозируемость клинического течения и развития осложнений, отсутствие подходов к лечению обуславливают чрезвычайную актуальность проблемы разработки профилактических мероприятий, а именно — вакцины для медицинской профилактики COVID-19. Тем более, что летальность от возбудителя новой коронавирусной инфекции превосходит смертность от вируса гриппа в 30–40 раз. Медикаментозная терапия заболевания малоэффективна или неэффективна. Поэтому в период 2020–2023 гг., как отмечает Всемирная организация здравоохранения (далее — ВОЗ), в мире разработаны или разрабатываются около 180 различных вакцин против новой коронавирусной инфекции для обеспечения специфической профилактики заболевания, при этом ВОЗ рекомендует желательность подобной разработки в каждой развитой стране.

Приводимые в настоящем сообщении результаты являются частью комплексного доклинического исследования, впервые выполненного в Республике Беларусь с использованием образцов первой опытно-промышленной серии инактивированной цельновирионной вакцины БелКовидВак.

Разработка вакцины является поэтапным процессом, в том числе предусматривающим оценку данных о ее эффективности и безопасности в эксперименте на различных биотест-системах, включая доклинические исследования на лабораторных животных, прежде чем препарат будет испытан на ограниченном контингенте добровольцев в условиях клинического применения.

Существующая схема доклинических исследований (далее — ДКИ) разрабатываемой вакцины для человека, являясь новой для медицинской науки и фармацевтической промышленности нашей страны, основана на результатах длительных отечественных и зарубежных исследований лекарственных средств данной анатомо-терапевтическо-химической классификации и предусматривает всестороннюю фармакологическую оценку ее токсичности и целевых свойств при различных режимах воздействия на организм лабораторных животных.

Результаты, приведенные в настоящем сообщении, получены с использованием основных положений международных руководств, рекомендуемых при проведении ДКИ иммунобиологических лекарственных препаратов того же типа, как и разработанный отечественный (инактивированная цельновирионная вакцина с адъювантом) [1–4].

Цель работы — изучить влияние повторных (4-кратных) внутримышечных введений (хроническая токсичность) образцов первой опытно-промышленной серии отечественной инактивированной цельновирионной вакцины для медицинской профилактики COVID-19 на общее состояние и показатели отдельных звеньев гомеостаза крыс Sprague-Dawley.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [5], после получения разрешения комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» (протокол от 13.04.2023 № 15).

В работе использовали половозрелых SPF (specific pathogen free — свободные от патогенной флоры) крыс Sprague-Dawley (SD; источник — НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пущино; Российская Федерация). Доказано, что крысы SD являются релевантными животными для исследований токсичности при многократном введении [6].

В соответствии с утвержденным протоколом исследований (далее — ПИ) были сформированы 4 опытные серии крыс (по 10 самцов и 10 самок в каждой) для введения разработанной вакцины БелКовидВак (первая опытно-промышленная серия — с. 010323; ОАО «БелВитунифарм», РУП «Белмедпрепараты»; Республика Беларусь), которым повторно 4-кратно — на 1, 15, 29 и 43-е сутки эксперимента внутримышечно вводили изучаемый препарат в дозах 0,1; 0,2; 0,3 и 0,8 мл/животное соответственно, что исходя из содержания общего вирусного белка в готовой лекарственной форме референтного препарата сравнения (10 мкг/0,5 мл) соответствует 2, 4, 6 и 16 мкг вирусного белка (в перерасчете на содержание в аликвотах референтного препарата) согласно рекомендациям регуляторного органа Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также контрольная серия животных (10 самок и 10 самцов), которым вводили натрия хлорид, раствор для инъекций изотонический 9 мг/мл в ампулах 5 мл (0,9% NaCl; с. 460522, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»; Республика Беларусь) в максимальном объеме, принятом в дизайне ПИ. Исследование проведено отдельно для самок и самцов.

Продолжительность наблюдений составляла 56 суток (1–42-е сутки — вакцинальный период, 43–56-е сутки — поствакцинальный период). Экспериментальная программа включала:

- ежедневное наблюдение выживаемости крыс и клинический осмотр с оценкой: состояния волосяного покрова, двигательной активности, уринации, дефекации, возбудимости (угнетение/возбуждение), саливации, тремора/судорог, потребления корма и воды, нарушения дыхания и регистрации наличия признаков местнораздражающего действия — эритемы (в баллах) и отека (+/-), визуально [1, 7];
- взвешивание животных: до введения препарата и, далее, — 1 раз в неделю в течение периода исследования;
- по завершении периода наблюдений, на 57-е сутки эксперимента, после предварительной наркотизации (2% раствор натрия тиопентала, 40 мг/кг, в/в; с. 250921; ОАО «Синтез», Российская Федерация) — забор крови из аксиллярного сплетения для исследования гематологических, биохимических и гемостазиологических показателей крови;
- вскрытие павших животных (макроскопическое описание внутренних органов, в случае выраженных изменений — фотографирование) и всех выживших в конце эксперимента (определение относительной массы основных органов жизнеобеспечения, макроскопическое описание внутренних органов, в случае выраженных изменений — фотографирование).

Животные и их содержание. Самцы и самки крыс SD, возраст 4 месяца, содержались по 10 особей в поликарбонатных клетках с древесным наполнителем в качестве подстила, при температуре

окружающего воздуха 20–24 °С и относительной влажности 45–65 %; в помещениях их содержания поддерживался 12-часовой цикл освещения, получали корм в соответствии с рационом кормления для лабораторных грызунов и воду *ad libitum*. Рандомизация распределения по сериям/группам (самцы, самки) проводилась после карантинизации по массе тела таким образом, чтобы индивидуальное значение не отклонялось от показателя среднего значения в пределах одной группы более чем на 20 %. Каждому животному присваивался индивидуальный номер и наносилась соответствующая несмываемая метка на определенной части тела.

Процедура внутримышечного введения и оценка местнораздражающего действия. Внутримышечное введение препаратов (БелКовидВак, 0,9 % NaCI) осуществлялось 4-кратно (на 1, 15, 29 и 43-и сутки исследования) в предварительно выстриженный участок средней трети латеральной поверхности бедра крыс с соблюдением правил асептики и антисептики. Оценку эритемы проводили визуально (в баллах): отсутствие — 0; слабая (розовый тон) — 1; умеренно выраженная (розово-красный тон) — 2; выраженная (красный тон) — 3; резко выраженная (ярко-красный тон) — 4 [7]; оценку отечности тканей проводили визуально: наличие отека — «+»; отсутствие отека — «–».

Определение массы тела, внутренних органов и их весовых коэффициентов. Определение массы тела крыс проводилось на весах WL2/C/A2/C/2 («Radwag», Польша), массы внутренних органов (головной мозг, тимус, подчелюстные лимфоузлы, сердце, легкие, печень, желудок, селезенка, почки, надпочечники) — на весах Scout SPX223 («OHAUS Corporation», США), парные органы взвешивались вместе. Масса тела животного непосредственно перед некропсией бралась для расчета весовых коэффициентов — как частное от деления массы исследуемого органа(ов) к массе животного, умноженное на 100 % [1].

Определение гематологических, биохимических и гемостазиологических показателей крови. Величину гематокрита, уровень гемоглобина, количество форменных элементов крови и ряд производных показателей исследовали с помощью анализатора крови «Sysmex XN-350» («Sysmex Corporation», Япония). Биохимические параметры сыворотки крови экспериментальных животных изучали с помощью автоматического биохимического анализатора «DIRUI CS-400/DIRUI» («Dirui Industrial Co., Ltd.», Китай), диагностические наборы этого же производителя. Плазменное звено системы гемостаза исследовано с учетом всех фаз свертывающего процесса: I фаза — активированное частичное тромбопластиновое время, с (далее — АЧТВ), II фаза — протромбиновое время, с (далее — ПВ), III фаза — тромбиновое время, с (далее — ТВ); измерение проводили на коагулометре СТ 2410 («SOLAR», Республика Беларусь) с использованием реагентов ОДО «Ренам» (Россия).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 7 (лицензия/серийный № GP7–1095667-RIOM-D4F5F). Различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$ и отмечали значком *****. Для данных применяли описательную статистику, рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (± m). Для определения соответствия выборки нормальному распределению использовали критерий Шапиро — Уилка, а для определения достоверности различий с контрольной группой использовали критерий Даннета [1].

Результаты и их обсуждение. После 4-кратного внутримышечного введения разрабатываемой вакцины БелКовидВак в дозах 0,1; 0,2; 0,3 и 0,8 мл (на животное) гибель и признаки интоксикации у животных 1–4 опытных и контрольной серий не зарегистрированы.

Общее состояние и поведение крыс обоего пола опытных серий не отличались от животных контрольной. Животные всех экспериментальных серий на протяжении всего исследования были активны (в соответствии с биоритмикой крыс в течение суток), заинтересованно передвигались по клетке для содержания в различных направлениях, вставали на задние лапы, не проявляли агрессии друг к другу и к исследователям во время проведения манипуляций; их волосяной покров был гладким, блестящим, показатели груминга, равно как потребление корма и воды, — без отклонений. В отслеживаемый период у крыс не отмечено нарушений рефлекторной деятельности и болевой чувствительности, видимые слизистые оболочки были обычной окраски и без выделений, животные свободно принимали необходимую для осуществления жизнедеятельности позу, их дыхание соответствовало обстановке, каких-либо отклонений со стороны мышечной системы (тремор, судороги) не регистрировалось.

Полагаем необходимым отдельно отметить, что приведенные выше показатели общего состояния и поведения животных в перивакцинальном периоде не имели зависимости от кратности

вводимого препарата вакцины БелКовидВак, т. е. эффект последействия 1-го, 2-го, 3-го и 4-го введений был абсолютно идентичным и не имел гендерных различий при внутрисерийном сравнении. Отмеченный факт опосредованно указывает на отсутствие у разработанного отечественного препарата потенциальной способности проявлять самостоятельное токсико-фармакологическое действие в условиях его длительного повторного поступления в организм.

Визуальная оценка местных реакций в ответ на 4-кратное внутримышечное введение образцов опытно-промышленной серии разработанной вакцины в исследуемых нарастающих дозах также не выявила наличия у крыс — самцов и самок опытных серий отека (–) и эритемы (0 баллов) в месте введения, не наблюдались данные проявления локальной реакции тканей на инъекционное воздействие и у животных контрольной серии, получавших коммерческий 0,9 % NaCl в объеме, эквивалентном максимально используемому в опытных сериях (0,8 мл; 4-я опытная серия).

В ходе экспериментального подтверждения/установления на этапе ДКИ токсико-фармакологических свойств новых лекарственных препаратов особое внимание придается оценке изменениям (тренд прироста: +/–) со стороны значений массы тела экспериментальных животных, которая является интегральным отражением последействия результирующего влияния в целом на организм событий, инициируемых изучаемым препаратом во взаимозависимых и взаимообусловленных системах поддержания гомеостаза (молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном), в силу чего позволяет уже на начальном этапе доклинического изучения получить общее представление о потенциально токсических свойствах тестируемого вещества. Результаты сравнительного изучения динамики изменений исследуемого показателя (при статистической обработке использовался критерий Даннета) в 56-дневном временном интервале наблюдений в ходе после повторного внутримышечного введения крысам обоих полов лекарственного препарата БелКовидВак в исследуемых дозировках показали отсутствие негативного влияния на массу тела и динамику ее прироста у крыс — самцов и самок всех опытных серий по сравнению с животными контрольной серии: вне зависимости от используемой дозы прирост массы тела был положительным, и его абсолютные значения на протяжении всего периода наблюдений в 1–4 опытных сериях статистически значимо не отличались от такового у крыс с введением 0,9 % NaCl.

Особый интерес представляло изучение влияния отечественной вакцины БелКовидВак на показатели периферической крови, изменение которых хронологически проявляется в более ранние сроки после воздействия на организм того или иного токсического агента, в силу чего могут служить источником дополнительной информации возможного негативного влияния исследуемого препарата на процессы костномозгового кроветворения, в нашем случае — в ответ на введение в организм иммуномодулирующего ксенобиотика. Средние значения цитогематологических показателей периферической крови крыс по сериям эксперимента представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Гематологические показатели крови крыс-самцов при повторном внутримышечном введении инактивированной цельновирионной вакцины БелКовидВак

Исследуемый показатель	Экспериментальная серия, доза (мл/крысу)				
	контрольная, (NaCl, 0,8 мл)	1 опытная, (0,1 мл)	2 опытная, (0,2 мл)	3 опытная, (0,3 мл)	4 опытная, (0,8 мл)
Эритроциты, 10^{12}/л	9,25 ± 0,10	9,08 ± 0,08	9,02 ± 0,16	9,46 ± 0,14	9,06 ± 0,11
Гемоглобин, г/л	160,40 ± 1,44	159,40 ± 1,08	157,40 ± 3,14	163,80 ± 2,08	156,60 ± 1,69
Гематокрит, %	50,24 ± 0,31	52,34 ± 1,83	49,32 ± 1,07	51,36 ± 0,57	48,88 ± 0,72
MCV, фл	54,34 ± 0,82	55,44 ± 0,39	54,66 ± 0,63	54,30 ± 0,34	53,98 ± 0,67
MCH, пг	17,34 ± 0,31	17,58 ± 0,18	17,44 ± 0,19	17,32 ± 0,17	17,30 ± 0,20
Тромбоциты, 10^9/л	717,00 ± 25,24	734,20 ± 46,10	742,00 ± 49,56	665,20 ± 17,38	707,20 ± 33,19
MPV, фл	7,84 ± 0,12	7,62 ± 0,10	7,38 ± 0,15*	7,20 ± 0,14*	7,56 ± 0,07
Лейкоциты, 10^9/л	9,88 ± 0,59	8,39 ± 0,70	10,52 ± 0,88	10,22 ± 1,22	8,69 ± 0,58
Лимфоциты, %	86,24 ± 1,11	86,08 ± 0,85	84,40 ± 1,06	83,92 ± 0,90	83,72 ± 0,97
Моноциты, %	2,56 ± 1,00	0,80 ± 0,09	2,94 ± 1,15	4,32 ± 0,87	3,24 ± 1,17

Окончание таблицы 1

Исследуемый показатель	Экспериментальная серия, доза (мл/крысу)				
	контрольная, (NaCl, 0,8 мл)	1 опытная, (0,1 мл)	2 опытная, (0,2 мл)	3 опытная, (0,3 мл)	4 опытная, (0,8 мл)
Нейтрофилы, %	8,32 ± 0,70	8,86 ± 0,61	8,88 ± 0,89	8,22 ± 0,31	8,90 ± 0,44
Эозинофилы, %	0,82 ± 0,05	1,42 ± 0,33	0,98 ± 0,07	1,14 ± 0,10	1,36 ± 0,12
Базофилы, %	2,06 ± 0,09	2,84 ± 0,43	2,80 ± 0,30	2,40 ± 0,26	2,78 ± 0,45
Ретикулоциты, %	2,67 ± 0,16	2,71 ± 0,12	2,79 ± 0,14	2,57 ± 0,20	2,82 ± 0,08

* достоверность различий по сравнению со значениями у животных контрольной серии по критерию Dunnett's при $p < 0,05$.

Примечания:

1) MCV — средний объем эритроцитов в крови;
2) MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах;
3) MPV — средний объем тромбоцита.

Таблица 2 — Гематологические показатели крови крыс-самок при повторном внутримышечном введении инактивированной цельновирионной вакцины БелКовидВак

Исследуемый показатель	Экспериментальная серия, доза (мл/крысу)				
	контрольная, (NaCl, 0,8 мл)	1 опытная, (0,1 мл)	2 опытная, (0,2 мл)	3 опытная, (0,3 мл)	4 опытная, (0,8 мл)
Эритроциты, 10^{12}/л	7,90 ± 0,12	7,84 ± 0,20	8,11 ± 0,13	8,31 ± 0,12	7,93 ± 0,09
Гемоглобин, г/л	143,80 ± 0,66	145,40 ± 1,03	147,60 ± 2,56	148,80 ± 1,63	148,60 ± 1,47
Гематокрит, %	44,28 ± 0,23	44,44 ± 0,35	45,44 ± 0,85	45,72 ± 0,50	45,20 ± 0,62
MCV, фл	56,12 ± 1,10	56,80 ± 1,05	56,04 ± 0,68	55,06 ± 1,00	57,02 ± 0,46
MCH, пг	18,20 ± 0,34	18,58 ± 0,40	18,18 ± 0,21	17,92 ± 0,30	18,76 ± 0,14
Тромбоциты, 10^9/л	607,80 ± 33,11	722,00 ± 36,01	607,20 ± 34,99	587,20 ± 50,55	633,80 ± 66,40
MPV, фл	7,68 ± 0,07	7,74 ± 0,09	7,46 ± 0,04	7,36 ± 0,06*	7,66 ± 0,07
Лейкоциты, 10^9/л	6,27 ± 0,73	4,88 ± 0,53	5,00 ± 0,68	6,01 ± 0,70	5,39 ± 0,50
Лимфоциты, %	86,60 ± 1,58	88,04 ± 2,11	85,76 ± 1,20	79,90 ± 1,82*	86,62 ± 1,57
Моноциты, %	1,20 ± 0,05	1,04 ± 0,13	1,86 ± 0,14	2,28 ± 0,99	1,20 ± 0,19
Нейтрофилы, %	8,52 ± 1,15	7,34 ± 1,70	8,08 ± 0,83	11,98 ± 1,17	7,92 ± 1,38
Эозинофилы, %	1,58 ± 0,54	1,82 ± 0,29	2,36 ± 0,37	3,12 ± 0,92	2,68 ± 0,55
Базофилы, %	2,10 ± 0,38	1,76 ± 0,27	1,94 ± 0,38	2,72 ± 0,51	1,58 ± 0,27
Ретикулоциты, %	3,04 ± 0,22	3,44 ± 0,37	2,77 ± 0,19	2,87 ± 0,26	3,15 ± 0,21

* достоверность различий по сравнению со значениями у животных контрольной серии по критерию Dunnett's при $p < 0,05$.

Примечания:

1) MCV — средний объем эритроцитов в крови;
2) MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроцитах;
3) MPV — средний объем тромбоцита.

Полученные результаты указывают на то, что 4-кратное с интервалом 14 суток введение БелКовидВак в исследуемых дозах не оказывало негативного влияния на регистрируемые у крыс-самцов и крыс-самок всех опытных серий показатели «красной» крови, включая количество незрелых форм эритроцитов, а также тромбоцитов, лейкоцитов и их популяционный состав, которые на 57-е сутки эксперимента находились в пределах соответствующих значений у животных контрольной серии. В свою очередь, у крыс-самцов 2 и 3 опытных серий через 1 сутки после окончания наблюдений регистрировали снижение ($p < 0,05$) среднего объема тромбоцитов — на 5,87 и 8,16 % соответственно относительно животных контрольной серии. У крыс-самок 3 опытной серии в данный временной интервал отмечено снижение ($p < 0,05$) среднего объема тромбоцитов — на 4,17 % и содержания лимфоцитов — на 7,74 % относительно таковых у животных контрольной серии. Отмеченные сдвиги приведенных показателей не превышали 10 %, не имели дозозависимого эффекта, поскольку не регистрировались у животных ни 1 опытной серии, получавших повторные инъекции разрабатываемой вакцины в минимальной из исследованных доз (0,1 мл), ни у крыс 4 опытной серии, получавших препарат в дозе, в 1,6 раза превышающей

предполагаемую для практического применения (0,8 мл). Количественные значения других исследуемых показателей (содержание тромбоцитов, ретикулоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов и эозинофилов) крови крыс обоего пола всех опытных серий на 57-е сутки эксперимента достоверно не отличались от зарегистрированных у животных контрольной серии.

Исследование показателей плазменного (вторичного) гемостаза крови у животных обоего пола, получавших разработанный лекарственный препарат БелКовидВак, не выявило статистически значимых изменений по всем изученным показателям АЧТВ, ПВ, ТВ и фибриноген, что свидетельствовало об отсутствии у образцов первой опытно-промышленной серии отечественной вакцины способности проявлять в исследуемом диапазоне доз отрицательные токсико-фармакологические эффекты на показатели факторного гемостаза.

Изучение изменений биохимических показателей плазмы/сыворотки крови в ответ на то или иное воздействие на организм является важным элементом ДКИ разрабатываемого лекарственного препарата, поскольку выявление отклонений параметров биохимического гомеостаза от своих референтных значений также является свидетельством наиболее ранних проявлений токсических свойств исследуемых веществ, позволяя выявить их потенциально нежелательное воздействие на органы- и ткани-мишени еще задолго до регистрации развития морфофункциональных расстройств.

Анализ биохимических показателей (активность трансаминаз, содержание общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, общего билирубина, железа, С-реактивного белка) сыворотки крови показал, что у крыс-самцов 1 и 2 опытных серий по окончании поствакцинального периода не выявлялось статистически достоверных различий значений регистрируемых параметров относительно таковых у крыс контрольной серии. Вместе с тем у крыс-самцов 3 опытной серии отмечено увеличение концентрации общего белка на 6,04 % ($p < 0,05$) и альбумина на 4,30 % ($p < 0,05$), крыс-самцов 4 опытной серии — снижение ($p < 0,05$) активности аланинаминотрансферазы на 8,08 %. У крыс-самок через 2 недели после окончания курса 4-кратных внутримышечных введений БелКовидВак отклонений по большинству регистрируемых биохимических показателей при их сравнении со значениями у животных контрольной серии не выявлено. Исключение составили лишь более низкие ($p < 0,05$) значения концентрации общего билирубина в крови самок 1, 2 и 4 опытных серий — на 35,2, 33,3 и 38,9 % соответственно.

Необходимо отметить, что приведенные выше отклонения отдельных показателей находились в границах своих референтных значений, принимаемых за условную норму. Данное обстоятельство также указывает на полное отсутствие какого-либо дозозависимого эффекта в условиях проведенного эксперимента.

Статистический анализ относительной массы основных органов жизнеобеспечения (тимуса, сердца, легких, селезенки, печени, почек, надпочечников, желудка, головного мозга и подчелюстных лимфоузлов) крыс-самцов и крыс-самок всех опытных серий не выявил достоверных отличий значений данных показателей при сравнении с животными контрольной серии, что свидетельствует об отсутствии системного органотропного токсико-фармакологического действия вакцины БелКовидВак на основные органы жизнеобеспечения организма крыс, включая иммунотропные органы-мишени (тимус, легкие и селезенка).

По результатам макроскопического (визуального) исследования изучаемых органов жизнеобеспечения, проведенного после эвтаназии животных, существенных различий между всеми сериями эксперимента (равно как и при внутрисерийном сравнении между самками и самцами) не установлено. Во время вскрытия в грудной и брюшной полостях крыс постороннего содержимого не обнаружено; органы в полостях располагались анатомически правильно, без видимых патоморфологических изменений; париетальный и висцеральные листки плевры и брюшины были полупрозрачные, влажные, блестящие, гладкие, серого цвета. Статистический анализ относительной массы головного мозга, тимуса, подчелюстных лимфоузлов, сердца, легких, печени, желудка, селезенки, почек и надпочечников крыс-самцов и крыс-самок всех опытных серий не выявил достоверных отличий значений данных показателей при сравнении с животными контрольной серии, что свидетельствовало об отсутствии способности вакцины БелКовидВак оказывать системное органотропное токсико-фармакологическое действие, включая иммунокомпетентные органы-мишени (тимус, легкие и селезенка), указывая на потенциальную токсикологическую безопасность разработанного отечественного препарата при его последующем клиническом применении.

Заключение. В ходе проведения доклинического изучения общетоксических свойств отечественной инактивированной цельновирионной вакцины БелКовидВак против коронавируса SARS-CoV-2 на крысах Sprague-Dawley в хроническом эксперименте изучено влияние повторного 4-кратного внутримышечного введения различных доз образцов ее первой опытно-промышленной серии (с. 010323; ОАО «БелВитунифарм», РУП «Белмедпрепараты»; Республика Беларусь) на показатели, характеризующие общетоксическое действие препарата на общее состояние, поведение, массу тела и ее прирост, летальность животных; основные параметры гематологического, биохимического и гемостазиологического гомеостаза, а также макроскопическую картину, абсолютную и относительную массы важнейших органов жизнеобеспечения. Показано, что БелКовидВак при многократном введении в дозах 0,1; 0,2; 0,3 и 0,8 мл (в 1,6 раза превышает предполагаемую для вакцинации у человека) на 1 животное не вызывает летальных исходов и не проявляет общетоксического действия на все исследуемые в используемом дизайне показатели, в том числе и гендерных различий, не вызывает дозозависимых эффектов последействия, визуально оцениваемых изменений морфоструктуры основных органов жизнеобеспечения, их абсолютной массы и весовых коэффициентов, что указывает на отсутствие у разработанного отечественного препарата способности к развитию токсико-фармакологического эффекта, свидетельствуя о потенциально высокой безопасности при клиническом применении.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследование проведено в рамках НИОК(Т)Р «Провести доклинические исследования инактивированной цельновирионной вакцины для медицинской профилактики COVID-19» (Рег. № НИОКТР 20221840).

Литература

1. Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств / под общ. ред. А. Н. Миронова. — М. : Гриф и К, 2012. — 944 с.

2. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines / World Health Organization. — Geneva : WHO, 2005. — 36 p. — (WHO technical report series; № 927).

3. Guidance for Industry. Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications [Electronic resource] / Center for Biologics Evaluation and Research. — 2006. — Mode of access: https://www.fda.gov/media/73986/download. — Date of access: 22.08.2023.

4. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry [Electronic resource] / Center for Biologics Evaluation and Research. — 2020. — Mode of access: https://www.fda.gov/media/139638/download. — Date of access: 22.08.2023.

5. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях / Совет Европы. — Страсбург, 1986. — 13 с.

6. Repeat-dose toxicity of candidate Omicron COVID-19 vaccine in Sprague-Dawley rats / Y. Zhao [et al.] // COVID. — 2023. — Vol. 3. — P. 51–64.

7. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131 // Сб. норматив. документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2004. — 43 с.

Gapanovich V. N., Berdina E. L., Andreyev S. V., Filonyuk V. A.[1], Pavlov K. I.[1],
Gorbunov V. A.[2], Dronina A. M.[2], Krasko A. G.[2], Vasilyeva E. N.,
Eliseenko A. N., Melnik D. K., Karpenko E. A.

STUDY OF THE EFFECT OF REPEATED INTRAMUSCULAR INJECTIONS (CHRONIC TOXICITY) OF DOMESTIC INACTIVATED WHOLE-VIRION VACCINE FOR MEDICAL PREVENTION OF COVID-19 ON THE GENERAL CONDITION AND INDICATORS OF VARIOUS LINKS OF HOMEOSTASIS ON A TEST MODEL OF SPRAGUE-DAWLEY RATS. MESSAGE 1.

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus
[1]Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus
[2]State institution «Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology», Minsk, Belarus

During the preclinical study of the general toxic properties of the domestic inactivated whole-virion vaccine BelCovidVak against coronovirus SARS-CoV-2 on Sprague-Dawley rats, the effect of repeated intramuscular administration of various doses of samples of its first pilot series on the indicators characterizing the general toxic effect of the drug on the general condition, behavior and mortality of animals, as well as the main parameters was studied hematological, biochemical and hemostasiological homeostasis, macroscopic picture, absolute and relative mass of the most important life support organs. It has been shown that the developed drug BelCovidVak with 4-fold intramuscular administration in doses of 0.1, 0.2, 0.3 and 0.8 ml/animal (1.6 times higher than the intended for vaccination in humans) does not cause deaths and does not show a general toxic effect on all the studied in the design used indicators, including gender differences, do not cause dose-dependent aftereffects, visually assessed changes in the morphostructure of the main life support organs, their absolute mass and weight coefficients, this indicates that the studied drug does not have the ability to potentiate the development of a toxic-pharmacological effect, indicating potential high safety in clinical use.

Keywords: vaccine, protein supplement, experimental animals, rats, repeated administration, dose, multiplicity, toxicity, harmlessness, lethality, toxic and pharmacological effects, indicators of general condition, hematological, biochemical, hemostasiological homeostasis, absolute and relative mass of internal organs.

References.

1. Mironov A. N., chief ed. Guidelines for Preclinical Drug Study. Moscow: Grif i K; 2012: 944 p. (in Russian)

2. WHO (2005). WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO technical report series; № 927.

3. Center for Biologics Evaluation and Research (2006). Guidance for Industry. Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications. Available at: https://www.fda.gov/media/73986/download (accessed 22 August 2023).

4. Center for Biologics Evaluation and Research (2006). Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry. Available at: https://www.fda.gov/media/139638/download (accessed 22 August 2023).

5. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiments or for other scientific purposes. Strasbourg; 1986. 13 p.

6. Zhao Y., He Z., Wang Z. et al. Repeat-dose toxicity of candidate Omicron COVID-19 vaccine in Sprague-Dawley rats. COVID. 2023; 3: 51–64.

7. Requirements for conducting experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruction 1.1.11–12–35–2004. In: Collection of normative documents. Minsk; 2004: 43 p. (in Russian)

e-mail для переписки: *lotios@yandex.ru*

Поступила 31.10.2023

УДК 613.632.2;613.633

Гапанович В. Н., Мельник Д. К., Елисеенко А. Н., Васильева Е. Н.,
Бартош М. А., Бердина Е. Л., Карпенко Е. А., Андреев С. В., Климович О. М.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИД В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРЫ

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

Аннотация. Выполнена токсиколого-гигиеническая оценка фармацевтической субстанции фенилэфрина гидрохлорид при различных режимах, дозах и путях поступления в организм лабораторных животных, позволившая установить параметры ее токсикометрии, особенности биологического действия, проявляющиеся слабыми кумулятивными свойствами, отсутствием сенсибилизирующего действия на организм. Определены критерии вредного действия, которые использованы при обосновании гигиенических нормативов содержания субстанции в объектах среды обитания человека (воздух рабочей зоны и атмосферы) и классов опасности соединения.

Ключевые слова: фенилэфрина гидрохлорид, токсичность, опасность, лабораторные животные, предельно допустимая концентрация, воздух рабочей зоны, атмосферный воздух.

Введение. В рамках гигиенического обеспечения научно-технического прогресса на современном этапе перед профилактической медициной как фундаментальной и прикладной наукой стоят задачи изучения поступающих в обращение химических веществ — ведущих факторов риска неблагоприятного воздействия на население, производственную и социальную инфраструктуру. В настоящее время в нашей стране наблюдается дальнейшее расширение производства новых лекарственных средств, при этом одним из важных и значимых направлений государственной политики являются обеспечение химической безопасности и минимизация рисков здоровью человека, реализуемые с позиций гигиенической оценки и нормирования факторов среды обитания.

Для безопасного производства лекарственных средств и с учетом требований законодательства в области охраны труда и санитарно-эпидемиологического благополучия населения необходимо осуществление полной токсикологической оценки с обоснованием гигиенических нормативов — предельно допустимых концентраций (далее — ПДК) содержания фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

В настоящее время в Республике Беларусь не проведено обоснование ПДК и классов опасности фармацевтической субстанции фенилэфрина гидрохлорид (далее — СФЭ) в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе.

Существующая схема медико-биологических испытаний лекарственных средств основана на длительных фундаментальных исследованиях и предусматривает поэтапную оценку их токсичности при различных путях и режимах воздействия на организм лабораторных животных, однако не предполагает ингаляционного воздействия [1].

Аналитический обзор литературы показал, что сведения о биологических свойствах СФЭ при ингаляционном пути поступления практически отсутствуют, а именно отсутствуют данные об уровне его токсичности и опасности, о токсикодинамике и возможных механизмах токсического действия при указанном пути воздействия. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности комплексных токсиколого-гигиенических исследований по оценке степени токсичности и опасности изучаемой субстанции, выявления лимитирующих показателей вредности с целью научного обоснования и разработки регламентов безопасного содержания в объектах среды обитания человека — воздухе рабочей зоны и атмосферы.

Цель работы — дать токсикологическую характеристику, классифицировать опасности и обосновать предельно допустимые концентрации фармацевтической субстанции фенилэфрина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

Материалы и методы. Объект исследований — субстанция фенилэфрина гидрохлорид (-(3-гидроксифенил)-2-метиламиноэтанола гидрохлорид), № CAS 61-76-7, фармакологическая группа: адреномиметик, оказывает прямое стимулирующее действие преимущественно на α-адреноре-

цепторы, эмпирическая формула: $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$, молекулярная масса 203,67 г/моль, внешний вид — белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде и спирте, температура плавления около 143 ˚С.

Обращение с животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [1]. Экспериментальные исследования проведены на аутбредных мышах и крысах [2].

Острая токсичность. При внутрижелудочном (однократном) введении СФЭ вводили с помощью атравматического зонда беспородным мышам (n = 50) в виде 2 % водного раствора в дозах 80, 100, 120 и 140 мг/кг; крысам линии Вистар (n = 50) в виде 5 % раствора в воде очищенной в дозах 100, 200, 300 и 400 мг/кг. Контролем служила серия интактных животных (мыши, крысы), которым не осуществляли никаких введений.

Для осуществления ингаляционного воздействия СФЭ в нативном виде (порошок) распыляли с помощью специализированного распылителя твердых частиц («PALAS», Германия) в следующих режимах: для мышей — непрерывно в течение 2 часов в концентрациях 6000, 9000, 12 000 и 15 000 мг/м^3; для крыс — непрерывно в течение 4 часов в концентрациях 10 000, 15 000, 20 000 и 25 000 мг/м^3. Животных фиксировали в индивидуальных держателях с носовой насадкой, через которую осуществлялось дыхание. Контролем служила серия интактных животных (мыши, крысы), на которых не осуществляли никакого воздействия.

Продолжительность наблюдений составляла 14 суток. Ежедневно регистрировали количество погибших особей, а также наличие и степень выраженности симптомов интоксикации. Определение массы тела в течение эксперимента осуществляли трижды. На 15-е сутки после введения СФЭ всех животных опытных и контрольных серий подвергали эвтаназии ингаляцией CO_2, вскрывали, извлекали основные органы жизнеобеспечения (сердце, печень, почки, надпочечники, селезенка, головной мозг, желудок, тимус), проводили их макроскопическое описание и взвешивание.

Способность к кумуляции изучена по методу Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича в субхроническом эксперименте на крысах при повторном внутрижелудочном введении СФЭ [2]. Для изучения характера кумулятивного действия СФЭ была выбрана доза, кратная 1/10 от величины LD_{50} острого опыта. В ходе исследования была сформирована опытная серия крыс линии Вистар (по 10 самцов и 10 самок в каждой), которым на протяжении 56 суток в режиме 5 суток в неделю вводили СФЭ в виде 5 % водного раствора в дозе для самцов — 31,1 мг/кг, для самок — 37,5 мг/кг. Контролем служила серия интактных животных (10 самок и 10 самцов), которым не осуществляли никаких введений.

Экспериментальная программа включала: регистрацию количества погибших животных и клинический осмотр — ежедневно; взвешивание — до введения, в дальнейшем — 1 раз в неделю; определение общепринятых цитогематологических, биохимических и гемостазиологических показателей крови; общий анализ мочи и макроскопическое описание внутренних органов животных.

Установление порога хронического действия проведено в эксперименте на крысах при ингаляционном воздействии [2]. Были сформированы 3 опытные серии крыс (по 8 самцов и 8 самок в каждой), которые ежедневно на протяжении 4 месяцев (120 дней) подвергались ингаляционному воздействию СФЭ в режиме 4 часа в сутки, 5 дней в неделю в концентрациях 4 мг/м^3 (1 опытная серия), 12 мг/м^3 (2 опытная серия) и 36 мг/м^3 (3 опытная серия). Контролем служила серия интактных животных (8 самок и 8 самцов), на которых не осуществляли никакого воздействия. Исследование выполнено отдельно для самцов и самок.

Экспериментальная программа включала: ежедневное наблюдение выживаемости крыс по сериям эксперимента; взвешивание животных 1 раз в неделю в течение периода исследования; клинический осмотр ежедневно в течение периода исследования; вскрытие выживших животных в конце эксперимента (определение относительной массы основных органов жизнеобеспечения, макроскопическое описание внутренних органов).

По окончании эксперимента (на следующие сутки после 4 месяцев ингаляционного воздействия) проводили общий анализ мочи, после предварительной наркотизации (2 % раствор натрия тиопентала (ОАО «Синтез», Россия, 40 мг/кг, внутривенно)) производили забор крови для исследования гематологических, биохимических и гемостазиологических показателей крови.

Величину гематокрита, уровень гемоглобина, количество форменных элементов крови и ряд производных показателей исследовали с помощью анализатора крови «Celltac» («Nihon Kohden», Япония).

Биохимические параметры сыворотки крови экспериментальных животных изучали с помощью автоматического биохимического анализатора «Biosystems A25» (Испания) и диагностических наборов этого же производителя.

Плазменный (вторичный) гемостаз проводили по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (далее — АЧТВ), тромбиновое время (далее — ТВ), фибриноген, протромбиновое время (далее — ПВ) — с помощью гемокоагулометра четырехканального СТ 2410 («SOLAR», Республика Беларусь), реагенты ОДО «Ренам» (Россия).

Образцы мочи заготавливали, высаживая животных в клетки с мочеприемниками на 2 ч. Используемое оборудование: экспресс-анализатор мочи АМ 2 100 (SOLAR, Республика Беларусь), тест-полоски Уриполиан-XN (ООО «Биосенсор АН», Россия).

Исследование сенсибилизирующей способности проведено на модели реакции гиперчувствительности замедленного типа. Были сформированы опытная и контрольная серии (по 10 самцов в каждой). Животных опытной серии сенсибилизировали 60 мкл раствора СФЭ в смеси с полным адъювантом Фрейнда (далее — ПАФ): 30 мкл 0,35 % раствора СФЭ в растворе Хенкса и 30 мкл ПАФ, контрольной — 60 мкл раствора Хенкса с ПАФ: 30 мкл раствора Хенкса и 30 мкл ПАФ; однократно внутрикожно в основание хвоста в соответствии с [2].

Выявление сенсибилизирующей способности в опытной серии животных проводили на 6-е сутки провокационной пробой (введением разрешающей дозы — 40 мкл 0,35 % раствора СФЭ в растворе Хенкса под плантарный апоневроз задней правой лапы) — по тесту опухания лапы мыши (далее — ТОЛМ). В контрольной серии в этот же временной промежуток исследования под плантарный апоневроз задней правой лапы вводили 40 мкл раствора Хенкса. Расчет ТОЛМ производили до и через 24 часа после введений измерением толщины задней правой лапы мышей опытной и контрольной серий с помощью микрометра МК 0–25 (Россия). Сравнивали среднегрупповые показатели ТОЛМ животных опытной и контрольной серий в абсолютных (мм) и относительных (балл) единицах.

Количественные параметры острой токсичности (LD_{50}) рассчитывали по методу пробит-анализа J. T. Litchfield, F. X. Wilcoxon с использованием лицензионного пакета программ статистической обработки StatPlus.

Для определения соответствия выборки нормальному распределению использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Для определения достоверности межгрупповых различий использовали дисперсионный анализ по t-критерию с поправкой Бонферрони (ANOVA). Статистический анализ проводили лицензионным пакетом программ GraphPad 7.0. Различия определяли при уровне достоверности $p < 0,05$.

Величины предельно допустимых концентраций (далее — ПДК) СФЭ в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе разработаны в соответствии с рекомендациями [3].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования острой токсичности установлены следующие параметры токсикометрии СФЭ. При внутрижелудочном введении LD_{50} составила: для мышей-самцов — 122,93 ± 12,11 мг/кг, для мышей-самок — 129,99 ± 12,11 мг/кг (2 класс опасности — высокоопасные) [4]; для крыс-самцов — 310,82 ± 44,98 мг/кг, для крыс-самок — 375,58 ± 141,10 мг/кг (3 класс опасности — умеренно опасные) [4].

При ингаляционном поступлении СФЭ в организм мышей и крыс обоего пола гибели животных не регистрировали. Соответственно основной количественный параметр токсичности (CL_{50}) составил для мышей более 15 000,00 мг/м^3, для крыс — более 25 000,00 мг/м^3, что позволяет отнести исследуемую субстанцию к 3 классу опасности (умеренно опасные) [4].

Коэффициент видовой чувствительности (далее — КВЧ), рассчитанный по соотношению $LD_{50\ крысы}$/ $LD_{50\ мыши}$, составил для самцов 2,23, для самок — 2,88 (менее 3, видовая резистентность не выражена, I ранг КВЧ). Гендерная чувствительность (увеличение гибели животных одного пола более чем на 20 %) выражена (в эксперименте на крысах при внутрижелудочном пути поступления — 20,5 %).

Гибель животных, а также интенсивность клинических проявлений интоксикации при внутрижелудочном введении нарастали в прямой зависимости от введенной дозы у самок и самцов мышей, а также у самцов крыс. У крыс-самок дозовой зависимости не отмечено.

Однократное внутрижелудочное и ингаляционное воздействие СФЭ на мышей и крыс во всех изучаемых концентрациях не оказывало негативного влияния на прирост массы тела животных и не имело различий по сравнению с данным показателем у интактных животных.

Вне зависимости от используемой дозы СФЭ, пути введения, вида и пола, у выживших и павших животных не отмечалось наличия выпота в грудной и брюшной полостях. У крыс и мышей обоего пола при внутрижелудочном и ингаляционном поступлении исследуемой субстанции не зарегистрированы макроскопические изменения со стороны основных органов жизнеобеспечения (тимуса, сердца, легких, печени, почек, надпочечников, головного мозга, желудка и селезенки).

Субхроническая токсичность при внутрижелудочном введении. В ходе эксперимента установлено, что повторное введение СФЭ не привело к гибели животных (коэффициент кумуляции K_{cum} составил 5,6) [3], клинические признаки интоксикации в опытных сериях крыс обоего пола не зарегистрированы.

Макроскопическое изучение внутренних органов не выявило каких-либо патологических изменений. При сравнительном статистическом анализе абсолютной массы тела самцов и самок крыс, а также ее прироста (%) не обнаружено достоверной разницы между опытными и интактными животными.

Анализ результатов гематологических показателей крыс-самцов опытной серии выявил достоверное снижение уровня лимфоцитов (на 14,5 %, $p < 0,05$) и увеличение количества эозинофилов (на 60,3 %, $p < 0,05$) относительно зарегистрированного у интактных животных. У крыс-самок отмечалось снижение количества тромбоцитов на 9,6 %, ($p < 0,05$) и увеличение содержания лейкоцитов на 31,3 % ($p < 0,05$) при сравнении с интактным контролем. С учетом результатов, полученных при определении других показателей, характеризующих состояние гомеостаза крыс, предусмотренных данным экспериментом, зарегистрированные изменения, по нашему мнению, не были обусловлены токсическими свойствами исследуемой субстанции.

Изучение результатов биохимических показателей сыворотки крови выявило достоверное уменьшение концентрации альбумина у крыс-самцов опытной серии на 1,64 %, увеличение активности АЛТ — на 7,25 %, АСТ — на 14,95 %, повышение содержания глюкозы — на 1,58 %. В сыворотке крови крыс-самок регистрировали увеличение ($p < 0,05$) содержания глюкозы (на 8,44 %) и мочевины (на 10,63 %). Следует отметить, что, несмотря на то что указанные выше колебания содержания ряда субстратов, а также активности аминотрансфераз были достоверными, сам диапазон их изменений не позволяет говорить о наличии выраженного токсического действия исследуемой субстанции на организм экспериментальных животных.

Динамика исследуемых показателей плазменного гемостаза, а также результаты общего анализа мочи не выявили существенных сдвигов состояния систем свертывания крови и мочевыделения крыс, получавших исследуемую субстанцию, по сравнению с интактными животными.

Хроническая ингаляционная токсичность. Определение доз (концентраций) для проведения хронического эксперимента производили на основании расчетов по формулам (12), (13), (14), изложенным в инструкции по гигиеническому нормированию лекарственных средств [3]. Ориентировочные величины порога хронического действия Lim_{chr} составили 12,31, 15,01 и 33,11 мг/м^3. Соответственно в эксперименте использовали концентрацию СФЭ 36 мг/м^3 в качестве основной и две дополнительные — 12,4 мг/м^3.

В ходе изучения хронической токсичности при ингаляционном воздействии СФЭ на организм белых крыс обоих полов гибели животных и признаков интоксикации не зарегистрировано. На фоне воздействия СФЭ в концентрации 4 мг/м^3 у крыс-самцов через 11 и 12 недель эксперимента зарегистрировано достоверное снижение массы тела животных на 16,00 и 12,97 % соответственно, нивелировавшееся к окончанию периода наблюдений. В остальные изучаемые временные точки существенных отличий в динамике прироста и массы тела животных во всех экспериментальных сериях не выявлено.

У крыс-самок, получавших СФЭ в концентрации 12 мг/м^3, отмечено достоверное повышение относительной массы почек на 17,19 %. Значения весовых коэффициентов остальных внутренних органов самок находились в пределах диапазона, принимаемого за условную норму. Длительное ингаляционное воздействие СФЭ не оказало негативного воздействия на основные органы жизнеобеспечения крыс-самцов.

Анализ результатов гематологических показателей выявил достоверное увеличение уровня эритроцитов и гематокрита в крови крыс-самцов при уровне воздействия исследуемой субстанции 36 мг/м^3 — на 7,88 и 7,69 % соответственно.

Проведенный биохимический анализ сыворотки крови самцов выявил сдвиги в значениях следующих показателей: для концентраций 4 и 12 мг/м^3 — снижение ($p < 0,05$) содержания альбумина (на 16,22 и 14,11 % соответственно) и общего белка (на 12,79 и 10,66 % соответственно). Кроме того, для крыс-самцов, подвергшихся воздействию СФЭ в концентрации 12 мг/м^3, зарегистрировано снижение ($p < 0,05$) уровня креатинина (на 15,36 %); в концентрации 36 мг/м^3 — повышение ($p < 0,05$) содержания холестерина, глюкозы и общего белка (на 22,15, 14,35 и 16,27 % соответственно).

У самок крыс при хроническом ингаляционном введении СФЭ в концентрации 12 мг/м^3 зарегистрировано статистически достоверное уменьшение содержания альбумина, глюкозы и мочевины (на 17,24, 14,41 и 30,93 % соответственно); в концентрации 36 мг/м^3 — снижение ($p < 0,05$) содержания альбумина (на 18,57 %), глюкозы (на 24,15 %), мочевины (на 33,89 %), холестерина (на 40,52 %), а также активности АЛТ (на 36,95 %). Кроме того, в сыворотке крови крыс-самок 1 опытной серии (концентрация 4 мг/м^3), 2 опытной серии (концентрация 12 мг/м^3) и 3 опытной серии (концентрация 36 мг/м^3) отмечали статистически достоверное снижение концентрации общего белка (на 9,96, 20,95 и 24,45 % соответственно).

Гистологический анализ не выявил значительных морфологических отличий в строении головного мозга, тимуса, сердца, селезенки, надпочечников и почек крыс интактной и опытных групп.

С учетом вышеизложенного величина порога хронического ингаляционного действия Lim_{chr} СФЭ определена на уровне 4 мг/м^3 как минимальная действующая концентрация, вызывающая достоверные изменения по исследованным показателям различных систем гомеостаза экспериментальных животных.

Сенсибилизирующая способность СФЭ, изученная в опытах на аутбредных мышах на модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (тест опухания лапы мыши — ТОЛМ), не выявлена.

Гигиеническое нормирование. Обоснование ПДК СФЭ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе проведено по схеме, изложенной в инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3]. Величину ПДК определяли как соотношение порога хронического действия к коэффициенту запаса ($ПДК = Lim_{chr} / K_з$). Решение о величине коэффициента запаса принимали с учетом особенностей действия субстанции по общепринятым критериям вредного действия [5]. С учетом величин Lim_{chr} и $K_з$ — 7 рекомендуется ПДКм.р. (максимальная разовая) субстанции в воздухе рабочей зоны — 0,57 мг/м^3 (2 класс опасности, высокоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]).

При обосновании ПДК субстанции в атмосферном воздухе использовали величину Lim_{chr} в условиях круглосуточного эксперимента, полученную по формуле (46) инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3], значение которой составило 0,07 мг/м^3. Таким образом, с учетом $K_з$ величина ПДК в атмосферном воздухе (среднесуточная — с.с.) составляет 0,01 мг/м^3 или 10,0 мкг/м^3. Поскольку соотношение между максимально разовой (далее — м.р.), с.с. и среднегодовой (далее — с.г.) ПДК составляет 10 : 4 : 1, то ПДКм.р. = 25,0 мкг/м^3, ПДКс.г. = 2,5 мкг/м^3. В соответствии с Приложением № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 № 174 [6] для СФЭ в атмосферном воздухе установлен 2 класс опасности (высокоопасные).

Результатами комплексной токсиколого-гигиенической оценки, которые представлены в таблице 1, обоснованы классы опасности изучаемой субстанции.

Таблица 1 – Токсиколого-гигиенические критерии вредности СФЭ

Наименование показателя	Величина показателя	Классификационная оценка критерия вредности
Средняя смертельная доза при введении в желудок LD_{50}	Мыши-самцы — 122,93 мг/кг Мыши-самки — 129,99 мг/кг	2 класс опасности, высокоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76
	Крысы-самцы — 310,82 мг/кг Крысы-самки — 374,58 мг/кг	2 класс опасности, высокоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76
Средняя смертельная концентрация в воздухе CL_{50}	Не достигнута, мыши — > 15 000,00 мг/м^3 крысы — > 25 000,00 мг/м^3	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76

Окончание таблицы 1

Наименование показателя	Величина показателя	Классификационная оценка критерия вредности
Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ)	2,53 (внутрижелудочно, самцы) 2,88 (внутрижелудочно, самки) (крысы/мыши)	Видовая резистентность не выражена (< 3), I ранг КВЧ, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004
Гендерная чувствительность	20,5 % увеличение смертности особей одного пола более чем на 20 % (крысы, внутрижелудочно)	Выражена, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004
Сенсибилизирующая способность	Тест опухания лапы мышей (ТОЛМ)	Отсутствие аллергенной активности, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004
Кумулятивные свойства, K_{cum}	K_{cum} — > 5,6 (крысы, внутрижелудочно, 1/10 LD_{50})	Слабые кумулятивные свойства, K_{cum} > 5,1, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004
ПДК в воздухе рабочей зоны	м.р. — 0,57 мг/м^3 (Lim_{chr} = 4,0 мг/м^3, $K_з$ = 7)	2 класс опасности, высокоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76
ПДК в атмосферном воздухе	м.р. — 25,0 мкг/м^3, с.с. — 10,0 мкг/м^3, с.г. — 2,5 мкг/м^3 (Lim_{chr} = 0,07 мг/м^3, $K_з$ = 7)	2 класс опасности, высокоопасные, согласно Приложения № 2 к пост. МЗ РБ от 21.12.2010 № 174

Таким образом, для СФЭ установлен 2 класс опасности (высокоопасные, ГОСТ 12.1.007-76) для воздуха рабочей зоны (лимитирующие критерии — параметры острой токсичности и величина ПДК) и 2 класс опасности (высокоопасные, Приложение № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 № 174) для атмосферного воздуха (лимитирующие критерии — параметры острой токсичности и величина ПДК в воздухе рабочей зоны).

Заключение. На основании полученных в экспериментах *in vivo* (крысы и мыши обоих полов; пути введения/воздействия — интрагастральный, ингаляционный, внутримышечный) результатов по всесторонней оценке токсиколого-фармакологических свойств СФЭ установлены новые абсолютные значения ключевых параметров токсикометрии, критериев токсичности и безопасности, позволившие определить для данного активного фармацевтического ингредиента ПДК в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, отнеся его ко 2 классу опасности (высокоопасные, ГОСТ 12.1.007-76).

По итогу работы в установленном порядке сформированы проекты гигиенических нормативов, которые направлены для внесения в Единый Гигиенический норматив Республики Беларусь, утвержденный постановлением Совета Министров Республики Беларусь 25.01.2021 № 37, что в совокупности с разработанными и утвержденными БелГИМ методиками измерения концентрации СФЭ в воздухе рабочей зоны (от 17.08.2023 № 031/2023) и атмосферы (от 03.08.2023 № 026/2023) позволит как обеспечить внутрипроизводственный контроль содержания СФЭ при процессинге лекарственных препаратов на ее основе, так и осуществить надзорные функции на ведомственном уровне — основы профилактики и минимизации риска воздействия на здоровье.

Литература

1. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008. — Введ. 28.03.2008. — Минск, 2008. — 34 с.

2. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131 // Сб. норматив. док. / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2004. — 43 с.

3. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 30.12.2003 № 206 // Сб. норматив. док. / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2003. — 51 с.

4. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. — Введ. 01.01.1977. — М. : Стандартинформ, 2007. — 5 с.

5. *Смирнов, В. Г.* Алиментарно-зависимые заболевания: оценка риска / В. Г. Смирнов [и др.] // Расчетные методы оценки опасности и гигиенического нормирования вредных веществ в разных средах. — М., 2002. — 130 с.

6. Об установлении классов опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, порядка отнесения загрязняющих веществ к определенным классам опасности загрязняющих веществ и о признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 июня 2009 г. № 76 [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21 декабря 2010 г. № 174. — Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000127_581449_N174_2010.pdf. — Дата доступа: 19.09.2023.

Gapanovich V. N., Melnik D. K., Eliseenko A. N., Vasilyeva E. N.,
Bartosh M. A., Berdina E. L., Karpenko E. A., Andreyev S. V., Klimovich O. M.

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS, HAZARD CLASSIFICATION AND JUSTIFICATION OF THE MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATIONS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE IN THE WORKING AIR ZONES AND ATMOSPHERES

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus

A toxicological and hygienic assessment of the pharmaceutical substance phenylephrine hydrochloride was performed at various modes, doses and routes of entry into the body of laboratory animals, which allowed to establish the parameters of its toxicometry, the features of biological action, manifested by weak cumulative properties, the absence of a sensitizing effect on the body. The criteria of harmful action are determined, which are used in substantiating the hygienic standards of the substance content in human habitat objects (air of the working area and atmosphere) and the hazard classes of the compound.

Keywords: phenylephrine hydrochloride, toxicity, danger, laboratory animals, maximum permissible concentration, working area air, atmospheric air.

References.

1. Good laboratory practice: (TKP) 125-2008. Minsk; 2008. 34 p. (in Russian)

2. Requirements for conducting experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruction 1.1.11-12-35-2004. In: Collection of normative documents. Minsk; 2004: 43 p. (in Russian)

3. Hygienic regulation of medicines in the air of the working area, atmospheric air of populated areas and water of water bodies: instruction 1.1.11-12-206-2003. In: Collection of normative documents. Minsk; 2003: 51 p. (in Russian)

4. State Standard 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow : Standartinform Publ., 2007. (in Russian)

5. Smirnov V. G., Maymulov V. G, Nechiporenko S. P. et al. Computational methods of hazard assessment and hygienic rationing of harmful substances in different environments. Moscow; 2002: 130 p. (in Russian).

6. On the establishment of hazard classes of pollutants in the atmospheric air, the Procedure for classifying pollutants to Certain hazard classes of Pollutants and on the invalidation of the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 76 dated June 30, 2009. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000127_581449_N174_2010.pdf (accessed 19 September 2023). (in Russian)

e-mail для переписки: *lotios@yandex.ru*

Поступила 31.10.2023

УДК 615.9+613.29.

Капустин М. А., Чубарова А. С., Журихина Л. Н.[1], Курченко В. П., Цыганков В. Г.[1]

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАНОСТРУКТУР КУРКУМИНОИДОВ С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

Учреждение образования «Белорусский государственный университет», г. Минск, Республика Беларусь
[1]Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Проведена токсиколого-гигиеническая оценка наноструктур куркуминоидов с циклодестринами в модельной системе *Tetrahymena pyriformis*.

Изученные нанокомплексы отнесены по острой токсичности к классу опасности 2 (высокоопасные соединения), по подострой токсичности — к классу опасности 4 (малоопасные соединения). При исследовании на крысах линии Wistar токсического действия препаратов наноструктур куркуминоидов не установлено. При анализе биохимических и гематологических показателей крови на крысах в контрольной и экспериментальной группах достоверных различий не выявлено. Отмечено только достоверное увеличение активности лактатдегидрогеназы и количества нейтрофилов, что может свидетельствовать о модификации антиоксидантного и иммунного статуса организма. Установлено, что исследованные нанокомплексы куркуминоидов с циклодекстринами обладают значительным анальгезирующим действием. Обсуждается возможность использования исследованных нанокомплексов в составе специализированных пищевых продуктов.

Ключевые слова: циклодекстрины, куркуминоиды, наноструктуры, токсичность, *Tetrahymena pyriformis*, крысы линии Wistar.

Введение. Куркуминоиды (далее — КД) обладают выраженной биологической активностью: антидиабетической, гипохолестеринемической, противовоспалительной, антиоксидантной, ранозаживляющей и пр., что привлекает к ним интерес с точки зрения создания новых лекарственных препаратов [1–3]. В то же время эти свойства могут быть реализованы и через создание специализированных пищевых продуктов с включением в них куркуминоидов. Однако специфика химической структуры обуславливает высокую гидрофобность КД и, следовательно, ограничение их практического использования, в том числе и для пищевых целей [3]. Решить проблему повышения растворимости КД в водных системах можно путем создания комплексов включения (кавитатов) КД с β-циклодекстрином (далее — β-ЦД) или с гидроксипропилированным β-циклодекстрином (далее — ГП-β-ЦД). Такие молекулярные «контейнеры» способны удерживать во внутренней полости молекулы КД, а за счет гидрофильной наружной поверхности циклодекстринов придавать им большую растворимость, стабильность, изменять биодоступность [3–6].

Идея использования наноструктур куркуминоидов с циклодекстринами (далее — КД : ЦД) в качестве компонентов функционального питания несомненно указывает на актуальность проведения их токсиколого-гигиенической оценки.

Цель работы — проведение токсиколого-гигиенической оценки наноструктур КД с нативным β-циклодекстрином (далее — КД : β-ЦД) и наноструктур КД с гидроксипропилированным бета-циклодекстрином (далее — КД : ГП-β-ЦД) в модельных системах протистов и на лабораторных позвоночных животных.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись молекулярные нанокомплексы КД : β-ЦД и КД : ГП-β-ЦД с молярным соотношением 1 : 2, полученные комбинированным методом сорастворения и лиофилизации [3].

Определение параметров острой, подострой и хронической токсичности наноструктур КД : β-ЦД и КД : ГП-β-ЦД : LD_{16}, LD_{50}, LD_{84}, $K_{кум}$ проводили на стерильной культуре инфузорий *Tetrahymena pyriformis* (далее — *T. pyriformis*) в стационарной фазе роста в стандартной питательной среде при 25 °С. Продолжительность острого эксперимента составила 5 часов, время эксперимента по изучению подострой токсичности — 24 часа, при исследовании хронической токсичности — в течение всего жизненного цикла. Исследование токсичности комплексов проводилось в трех повторах в разное время с постановкой двух параллельных тестов. Токсический эффект оценивали по альтернативному состоянию жизнь/смерть. По результатам оценки средней летальной дозы и кумулятивных свойств устанавливали класс токсичности [7]. Исследование токсичности

КД : β-ЦД и КД : ГП-β-ЦД в эксперименте с лабораторными позвоночными животными проводилось на самцах крыс линии Wistar. Крысам линии Wistar перорально вводили композиции КД : β-ЦД (содержание куркуминоидов 68 мг/г) и КД : ГП-β-ЦД (содержание куркуминоидов 57,5 мг/г) в течение 28 дней. Исследования проводились в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ 32641-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека», идентичным международному стандарту OECD Test № 407:2008 «Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents». Композиции разбавляли в дистиллированной воде. В результате крысы получали 500 мг/кг препарата куркуминоидов. Ранее в исследованиях активности КД на крысах показано, что при пероральном введении животным проявлялась биологическая активность и хорошо переносились дозы препарата в диапазоне: 200 мг/кг [8, 9], 500, 1000 и 1500 мг/кг [10].

Гематологические показатели определяли на анализаторе крови Mindray, BC-5300 Vet Auto Hematology Analyzer. Определение активности лактатдегидрогеназы (далее — ЛДГ), супероксиддисмутазы (далее — СОД) в сыворотке крови, глутатиона восстановленного, свободных тиоловых групп, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы производили в гемолизированной крови спектрофотометрическим методом с помощью набора реактивов фирмы «БиоХимМак» (Россия, Москва). Изучение биохимических показателей сыворотки крови и мочи проводили на анализаторе «Uriscan pro II».

На различных этапах эксперимента проводилось исследование анальгезирующей активности наноструктур куркуминоидов. На 7-й день эксперимента проводился тест тепловой иммерсии хвоста. Тест основан на рефлексе сгибателя позвоночника в ответ на погружение хвоста в горячую воду. Болезненное раздражение имитировали погружением хвоста в горячую воду при температуре 52 °С и регистрировали латентный период отдергивания хвоста. Критерием обезболивающего эффекта считалось достоверное увеличение латентного периода реакции. На 28-е сутки определяли суммационно-пороговый показатель с использованием электронного стимулятора ИСЭ-01.

Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных соответствовала рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes), требованиям ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика».

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде $\overline{x} \pm S_{\overline{x}}$, где $\overline{x}$ – среднее арифметическое в выборочной совокупности, $S_{\overline{x}}$ — стандартная ошибка средней арифметической. Для расчета статистической значимости различий использовали метод непараметрической статистики по Манну — Уитни.

Результаты и их обсуждение. При исследовании токсичности наноструктур КД : β-ЦД в остром и подостром экспериментах в 1 мл раствора, содержащего препарат в концентрации 0,1; 0,2; 0,5; 0,7 и 1,0 мг/мл, помещали по 100 000 инфузорий в фазе медленного роста. Время инкубирования при заданных концентрациях для определения острой токсичности составляло 5 ч. Одноклеточные организмы после инкубации в среде с концентрацией наноструктур КД : β-ЦД 0,1 и 0,2 мг/мл не отличались от контрольных образцов. При концентрации наноструктур 0,5 мг/мл наблюдалось снижение численности популяции на 17–21 % по сравнению с контрольным уровнем. При этой концентрации появились одиночные круглые инфузории с вращательным характером движения. В образцах, содержащих 0,7 мг/мл КД : β-ЦД, летальность простейших составляла 41–54 %, увеличивалось количество инфузорий с морфологическими и функциональными изменениями. При концентрации КД : β-ЦД 1,0 мг/мл наблюдалась 85–90 % гибель.

При исследовании подострой токсичности (время воздействия составляло 24 ч) наноструктур КД : β-ЦД наблюдалось усиление токсического действия LD_{16}, LD_{50} и LD_{84} по сравнению с таковыми, полученными в условиях острого эксперимента. В образцах, содержащих наноструктуры КД : β-ЦД в концентрации 0,2 мг/мл, летальность простейших составляла 19–25 %, при концентрации 0,5 мг/мл летальность простейших составляла 43–48 %, а концентрация комплекса 0,7 мг/мл вызывало гибель испытуемого объекта на уровне 98–100 %. Для расчета параметров острой и подострой токсичности наноструктур комплекса, приведенных в таблице 1, использован пробит-анализ летальности инфузорий.

Таблица 1 — Параметры токсичности наноструктур КД : β-ЦД в остром и подостром экспериментах по результатам оценки в модельной системе *T. pyriformis*

Параметры токсичности	Величина токсичности	Класс опасности
Острая токсичность		
LD_{16}, мг/мл	0,47 ± 0,002	–
LD_{50}, мг/мл	0,71 ± 0,038	2
LD_{84}, мг/мл	0,96 ± 0,023	–
Подострая токсичность		
LD_{16}, мг/мл	0,44 ± 0,015	–
LD_{50}, мг/мл	0,64 ± 0,032	–
LD_{84}, мг/мл	0,62 ± 0,028	–
$K_{кум\ acuta}$	0,25 ± 0,003	4

При изучении токсичности наноструктур КД : ГП-β-ЦД при молярном соотношении 1 : 2 в остром эксперименте в модельной системе *T. pyriformis* к 1 мл суспензии с концентрациями препарата наноструктур 0,2; 0,1; 0,075; 0,025; 0,01 мг/мл добавляли 100 000 инфузорий в фазе медленного роста. Время инкубирования при определении острой токсичности составляло 5 часов.

При концентрациях наноструктур комплекса 0,01 и 0,025 мг/мл культуры по численности и виду инфузории не отличались от контрольных образцов. При концентрации наноструктур комплексов 0,075 мг/мл наблюдалось уменьшение численности популяции на 13–16 % по сравнению с контролем. При такой концентрации появились одиночные инфузории круглой формы с замедленным «вздрагивающим» характером движения. В образцах, содержащих наноструктуры в концентрации 0,1 мг/мл, летальность простейших составляла 51–78 %, увеличивалось количество инфузорий с морфологическими изменениями.

Концентрация наноструктур КД : ГП-β-ЦД при молярном соотношении 1 : 2 0,2 мг/мл вызывала гибель 98–100 % инфузорий.

При исследовании подострой токсичности (время воздействия 24 ч) наноструктур КД : ГП-β-ЦД наблюдалось усиление токсического эффекта по LD_{16} по сравнению с таковым в условиях острого эксперимента. Значения LD_{50} и LD_{84} остались на уровне значений, установленных в остром эксперименте. В образцах, содержащих наноструктуры комплекса в концентрации 0,05 мг/мл, летальность простейших составляла 15–18 %, при концентрации 0,1 мг/мл летальность простейших составляла 48–54 %, а концентрация наноструктур комплекса 0,2 мг/мл вызывала полную гибель исследуемого объекта. В таблице 2 приведены параметры острой и подострой токсичности наноструктур КД : ГП-β-ЦД.

Таблица 2 — Параметры токсичности наноструктур КД : ГП-β-ЦД в остром и подостром экспериментах по результатам оценки в модельной системе *T. pyriformis*

Параметры токсичности	Величина токсичности	Класс опасности
Острая токсичность		
LD_{16}, мг/мл	0,06 ± 0,004	–
LD_{50}, мг/мл	0,102 ± 0,003	2
LD_{84}, мг/мл	0,14 ± 0,003	–
Подострая токсичность		
LD_{16}, мг/мл	0,10 ± 0,002	–
LD_{50}, мг/мл	0,15 ± 0,002	–
LD_{84}, мг/мл	0,99 ± 0,05	–
$K_{кум\ acuta}$	0,05 ± 0,001	4

При изучении токсичности наноструктур КД : β-ЦД и КД : ГП-β-ЦД в эксперименте с лабораторными животными беспородным самцам крыс линии Wistar перорально вводили композиции наноструктур в течение 28 дней.

Для оценки анальгетического эффекта введения нанокомпозиций на 7-й день эксперимента был проведен тест тепловой иммерсии хвоста (tail immersion test). Результаты теста подтверждают достоверный анальгезирующий эффект введения композиции КД : ГП-β-ЦД, что свидетельствует о высокой биодоступности куркуминоидов в составе композита.

Анальгетический эффект наноструктур куркуминоидов был подтвержден при изучении суммационно-порогового показателя через 28 дней после введения нанокомпозиций. В таблице 3 приведены результаты тестов анальгезирующего действия наноструктур.

Таблица 3 — Анальгетический эффект в экспериментальных группах аутбредных самцов крыс линии Wistar после 7 и 28 дней перорального введения наноструктур КД : ЦД

Изученные показатели, единицы измерения	Группы сравнения		
	контроль	наноструктуры КД : ГП-β-ЦД	наноструктуры КД : β-ЦД
Тест на погружение хвоста после 7 дней введения состава, сек	414,38 ± 68,60	608,13 ± 48,28*	497,00 ± 66,51
Суммарный пороговый показатель после 28 дней введения составов, вольт	1,09 ± 0,11	1,90 ± 0,27**	1,69 ± 0,19**

* статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,03$;
** статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,02$.

Через 28 дней после начала введения крысам композиций КД : ЦД было проведено умерщвление и вскрытие животных. Клиническая картина по данным вскрытия и макроскопического исследования изученных органов между животными экспериментальных и контрольных групп существенных различий не выявила. Результаты макроскопического исследования приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты вскрытия и макроскопического исследования органов лабораторных животных после введения наноструктур КД : ЦД

Органы и системы органов	Результаты вскрытия
Покровы, внешний вид	Шерсть гладкая блестящая, без очагов облысения; выделения из отверстий отсутствуют; конечности — без изменений и деформаций; зубы сохранены; слизистые оболочки — бледные, гладкие, блестящие
Листки плевры, перикарда, брюшины	Тонкие, блестящие, гладкие
Подчелюстные лимфатические узлы	Овальной или округлой формы, цвет однородный розоватый или слегка желтоватый; плотность умеренная
Слюнные железы	Овальной или округлой формы, цвет однородный розоватый или слегка желтоватый; плотность умеренная
Легкие	Спадались при вскрытии грудной клетки; величина и форма не изменены; поверхность однородной бледно-розовой окраски; ткань — пушистая на ощупь; просвет трахеи и крупных бронхов — широкий; слизистая — блестящая, бледно-розовая, гладкая
Сердечно-сосудистая система	Диаметр аорты — равномерный на всем протяжении; интима аорты — гладкая, блестящая, беловатой окраски; величина и форма сердца — без изменений; миокард — умеренно плотный, равномерно коричневатой окраски; клапаны сердца — тонкие, гладкие, блестящие; в полостях сердца — небольшое количество жидкой крови
Пищеварительный тракт	Слизистая пищевода — блестящая, гладкая, бледного цвета; желудок — нормальной величины и формы, заполнен пищевым содержимым; слизистая желудка — блестящая, гладкая, розоватого цвета; двенадцатиперстная кишка — просвет в норме, слизистые двенадцатиперстной и тонкой кишок — блестящие, гладкие, бледно-розовые; слизистая толстой кишки — блестящая, гладкая, сероватого оттенка
Печень	Нормальной формы и величины; поверхность гладкая, однородной темно-красной окраски; на разрезе — темно-красная; капсула — тонкая, прозрачная; консистенция — обычной плотности

Окончание таблицы 4

Органы и системы органов	Результаты вскрытия
Поджелудочная	Нормальной формы и величины; дольчатое строение; бледно-розовой окраски; консистенция — умеренно плотная
Селезенка	Нормальной формы и величины; поверхность — гладкая, однородной темно-вишневой окраски; на разрезе — сероватые мелкоклеточные фолликулы; консистенция — умеренно плотная
Почки	Нормальной формы и величины; капсула легко снималась; поверхность — гладкая, однородная, коричневато-серой окраски; на разрезе дифференцировалось корковое и мозговое вещество; консистенция — умеренно плотная
Надпочечники	Округлой формы; поверхность — беловато-желтая; на разрезе отчетливо дифференцировалось темно-коричневое мозговое вещество; консистенция — умеренно плотная
Мочевой пузырь	Заполнен прозрачной, светлой мочой; слизистая оболочка — гладкая, блестящая, бледной окраски

Изучение антиоксидантной системы животных не выявило существенных различий у крыс контрольной и экспериментальных групп. Данные о показателях антиоксидантных систем крови подопытных животных представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Показатели антиоксидантной системы крови аутбредных самцов крыс линии Wistar в контрольной и экспериментальной группах после 28 дней перорального введения наноструктур КД : ЦД

Изученные показатели, единицы измерения	Группы сравнения		
	контроль	наноструктуры КД : ГП-β-ЦД	наноструктуры КД : β-ЦД
SH-группы, мкМ/мгHb	155,19 ± 3,19	149,76 ± 5,65	152,94 ± 6,73
Восстановленный глутатион, мкМ SH-гр/мгHb	21,86 ± 0,45	21,10 ± 0,80	21,50 ± 0,93
СОД, мкг/мл	37,63 ± 1,28	40,30 ± 1,37	40,73 ± 2,08
ЛДГ, мкМ НАДН/мг белка	20,24 ± 0,34	23,93 ± 0,97*	22.36 ± 0,34*
Глутатионредуктаза, мкМ/г Hb мин	5,44 ± 1,32	5,20 ± 1,18	4,41 ± 1,14
* статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,03$.			

Однако в экспериментальных группах животных, получавших различные нанокомпозиции КД, наблюдалось достоверное повышение активности лактатдегидрогеназы, что, вероятно, может свидетельствовать о влиянии наноструктур на систему антиоксидантной защиты организма крыс.

Данные биохимических показателей крови крыс контрольной и экспериментальной групп приведены в таблице 6.

Таблица 6 — Показатели биохимических показателей крови аутбредных самцов крыс линии Wistar в контрольной и экспериментальной группах после 28 дней перорального введения наноструктур КД : ЦД

Изученные показатели, единицы измерения	Группы сравнения		
	контроль	наноструктуры КД : ГП-β-ЦД	наноструктуры КД : β-ЦД
Глюкоза, ммоль/л	4,79 ± 0,06	4,76 ± 0,07	4,64 ± 0,06
Белок, г/л	65,9 ± 0,40	66,36 ± 4,62	66,01 ± 0,37
Мочевина, ммоль/л	4,80 ± 0,07	4,84 ± 0,07	4,97 ± 0,16
Липиды, г/л	4,22 ± 0,28	2,96 ± 0,1	3,02 ± 0,07

Анализ данных, приведенных в таблице 6, не выявил достоверных различий между контрольной и экспериментальными группами животных.

Гематологические показатели крови крыс контрольной и экспериментальных групп приведен в таблице 7.

Таблица 7 — Гематологические показатели крови аутбредных самцов крыс линии Wistar в контрольной и экспериментальной группах после 28 дней перорального введения наноструктур КД : ЦД

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения		
	контроль	наноструктуры КД : ГП-β-ЦД	наноструктуры КД : β-ЦД
Эритроциты, 10^{12}/л	7,31 ± 0,45	7,03 ± 0,57	6,36 ± 0,70
Гемоглобин, г/л	136,75 ± 9,02	134,25 ± 10,91	118,61 ± 11,62
Гематокрит, л/л	0,36 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,03
Лейкоциты, 10^9/л	14,22 ± 1,38	13,06 ± 1,55	17,55 ± 4,29
Тромбоциты, 10^9/л	693,75 ± 100,52	757,25 ± 80,19	647,75 ± 156,79
Средний объем эритроцитов, мкм^3	49,63 ± 1,06	50,30 ± 0,49	50,00 ± 0,76
Средний объем тромбоцитов, мкм^3	5,75 ± 0,16	5,88 ± 0,13	5,85 ± 0,13
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л МСНС	377,00 ± 18,73	380,00 ± 2,86	374,00 ± 2,48
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, пг	18,73 ± 0,34	19,13 ± 0,18	18,70 ± 0,29

Анализ данных, приведенных в таблице 7, не установил достоверных различий между контрольной и экспериментальными группами по гематологическим показателям крови, при этом отмечалось достоверное увеличение числа нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов (таблица 8). Обнаруженный эффект может свидетельствовать об угнетении лимфоидного ростка и усилении дифференцировки плюрипотентных клеток в миелоидном направлении. Однако эти изменения происходили в рамках физиологических реакций.

Таблица 8 — Формула крови аутбредных самцов крыс линии Wistar в контрольной и экспериментальных группах после 28 дней перорального введения наноструктур КД : ЦД

Изученные показатели, единицы измерения	Группы сравнения		
	контроль	наноструктуры КД : ГП-β-ЦД	наноструктуры КД : β-ЦД
Нейтрофилы, %	11,78 ± 1,63	23,90 ± 2,54**	21,80 ± 0,72**
Лимфоциты, %	79,13 ± 2,47	62,30 ± 1,79*	67,15 ± 1,68*
Моноциты, %	3,35 ± 0,81	8,20 ± 1,59*	5,00 ± 1,11
Эозинофилы, %	4,85 ± 1,11	5,20 ± 1,59	5,20 ± 1,07
Базофилы, %	0,90 ± 0,14	0,40 ± 0,18	0,85 ± 0,30

* статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,03$;
** статистически достоверные изменения по отношению к контролю при $p < 0,02$.

Анализ исследованных показателей мочи в контроле и эксперименте также не выявил различий между группами, за исключением изменения кислотности мочи. Показатель pH мочи групп, которым осуществлялось введение препаратов КД : ГП-β-ЦД и КД : β-ЦД, сместился в щелочной диапазон по сравнению с контролем (pH = 7,5) и составил 8,2 и 8,5 единицы соответственно, что может быть связано со снижением реабсорбции Na^+ в почечных канальцах.

Заключение. По результатам токсиколого-гигиенической оценки на *T. pyriformis* препараты наноструктур КД : β-ЦД и КД : ГП-β-ЦД относятся ко 2-му классу опасности (высокоопасное соединение), а в подостром эксперименте — к 4-му классу опасности (малоопасное соединение). Токсикологическая оценка наноструктур КД : β-ЦД (1:2 М:М) и КД : ГП-β-ЦД (1:2 М:М) в модельной системе крыс линии Wistar не выявила признаков их токсического действия. Данные вскрытия и макроскопического исследования органов не выявили различий в клинической картине между животными экспериментальных и контрольной групп. Анализ биохимических и гематологических показателей крови не выявил достоверных различий между контрольной и экспериментальными группами крыс. У животных, получавших КД : ЦД, наблюдалось достоверное увели-

чение числа нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов. Анализ показателей мочи крыс в контроле и эксперименте не выявил различий между группами, за исключением изменения значений pH. Достоверный анальгетический эффект от введения крысам наноструктур КД : ЦД свидетельствует о высокой биодоступности КД в составе нанокомплексов. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения наноструктур КД : ЦД в качестве компонентов функционального питания при проведении дальнейших исследований их биологического действия в составе пищевых продуктов.

Литература

1. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases / H. Li [et al.] // Biotechnol. Adv. — 2020. — Vol. 38. — P. 107343.

2. A biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives — A review / A. Amalraj [et al.] // J. Tradit. Complement. Med. — 2017. — Vol. 7, № 2. — P. 205–233.

3. Получение нанокомплексов куркуминоидов с циклодекстринами и характеристика их структурно-функциональных свойств / М.А. Капустин [и др.] // Современная наука и инновации. — 2020. — Т. 3. — С. 131–143.

4. *Jansook, P.* Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications / P. Jansook, N. Ogawa, T. Loftsson // Int. J. Pharm. — 2018. — Vol. 535, № 1–2. — P. 272–284.

5. Advances of nanosystems containing cyclodextrins and their applications in pharmaceuticals / P. D. P. Menezes [et al.] // Int. J. Pharm. — 2019. —Vol. 559. — P. 312–328.

6. Complex systems that incorporate cyclodextrins to get materials for some specific applications / M.A. Fernández [et al.] // Carbohydr. Res. — 2019. — Vol. 480. — P. 12–34.

7. Методы экспресс-оценки безвредности биологически активных добавок к пище, являющихся источниками аминокислот, витаминов и минеральных веществ, на *Tetrahymena pyriformis*: инструкция по применению : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 07.04.2016, № 034–1215 / разраб.: Л. Н. Журихина, А. М. Бондарук, Т. С. Осипова. — Минск : [б. и.], 2016. — 24 с.

8. Administering Fixed Oral Doses of Curcumin to Rats through Voluntary Consumption / A.J. Hocking [et al.] // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. — 2018. — Vol. 57, № 5. — P. 508–512.

9. The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats / J. Guo [et al.] // BMC Pharmacol. Toxicol. — 2020. — Vol. 21, № 1. — P. 62.

10. Modulation of cAMP levels by high-fat diet and curcumin and regulatory effects on CD36/FAT scavenger receptor/fatty acids transporter gene expression / Jean-Marc Zingg [et al.] // Biofactors. — 2017. — Vol. 43, № 1. — P. 42–53.

Kapustin M.A., Chubarova H.S., Zhurihina L.N.[1], Kurchenko V.P., Tsygankow V.G.[1]

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF NANOSTRUCTURES OF CURCUMINOIDS WITH CYCLODEXTRINS

Educational Establishment «Belarusian State University», Minsk, Belarus
[1]Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

A toxicological and hygienic assessment of nanostructures of curcuminoids with cyclodextrins was carried out in the model system *Tetrahymena pyriformis*.

The studied nanocomplexes were classified according to acute toxicity to hazard class 2 (highly hazardous compounds), and according to subacute toxicity — to hazard class 4 (low-hazardous compounds). A study on Wistar rats didn't establish the toxic effect of curcuminoid nanostructure preparations. When analyzing biochemical and hematological blood parameters in rats in the control and experimental groups no significant differences were revealed. Only a significant increase in the activity of lactate dehydrogenase and the number of neutrophils was noted, which may indicate a modification of the antioxidant and immune status of the body. It has been established that the studied nanocomplexes of curcuminoids with cyclodextrins have a significant analgesic effect. The possibility of using the studied nanocomplexes in specialized food is discussed.

Keywords: cyclodextrins, curcuminoids, nanostructures, toxicity, *Tetrahymena piriformis*, rats Wistar

References.

1. Li H., Sureda A., Devkota H. P. et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol. Adv*. 2020; 38: 107343.

2. Amalraj A., Pius A., Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives — A review. *J. Tradit. Complement. Med*. 2017; 7(2): 205–33.

3. Kapustin M.A., Chubarova A.S., Evdokimov I.A. et al. Reparation of nanocompfexes of curcuminoids with cycfodextrins and characteristics of its structural and functional properties. *Sovrem. nauka i innov.* [*Modern science and innov.*]. 2020; 3: 131–43. (in Russian)

4. Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. Int. J. Pharm. 2018; 535(1–2): 272–84.

5. Menezes P.D.P., Andrade T.A., Frank L.A. et al. Advances of nanosystems containing cyclodextrins and their applications in pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 2019; 559:312–28.

6. Fernández M.A., Silva O.F., Vico R.V. et al. Complex systems that incorporate cyclodextrins to get materials for some specific applications. *Carbohydr. Res.* 2019; 480: 12–34.

7. Rapid assessment methods of food supplements safety, which are sources of amino acids, vitamins and minerals, on Tetrahymena pyriformis: instruction for use No 034–1215. Minsk; 2016. 25 p. (in Russian)

8. Hocking A.J., Elliot D., Hua J. et al. Administering Fixed Oral Doses of Curcumin to Rats through Voluntary Consumption. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2018; 57(5): 508–12.

9. Guo J., Cao X., Hu X. et al. The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats. *BMC Pharmacol. Toxicol* 2020; 21(1): 62.

10. Zingg Jean-Marc, Hasan S.T., Nakagawa K. et al. Modulation of cAMP levels by high-fat diet and curcumin and regulatory effects on CD36/FAT scavenger receptor/fatty acids transporter gene expression. *Biofactors*. 2017; 43(1): 42–53.

e-mail для переписки: *maximkapustin84@gmail.com*

Поступила 14.11.2023

УДК 613.632.2;613.633

Карпенко Е.А., Васильева Е.Н., Елисеенко А.Н., Мельник Д.К., Бердина Е.Л., Климович О.М., Андреев С.В., Гапанович В.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ И СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

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

Аннотация. Проведены исследования по изучению острой и подострой токсичности фармацевтической субстанции холина альфосцерат в экспериментах на мышах и крысах линии Вистар, определены среднесмертельные дозы при однократном внутрибрюшинном (LD_{50} для мышей-самцов составляет 3283,61 мг/кг, для мышей-самок — 3057,62 мг/кг; для крыс-самцов — 2224,53 мг/кг, для крыс-самок — 2487,87 мг/кг) и внутрижелудочном (LD_{50} для мышей-самцов составляет 21 841,52 мг/кг, для мышей-самок — 21 441,49 мг/кг; для крыс-самцов — 22 626,08 мг/кг, для крыс-самок — 22 976,70 мг/кг) введениях, рассчитаны среднесмертельные концентрации (LC_{50} для мышей-самцов находится на уровне 16 965,24 мг/м^3, мышей-самок — 15 900,11 мг/м^3; крыс-самцов — 11912,15 мг/м^3, крыс-самок — 13 188,64 мг/м^3) для оценки возможного ингаляционного воздействия; изучено кумулятивное действие в субхроническом эксперименте на крысах ($K_{cum} > 5,6$); определен порог острого действия при внутрибрюшинном введении аутбредным мышам ($Lim_{ac} = 3750$ мг/кг).

Ключевые слова: холина альфосцерат, гигиеническое нормирование, острая токсичность, подострая токсичность, среднесмертельная доза, кумуляция, порог острого действия, внутрижелудочное введение, внутрибрюшинное введение.

Введение. В действующем законодательстве в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Беларусь гигиенические нормативы содержания фармацевтической субстанции (далее — ФС) холина альфосцерат (далее — ХА) в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе отсутствуют, поэтому в рамках комплексных работ по их обоснованию была проведена оценка параметров острой токсичности данной субстанции при однократном

внутрижелудочном и внутрибрюшинном (в качестве альтернативы ингаляционному) введениях мышам и крысам обоих полов, изучено кумулятивное действие в субхроническом эксперименте при повторном внутрижелудочном введении крысам обоих полов в течение 56 суток и установлен порог острого действия при однократном внутрижелудочном введении аутбредным мышам обоих полов.

Холина альфосцерат (L-альфа-глицерилфосфорилхолин; α-ГФХ) представляет собой полусинтетическое производное фосфатидилхолина, которое является соединением холина, обнаруживаемым в головном мозге [1–3]. Холинергический предшественник α-ГФХ усиливает холинергическую нейротрансмиссию, напрямую повышая уровень ацетилхолина в гиппокампе, что влияет на обучаемость и память у пациентов с инсультом и улучшает когнитивные способности в экспериментальных моделях [4].

Доклинические исследования на лабораторных животных показали, что α-ГФХ оказывает антиамнестическое действие в отношении вызванной скополамином амнезии и нейропротекторное действие на крыс при моделировании цереброваскулярных заболеваний [5, 6]. Кроме того, α-ГФХ минимизирует когнитивные нарушения, вызванные судорогами, уменьшая гибель нейронов и проницаемость гематоэнцефалического барьера у грызунов, а также повышает экспрессию ChAT и BDNF и функциональную активность нейробластов в гиппокампе, что свидетельствует о том, что α-ГФХ усиливает экспрессию BDNF и защищает активность незрелых клеток в гиппокампе [2, 7, 8].

Цель работы — проведение исследования по изучению острой и подострой токсичности ФС ХА на лабораторных животных для обоснования классов опасности и расчета предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на беспородных и аутбредных мышах (весом 20–22 г, возраст 6–8 недель), крысах линии Вистар (весом 190–210 г, возраст 10–16 недель), рандомизированных на опытные и контрольные (интактные животные) группы [9, 10]. Количество животных было достаточным для полной регистрации изучаемых эффектов (таблица 1).

Таблица 1 — Количество животных, задействованных в изучении острой и подострой токсичности ФС ХА

Вид животного		Острая токсичность (внутрижелудочное введение)	Острая токсичность (внутрибрюшинное введение)	Определение кумулятивного действия	Установление порога острого действия
Мыши	б/породные	30♂ + 30♀	25♂ + 25♀	–	–
	аутбредные	–	–	–	40♂ + 40♀
Крысы		25♂ + 25♀	25♂ + 25♀	20♂ + 20♀	–

Все эксперименты с участием животных проводились в соответствии с национальными и международными правилами и руководящими принципами Надлежащей лабораторной практики [11].

Объектом исследования служила ФС ХА в виде водного раствора 3, 20, 30 и 40 % концентрации.

При проведении токсикологических исследований моделировали острые и субхронические формы отравлений. В острых опытах параметры токсикометрии ФС ХА определяли при внутрижелудочном и внутрибрюшинном путях введения животным с последующим расчетом LD_{50} методом пробит-анализа [12].

Внутрибрюшинный способ введения ФС ХА лабораторным животным был выбран как альтернативный ингаляционному, так как исследуемая субстанция представляет собой вязкую жидкость, в связи с чем отсутствовала техническая возможность ее распыления на имеющемся оборудовании. Расчет LC_{50} в данном случае осуществлялся с помощью уравнения регрессии (1) [10]:

$$\lg LC_{50} = 0{,}91 \times \lg LD_{50}\ в/б + 1{,}03, \quad (1)$$

где LD_{50} в/б — среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении.

Способность ФС ХА к кумуляции изучена в субхронических экспериментах на крысах линии Вистар при повторном внутрижелудочном введении в течение 56 суток. Отдельно была сформирована контрольная серия интактных животных (10 самок и 10 самцов), которым не осуществляли никаких введений.

Для оценки токсических свойств исследуемой субстанции использовали комплекс методов и методик с изучением морфофункциональных показателей организма (таблица 2).

Таблица 2 — Методы исследования токсических свойств ФС ХА

Методы	Показатели
Токсикологические	Острая и субхроническая токсичность, масса тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ), поведенческая активность в тесте «открытое поле» («Pheno Master Acti Mot», Германия)
Гематологические	Количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в клетке, гемоглобин, средний объем эритроцита, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкограмма, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита (анализатор клеток крови Celltac MEK6550K» («Nihon Kohden Co», Япония))
Биохимические	Активность трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза). Содержание: креатинин, мочевина, общий холестерин, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин (автоматический биохимический анализатор марки А-25, производства «BioSystems A25», Испания)
Гемостазиологические	Активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген (гемокоагулометр четырехканальный СТ 2410, производства «SOLAR», Беларусь)
Общий анализ мочи	pH, удельный вес, глюкоза, общий белок, кетоновые тела, билирубин, уробилиноген, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота (экспресс-анализатор мочи АМ-2100, производства «SOLAR», Беларусь)
Морфологические	Макроскопическое исследование внутренних органов

При изучении острой токсичности ФС ХА проводилось ежедневное наблюдение за животными в течение всего периода исследования (14 дней), которое заключалось в мониторинге общего состояния мышей и крыс, включая потребление корма и воды; общего состояния кожи, шерсти и слизистых оболочек; отслеживании поведенческих реакций и двигательной активности. Для регистрации изменения массы тела лабораторных животных с течением времени проводилось их регулярное взвешивание (перед началом эксперимента, на 7-е и 14-е сутки после введения ФС ХА). По завершении эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии в соответствии с современными требованиями биоэтики, проведен визуальный осмотр и взвешивание их внутренних органов.

При исследовании кумулятивного действия ФС ХА на протяжении 56 суток также проводился мониторинг общего состояния крыс и еженедельное взвешивание. По окончании эксперимента от крыс для изучения обменных процессов заготавливали венозную кровь для проведения гематологического, биохимического и гемостазиологического исследований и образцы мочи для общего анализа.

Полученные в экспериментах данные для оценки достоверности подвергали статистической обработке современными общепринятыми методами. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения **острой пероральной токсичности** ФС ХА вводилась 1-кратно внутрижелудочно в виде 40 % водного раствора мышам в дозах 10 000, 12 500, 15 000, 17 500 и 20 000 мг/кг, крысам — 10 000, 12 500, 15 000 и 17 500 мг/кг. Контролем служила серия интактных животных, которым не осуществляли никаких введений.

В ходе эксперимента было установлено, что LD_{50} составила:

- для мышей-самцов 21 841,52 мг/кг, мышей-самок — 21 441,49 мг/кг,
- для крыс-самцов 22 626,08 мг/кг, крыс-самок — 22 976,70 мг/кг.

Гибель животных, а также интенсивность клинических проявлений интоксикации после внутрижелудочного введения ФС ХА находились в прямой зависимости от исследуемой дозы. При этом симптомы интоксикации, регистрируемые в основном в первый час после введения исследуемой субстанции, были однотипны для мышей и крыс обоего пола всех опытных серий. У погибших животных, получивших ФС ХА в дозах 15 000–20 000 мг/кг, симптомы нарастали постепенно — от замедления двигательной активности, затруднения дыхания и тремора мышц до коматозного состояния, апноэ и развития тонических судорог непосредственно перед гибелью.

Однократное пероральное введение ФС ХА самцам мышей во всех исследуемых дозах не вызывало достоверного изменения абсолютных значений массы тела через 7 и 14 суток эксперимента в сравнении с исходной. Динамика прироста массы тела мышей-самцов опытных серий была сопоставима с зарегистрированной для интактных животных в соответствующий временной период. У мышей-самок, получавших ФС ХА в минимальной из изученных доз (10 000 мг/кг), к окончанию эксперимента наблюдалось увеличение ($p < 0,05$) массы тела, как и у интактных животных. В промежуточной контрольной точке (7 суток после введения) значения прироста массы тела самок мышей также были незначительно выше ($p < 0,05$) в группе, получившей минимальную дозу ХА.

Пероральное введение ФС ХА самцам крыс во всех исследуемых дозах не оказало негативного влияния на изменение массы тела через 7 суток эксперимента в сравнении с интактными животными. Прирост значений массы тела крыс-самцов опытных серий был сопоставим с зарегистрированным в контроле в соответствующий временной период. У крыс-самок, получивших исследуемую субстанцию в дозах 10 000, 12 500 и 15 000 мг/кг, через 7 дней после введения наблюдалось статистически достоверное увеличение массы тела. При изучении изменения массы тела крыс через 14 дней после введения ФС ХА данную тенденцию обнаруживали только у грызунов, получивших ее в минимальной дозе (10 000 мг/кг). Значения прироста массы тела самок крыс колебались вне зависимости от введенной им дозы исследуемой субстанции, достоверных отличий от интактного контроля не выявлено.

При вскрытии и макроскопическом исследовании внутренних органов животных видимых патоморфологических изменений не наблюдалось.

Статистический анализ относительных коэффициентов массы (далее — ОКМ) внутренних органов подопытных мышей-самцов обнаружил их снижение ($p < 0,05$): печени — на 14,40–22,30 % (дозы 17 500 и 20 000 мг/кг), селезенки — в 2,32 раза (доза 20 000 мг/кг), почек — на 48,74–80,61 % (дозы 12 500–20 000 мг/кг), надпочечников — в 1,5 раза (дозы 12 500 и 15 000 мг/кг) по сравнению с интактными животными. У мышей-самок всех опытных серий отмечалось достоверное увеличение ОКМ почек (на 41,44–72,15 %), а при введении исследуемой ФС в дозах 17 500 и 20 000 мг/кг наблюдалось статистически достоверное снижение относительной массы сердца в 1,22–1,54 раза по сравнению с контролем.

На фоне введения ФС ХА регистрировали увеличение ($p < 0,05$) ОКМ печени крыс-самцов на 14,40–21,29 % (дозы 10 000 и 15 000 мг/кг) и снижение ($p < 0,05$) ОКМ надпочечников (доза 20 000 мг/кг) в 1,5 раза по сравнению с интактными животными. У самок-крыс при поступлении субстанции в дозах 10 000 и 12 500 мг/кг отмечалось достоверное снижение весовых коэффициентов печени на 13,61 и 15,35 % соответственно по отношению к контролю. Обратный эффект наблюдался при введении субстанции ФС ХА самкам опытных групп (дозы 10 000 и 17 500 мг/кг) для относительной массы надпочечников — у данных грызунов она была выше, чем у интактных животных, в 1,79 и 1,14 раза соответственно ($p < 0,05$).

В ходе изучения **острой токсичности** ФС ХА при **внутрибрюшинном введении** субстанцию вводили однократно мышам в дозах 2000, 2500, 3000 и 3500 мг/кг (в виде 3 % водного раствора) и крысам в дозах 1000, 2000, 3000 и 4000 мг/кг (в виде 30 % раствора). Исследования проводились на животных обоего пола. В качестве контроля использовали интактных животных, которым не осуществляли никаких введений.

Были определены значения LD_{50} составившие:

- для мышей-самцов 3283,61 мг/кг, мышей-самок — 3057,62 мг/кг;
- для крыс-самцов 2224,53 мг/кг, крыс-самок — 2487,87 мг/кг.

Далее, в соответствии с уравнением 1 полученные данные были пересчитаны в значения LC_{50} [10]:

- для мышей-самцов 16 956,24 мг/м^3, мышей-самок — 15 900,11 мг/м^3;
- для крыс-самцов 11 912,15 мг/м^3, крыс-самок — 13 188,64 мг/м^3.

После внутрибрюшинного введения ФС ХА гибель животных, а также интенсивность клинических проявлений интоксикации нарастали в прямой зависимости от исследуемой дозы. При этом симптомы интоксикации не были однотипными для грызунов разного пола: у самок они были более выражены и наблюдались более длительное время. У всех погибших животных симптоматика интоксикации развивалась резко в течение первых 30 минут — от замедления двигательной активности, затруднения дыхания и тремора мышц до коматозного состояния, апноэ и развития тонических судорог непосредственно перед гибелью. Анализ смертности грызунов по-

казал наличие гендерной чувствительности: у мышей суммарная гибель подопытных самок превышала аналогичный показатель у самцов, а у крыс — наоборот.

Через 7 дней после внутрибрюшинного введения ФС ХА динамика прироста значений массы тела выживших мышей обоего пола всех опытных групп была сопоставимой с зарегистрированной для интактных животных в соответствующий временной период.

Однократное внутрибрюшинное введение ФС ХА в исследуемых дозах самцам крыс вызвало статистически достоверное увеличение прироста массы тела (дозы 2000 и 3000 мг/кг) через 7 суток эксперимента по сравнению с интактными животными. Однако через 14 суток эти различия нивелировались. У крыс-самок (доза 1000 мг/кг) прирост массы тела на 14-й день эксперимента был выше в 2,51–3,52 раза ($p < 0,05$), чем у животных остальных опытных серий, и не отличался от зарегистрированного в контроле.

При вскрытии и макроскопическом исследовании внутренних органов мышей и крыс, которым внутрибрюшинно вводили ФС ХА, видимых патоморфологических изменений не наблюдалось.

Статистический анализ массы и ОКМ внутренних органов мышей-самцов после однократного внутрибрюшинного введения ФС ХА показал достоверное увеличение значений данных показателей у животных опытных серий относительно контроля. У мышей-самок наблюдалась обратная зависимость — у интактных животных значения были выше ($p < 0,05$), чем в опытных сериях.

Изучение показателей массы и ОКМ внутренних органов крыс-самцов после введения субстанции ХА не выявило достоверных изменений значений исследуемых показателей у животных опытных серий, за исключением снижения ($p < 0,05$) массы и ОКМ надпочечников у грызунов, получивших исследуемую субстанцию в дозе 2000 мг/кг. У самок наблюдалась выраженная зависимость «доза — эффект» в отношении весовых коэффициентов внутренних органов.

По результатам проведенного **субхронического эксперимента** при повторном внутрижелудочном введении 40 % водного раствора ФС ХА крысам установлено, что суммарная доза составила 126 706,16 мг/кг для самцов и 129 669,52 — для самок, или 5,6 LD_{50}.

После многократного введения ФС ХА клинические признаки интоксикации и гибель животных в ходе исследования не зарегистрированы.

В субхроническом эксперименте у крыс-самцов опытной серии на 3-й неделе эксперимента наблюдалось достоверное увеличение прироста массы тела на 241,79 % относительно контрольных животных, однако в следующей временной точке эксперимента (4-я неделя) произошло снижение темпов прироста на 321,17 % ($p < 0,05$). Анализ прироста массы тела самок не выявил достоверных изменений исследуемых показателей по сравнению с интактными животными, на протяжении всего эксперимента наблюдалась тенденция к снижению темпов прироста у самок всех опытных серий.

Анализ гематологических показателей периферической крови самцов опытной серии показал достоверное повышение содержания моноцитов и эозинофилов на 93,16 и 45,15 % соответственно по отношению к интактным животным, что свидетельствует о наличии иммунного ответа на многократное введение ФС ХА. У крыс-самок опытной серии наблюдалось достоверное увеличение количества гемоглобина и тромбоцитов, а также уровня гематокрита на 4,56 и 31,97 и 3,92 % соответственно и снижение среднего объема тромбоцитов на 5,12 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о повышенной потере жидкости и уменьшении объема жидкой части крови.

Проведенное биохимическое исследование сыворотки крови крыс-самок опытной серии выявило достоверное снижение концентрации мочевины на 12,47 % по сравнению с контролем.

При изучении кумулятивного действия ФС ХА регистрировали достоверное увеличение на 6,3 % значений тромбинового времени у крыс-самцов опытной серии по отношению к интактным животным, что свидетельствует о возможном развитии гипокоагуляции. У животных обоего пола, получавших субстанцию ХА, наблюдалось снижение ($p < 0,05$) уровня фибриногена относительно зарегистрированного в контроле на 30,3 % (у самцов) и 19,9 % (у самок).

Общий анализ мочи не выявил существенных сдвигов показателей, характеризующих состояние мочевыделительной системы опытных крыс по сравнению с интактными животными.

Макроскопическое исследование внутренних органов крыс и анализ их ОКМ не выявили достоверных изменений по сравнению с контролем.

Поскольку гибель животных в процессе проведения эксперимента отсутствовала, рассчитать величину коэффициента кумуляции K_{cum} не представлялось возможным, что позволяет сделать вывод о слабых кумулятивных свойствах ФС ХА.

При однократном внутрижелудочном введении аутбредным мышам ФС ХА в дозах 1250, 3750, 7500 и 12 500 мг/кг (контролем служила серия интактных животных) установлено, что **порог острого действия** составил 3 750 мг/кг;

После введения мышам обеих полов ФС ХА в дозах, начиная с 3750 мг/кг, были зарегистрированы различия в общем состоянии, поведении и выживаемости по сравнению с группой животных, получивших исследуемую субстанцию в дозе 1250 мг/кг, и контролем.

Однократное внутрижелудочное введение ФС ХА во всех изучаемых дозах не оказало существенного влияния на двигательную активность и эмоциональный статус мышей обоих полов в тесте «открытое поле».

Анализ динамики гематологических показателей периферической крови мышей-самцов после введения ФС ХА выявил достоверные изменения значений ряда параметров: снижение содержания эритроцитов и гематокрита (доза 3750 мг/кг) на 14,05 и 13,16 % соответственно и среднего объема эритроцита (доза 7500 мг/кг) на 16,92 % по сравнению с интактными животными. У самок, получивших субстанцию в дозе 12 500 мг/кг, отмечалось статистически достоверное снижение среднего объема эритроцитов на 7,09 % по отношению к контролю.

Вне зависимости от вводимой дозы тестируемой субстанции и пола у животных не наблюдалось видимых патоморфологических изменений внутренних органов при макроскопическом исследовании.

Статистический анализ относительной массы органов самцов мышей после введения ФС ХА в дозах 3750, 7500 и 12 500 мг/кг выявил достоверное увеличение относительной массы тимуса в 1,28–1,48 раза по сравнению с контрольной серией. У самцов, которым была введена максимальная доза ФС ХА (12 500 мг/кг), регистрировали уменьшение ОКМ печени и селезенки на 9,5 и 23,2 % соответственно ($p < 0,05$), а также статистически достоверное увеличение относительной массы головного мозга на 18,1 % по сравнению с интактными мышами.

Заключение. При проведении исследования острой токсичности ФС ХА на белых мышах и крысах Вистар обоего пола установлены количественные параметры токсичности (LD_{50}, LC_{50}), которые не имеют видовых (коэффициент видовой чувствительности менее 3,0) и гендерных различий и позволяют отнести исследуемую субстанцию к 3 классу опасности (умеренно опасные) согласно ГОСТ 12.1.007-76 [13] (таблица 3).

Таблица 3 — Критерии вредности и классификация опасности ФС ХА

Наименование критерия вредности	Результат	Классификация опасности
Среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении, LD_{50} (крысы)	Самцы — 22 626,08 мг/кг Самки — 22 976,70 мг/кг	3 класс опасности (умеренно опасные) [9, 13]
Среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении, LD_{50} (мыши)	Самцы — 21 841,52 мг/кг Самки — 21 441,49 мг/кг	3 класс опасности (умеренно опасные) [9, 13]
Среднесмертельная концентрация при однократном внутрибрюшинном введении, LC_{50} (мыши)	Самцы — 16 965,24 мг/м^3 Самки — 15 900,11 мг/м^3	3 класс опасности (умеренно опасные) [9, 13]
Среднесмертельная концентрация при однократном внутрибрюшинном введении, LC_{50} (крысы)	Самцы — 11 912,15 мг/м^3 Самки — 13 188,64 мг/м^3	3 класс опасности (умеренно опасные) [9, 13]
Порог острого действия (Lim_{ac}) при однократном внутрижелудочном введении (мыши)	Самцы, самки — 3750 мг/кг	Не классифицируется [9, 13]
Коэффициент кумуляции при повторном (56 дней) внутрижелудочном введении, K_{cum} (крысы)	Гибель животных отсутствовала, $K_{cum} > 5,6$, суммарная доза для самцов — 126 706,16 мг/кг, для самок — 129 669,52 мг/кг или 5,6 LD_{50}	Слабые кумулятивные свойства ($K_{cum} > 5,1$, классификация Л. И. Медведя, 1965) [14]

Литература

1. Modulation of monoaminergic transporters by choline-containing phospholipids in rat brain / S. K. Tayebati [et al.] // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. — 2013. — Vol. 23, № 1. — P. 94–103.

2. The Effect of Choline Alphoscerate on Non spatial memory and Neurogenesis in a Rat Model of Dual Stress / H. J. Yu [et al.]. // Brain Res. — 2022. — Vol. 1786. — P. 147900.

3. Choline alfoscerate [Электронный ресурс] / NIH: National Library of Medicine. — Mode of access: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=%22Choline%20Alphoscerate%22. — Date of access: 27.09.2023.

4. *Bekdash, R. A.* Neuroprotective Effects of Choline and Other Methyl Donors / R. A. Bekdash // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, № 12. — P. 2995–3011.

5. Beneficial Effects of Choline Alphoscerate on Amyloid-β Neurotoxicity an In vitro Model of Alzheimer's Disease / C. Burgaletto [et al.]. // Curr. Alzheimer Res. — 2021. — Vol. 18, № 4. — P. 298–309.

6. L-glycerylphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat / S. Sigala [et al.]. // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 211, № 3. — P. 351–358.

7. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, alpha-GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment / S. H. Lee [et al.] // Brain Res. — 2017. — Vol. 1654, Part A. — P. 66–76.

8. *Lee, M.* Unexpected Effects of Acetylcholine Precursors on Pilocarpine Seizure-Induced Neuronal Death / M. Lee, B. Y. Choi, S. W. Suh // Curr. Neuropharmacol. — 2018. — Vol. 16, № 1. — P. 51–58.

9. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131 // Сб. норматив. документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2004. — 43 с.

10. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 30.12.2003 № 206 // Сб. норматив. документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2003. — 51 с.

11. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008. — Введ. 28.03.2008. — Минск, 2008. — 34 с.

12. Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств / под общ. ред. А. Н. Миронова. — М. : Гриф и К, 2012. — 944 с.

13. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. — Введ. 01.01.1977. — М. : Стандартинформ, 2007. — 5 с.

14. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений / под ред. Л. И. Медведя. — Киев: Здоров'я, 1965. — 590 с.

Karpenko E. A., Vasilyeva E. N., Eliseenko A. N., Melnik D. K.,
Berdina E. L., Klimovich O. M., Andreyev S. V., Gapanovich V. N.

CHARACTERISTICS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE CHOLINE ALFOSCERATE IN THE STUDY OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY IN LABORATORY ANIMALS

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus

Studies for the determination of acute and subacute toxicity of the substance choline alfoscerate in experiments on mice and rats of the Wistar line were conducted, the median lethal doses (LD_{50}) were determined for single intraperitoneal (LD_{50} for male mice is 3283.61 mg/kg, for female mice — 3 057.62 mg/kg; for male rats — 2 224.53 mg/kg, for female rats — 2 487.87 mg/kg) and intragastric (LD_{50} for male mice is 21 841.52 mg/kg, for female mice — 21 441.49 mg/kg; for male rats — 22 626.08 mg/kg, for female rats — 22 976.70 mg/kg) administration, and the median lethal concentrations (LC_{50} for male mice is at the level of 16 965.24 mg/m^3, female mice — 15 900.11 mg/m^3; male rats — 11 912.15 mg/m^3, female rats — 13 188.64 mg/m^3) were calculated to assess possible inhalation exposure; the cumulative effect of the substance in a subchronic experiment on rats was studied ($K_{cum} > 5.6$); the threshold of acute action with intraperitoneal administration to outbred mice was determined (Lim_{ac} = 3 750 mg/kg).

Keywords: choline alfoscerate, hygienic rationing, acute toxicity, subacute toxicity, average lethal concentration, cumulation, threshold of acute action, intragastric administration, intraperitoneal administration.

References.

1. Tayebati S. K., Tomassoni D., Nwankwo I. E. et al. Modulation of monoaminergic transporters by choline-containing phospholipids in rat brain. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2013; 12(1): 94–103.

2. Yu H. J., Kim M. J., Park J. M. et al. The Effect of Choline Alphoscerate on Non spatial memory and Neurogenesis in a Rat Model of Dual Stress. *Brein Res*. 2022; 1786: 147900.

3. NIH: National Library of Medicine. Choline alfoscerate. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=%22Choline%20Alphoscerate%22 (accessed 27 September 2023).

4. Bekdash R. A. Neuroprotective Effects of Choline and Other Methyl Donors. *Nutrients*. 2019; 11(12): 2995–3011.

5. Burgaletto C., Benedetto G. D., Munafò A. et al. Beneficial Effects of Choline Alphoscerate on Amyloid-β Neurotoxicity an In vitro Model of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2021; 18(4): 298–309.

6. Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P. et al. L-glycerylphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat. *Eur. J. Pharmacol*. 1992; 211(3): 351–8.

7. Lee S. H., Choi B. Y., Kim J. H. et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, alpha-GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res*. 2017; 1654(Pt A): 66–76.

8. Lee M., Choi B. Y., Suh S. W. Unexpected Effects of Acetylcholine Precursors on Pilocarpine Seizure-Induced Neuronal Death. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(1): 51–8.

9. Requirements for conducting experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruction 1.1.11-12-35-2004. In: Collection of normative documents. Minsk; 2004: 43 p. (in Russian)

10. Hygienic regulation of medicines in the air of the working area, atmospheric air of populated areas and water of water bodies: instruction 1.1.11-12-206-2003. In: Collection of normative documents. Minsk; 2003: 51 p. (in Russian)

11. Good laboratory practice: (TKP) 125-2008. Minsk; 2008. 34 p. (in Russian)

12. Mironov A. N., chief ed. Guidelines for Preclinical Drug Study. Moscow: Grif i K; 2012: 944 p. (in Russian)

13. State Standard 12.1.007–76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow: Standartinform Publ., 2007. (in Russian)

14. Medved' L.I. ed. Hygiene and toxicology of pesticides and poisoning clinic. Kyiv: Zdorov'ya; 1965: 590 p. (in Russian)

e-mail для переписки: *lotios@yandex.ru*

Поступила 31.10.2023

УДК 613.632.2;613.633

Климович О. М., Васильева Е. Н., Мельник Д. К., Парахня Е. В., Бердина Е. Л., Андреев С. В., Гапанович В. Н.

ИЗУЧЕНИЕ КУМУЛЯТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СУБСТАНЦИИ ЦЕФЕПИМА ГИДРОХЛОРИД НА КРЫСАХ ЛИНИИ ВИСТАР

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

Аннотация. Одним из этапов проведения токсиколого-гигиенической оценки фармацевтической субстанции цефепима гидрохлорид при различных режимах, дозах и путях поступления в организм лабораторных животных является исследование ее кумулятивного действия на крысах линии Вистар, позволяющее рассчитать величину экспозиционной дозы при ежедневном введении, суммарную дозу за период эксперимента (56 дней), а также сделать вывод о наличии кумулятивных

свойств. Данное исследование входит в комплекс работ, необходимых для разработки гигиенических регламентов содержания данной субстанции в объектах среды обитания человека (воздух рабочей зоны и атмосферы), а также классов опасности.

Ключевые слова: кумуляция, фармацевтическая субстанция, цефепима гидрохлорид.

Введение. Современная инновационная платформа управления оборотом ксенобиотиков как основы активных действующих веществ лекарственных средств (далее — ЛС) в целом определяется двумя взаимодополняемыми процессами. Первый направлен на селективное внедрение в практику только полезной, безопасной для человека и экологически приемлемой химической (микробиологической, генно-инженерной и др.) продукции, а второй — на обоснование и проведение мероприятий, направленных на защиту здоровья человека и среды его обитания еще на стадии проектирования/разработки соответствующих производств и/или процессов ее включения в технологический цикл получения ЛС [1–5].

Указанным требованиям в полной мере соответствует реализуемая белорусской фармацевтической промышленностью Программа импортозамещения, которая значительно расширяет ассортимент выпускаемых ЛС, при этом происходит создание новых рабочих мест с безопасными условиями труда работников и населения, проживающего на прилегающих к предприятиям территориях.

В соответствии с Законом Республики Беларусь «Об охране труда» от 23.06.2008 № 356-З обязанностью работодателя по обеспечению охраны труда является осуществление контроля за уровнями и концентрациями вредных производственных факторов (Статья 17). В свою очередь, в соответствии с Санитарными нормами и правилами «Требования к атмосферному воздуху населенных пунктов и мест отдыха населения» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2016 г. № 141) запрещается размещение, проектирование, строительство, реконструкция, а также эксплуатация объектов, в составе выбросов которых присутствуют загрязняющие вещества, не имеющие утвержденных в установленном порядке гигиенических нормативов.

Согласно ст. 11 Закона Республики Беларусь от 7.01.2012 № 340-З «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», одним из мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения является подтверждение соответствия факторов среды обитания человека требованиям законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, в том числе требованиям безопасности и безвредности для организма человека, а также использования и/или разработки и утверждения соответствующих методов (методик) определения указанных факторов.

В рамках гигиенического обеспечения научно-технического прогресса на современном этапе перед профилактической медициной как фундаментальной и прикладной наукой стоят задачи изучения поступающих в обращение химических веществ — ведущих факторов риска неблагоприятного воздействия на население, производственную и социальную инфраструктуру. В настоящее время в нашей стране увеличивается производство новых лекарственных препаратов, при этом одним из важных и значимых направлений государственной политики являются обеспечение химической безопасности и минимизация рисков здоровью человека, реализуемые с позиций производственной фармации, а также гигиенической оценки и нормирования факторов среды обитания [4–7].

Для безопасного с гигиенических позиций производства лекарственных препаратов в соответствии с действующим законодательством необходимо осуществление токсикологического исследования с обоснованием гигиенических регламентов — предельно допустимых концентраций (далее — ПДК) содержания фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны и атмосферы [3, 5].

Фармацевтическая субстанция цефепима гидрохлорид (далее — ЦЕ) является активным действующим веществом лекарственных средств, в настоящее время играющих ключевую роль в антибактериальной терапии. ЦЕ — это полусинтетический антибиотик цефалоспорин широкого спектра, предназначенный для внутримышечного и внутривенного (далее — в/в) введения. Механизм его действия заключается в ингибировании синтеза бактериальной оболочки клетки, и тем самым он является потенциальным бактерицидным препаратом с широким спектром действия, охватывающим как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии.

С учетом существенного разброса данных фактологического материала при исследовании токсикологической безвредности субстанции ЦЕ, приводимых в работах различных исследователей, а также с целью обеспечения надежной безопасности производственного персонала

и населения, проживающего в непосредственной близости к границам санитарной зоны фармацевтических предприятий, становится очевидной необходимость страновой формализации допустимых концентраций и классов опасности данного активного фармацевтического ингредиента в Едином гигиеническом нормативе Республики Беларусь (утвержден постановлением Совета Министров Республики Беларусь 25.01.2021 № 37).

Цель работы — изучить кумулятивное действие в субхроническом эксперименте (в том числе определить $LD_{50subchr}$, коэффициент кумуляции K_{cum}) субстанции ЦЕ при повторном внутрижелудочном введении крысам линии Вистар в течение 56 дней.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась фармацевтическая субстанция цефепима гидрохлорид производства Shenzhen Salubris Pharmaceuticals Co., Ltd., Китай. В эксперименте использовано 48 крыс линии Вистар (24 самца и 24 самки) массой 200–230 г. Были сформированы опытная и контрольная серии [6].

Расчет дозы исследуемого вещества, вводимой экспериментальным животным в субхроническом эксперименте [3, 5], осуществляли на основании данных, полученных в государственном предприятии «НПЦ ЛОТИОС» в ходе исследований по определению LD_{50}. Так, при однократном внутрижелудочном введении крысам Вистар LD_{50} субстанции ЦЕ составила для самцов 23 653,28 мг/кг, а для самок — 22 163,89 мг/кг.

Внутрижелудочное введение ЦЕ осуществляли в виде 20% водного раствора с помощью атравматической иглы с наплавленной на конце оливой в дозе, кратной 1/10 LD_{50} (самцам — 2365,3 мг/кг, самкам — 2216,4 мг/кг) в течение 56 суток. Объем введения для каждого животного рассчитывали в соответствии с массой тела.

Наблюдение за животными осуществляли ежедневно в течение периода введения тестируемого вещества. Изучали клинические признаки интоксикации, определяли абсолютную массу тела и динамику ее прироста, исследовали клинико-лабораторные показатели крови и мочи, при некропсии – макроскопическое состояние внутренних органов и их относительную массу [1, 7].

Отслеживали следующие показатели интоксикации: двигательная активность, состояние волосяного покрова, судороги, угнетение/возбуждение, уринация, дефекация, саливация и дыхание. По окончании эксперимента на 57-е сутки в соответствии с СОП 03/021-2019 осуществляли сбор мочи у крыс, которых на 24 часа высаживали в метаболические клетки DXL-10 (Китай).

Общий анализ мочи проводили по следующим показателям: pH, белок, билирубин, удельный вес, лейкоциты, глюкоза, кетоновые тела, уробилиноген и нитриты.

Используемое оборудование: экспресс-анализатор мочи Laura Smart 3.1Ma («Erba Lachema», Чешская Республика), тест-полоски Deka PHAN Laura («Erba Lachema», Чешская Республика).

Массу тела животных определяли с помощью весов Scout Pro («Mettler-Toledo», Китай), «Scout» («Mettler-Toledo», Китай) и высчитывали ее относительный прирост (%). Масса тела животного непосредственно перед некропсией была взята для расчета процентного отношения массы органов к массе тела (расчет весовых коэффициентов).

Животным не давали корм в ночь перед некропсией. Доступ к воде при этом не ограничивали. Животных подвергали эвтаназии (2% раствор натрия тиопентала, 40 мг/кг, в/в) с последующим обескровливанием. После эвтаназии животных вскрывали, проводили тщательный осмотр грудной и брюшной полостей на наличие выпота, органы извлекали и взвешивали. При некропсии выделяли головной мозг, тимус, сердце, легкие (оба), печень, почки (обе), надпочечники (оба), желудок и селезенку. Сразу после выделения внутренние органы взвешивали на весах Scout OHAUS SPU 402 («Mettler-Toledo», Китай). Парные органы взвешивали вместе.

Отбор проб крови. По окончании эксперимента на 57-е сутки от начала введения субстанции животным внутривенно вводили 2% раствор натрия тиопентала, 40 мг/кг (ОАО «Синтез», Россия), после чего осуществляли взятие крови из аксиллярного сплетения для гематологического анализа (в соответствии с СОП 03/020-2019). Получение проб крови фиксировалось в листе регистрации исполнителем данной методики. В случае невозможности использования образца делали соответствующее примечание с указанием причин.

Гематологический анализ крови. Анализ проводили по следующим показателям: количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкограмма, среднее содержание гемоглобина в клетке, средний объем эритроцита, количество тромбоцитов и средний объем тромбоцита.

Используемое оборудование: анализатор клеток крови «Celltac MEK6550K» («Nihon Kohden Co», Япония).

Биохимический анализ сыворотки крови. Анализ проводили по следующим показателям: активность трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), содержание общего холестерина, глюкозы, альбумина, общего белка, мочевины, креатинина.

Используемое оборудование: автоматический биохимический анализатор марки А-25 («Bio-Systems A25», Испания), диагностические наборы этого же производителя.

Анализ состояния плазменного (вторичного) гемостаза проводился по следующим показателям: активированное частичное тромбопластиновое время (далее — АЧТВ), протромбиновое время (далее — ПВ), тромбиновое время (далее — ТВ), фибриноген.

Используемое оборудование: гемокоагулометр четырехканальный СТ 2410 («SOLAR», Республика Беларусь), реагенты ОДО «Ренам» (Россия).

Определение $LD_{50subchr}$ проводили методом Литчфилда и Уилкоксона, коэффициент кумуляции рассчитывали по формуле (1):

$$K_{cum} = LD_{50subchr} / LD_{50}, \quad (1)$$

где $LD_{50subchr}$ — суммарная среднесмертельная доза, вызвавшая гибель 50 % подопытных животных при многократном интрагастральном введении в субхроническом опыте;

LD_{50} — среднесмертельная доза, вызвавшая гибель 50 % подопытных животных при однократном интрагастральном введении.

Для данных была применена описательная статистика, подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (± m) или Me (25÷75). Достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

Статистический анализ проводили с использованием лицензионного пакета программ GraphPad 7.0. Различия определяли при уровне достоверности $p \leqslant 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При субхроническом (в течение 56 суток) внутрижелудочном введении крысам субстанции ЦЕ в дозе 1/10 от LD_{50} не была зарегистрирована гибель животных, суммарная доза введенной субстанции для самцов составила 132 456,8 мг/кг, для самок — 124 118,4 мг/кг или 5,6 LD_{50}. Клинические признаки интоксикации у животных обоего пола опытной серии не зарегистрированы.

У крыс-самцов опытной серии на 1-й неделе было зарегистрировано достоверное снижение прироста массы тела на 39,76 % относительно контроля. Анализ прироста массы тела крыс-самок не показал достоверных сдвигов значений данного показателя по сравнению с интактными животными.

Статистический анализ относительной массы внутренних органов крыс обоего пола по окончании субхронического внутрижелудочного введения субстанции ЦЕ в дозе 1/10 LD_{50} не выявил достоверных изменений весовых коэффициентов по сравнению с интактным контролем.

По результатам макроскопического исследования большинства основных органов жизнеобеспечения животных опытной и контрольной серий установлено следующее.

При вскрытии и осмотре грудной полости у животных всех экспериментальных групп выпота не обнаружено. При вскрытии брюшной полости установлено, что париетальная и висцеральная брюшина бледно-розовой окраски, блестящие. Петли кишечника свободно дислоцировались друг относительно друга. Участков отложения фибрина или спайкообразования не отмечено.

Тимус: беловатого цвета, умеренно плотный, с четко выраженными долями.

Головной мозг: при проведении фронтального и сагиттального разреза коры больших полушарий хорошо дифференцировалось белое и серое вещество, третий желудочек; боковые желудочки не расширены, полость была заполнена прозрачным ликвором.

Сердце: размер органа без изменений, обычной формы; мышца сердца умеренно плотная, равномерно коричневатой окраски.

Легкие: бледно-розового цвета, величина и форма без особенностей, ткань пушистая на ощупь; при вскрытии грудной клетки легкие спадались.

Форма и величина печени без изменений. Поверхность печени была гладкой, однородной, темно-вишневой окраски, капсула печени тонкая, прозрачная. Консистенция печени обычной плотности.

Селезенка: темно-вишневой окраски, обычной формы, умеренно плотная, на разрезе выделялись сероватые фолликулы.

Величина и форма почек изменены не были. Поверхность почек коричневатого цвета, гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко снимаемая. На разрезе органа были хорошо различимы корковое и мозговое вещество.

Надпочечники: округлой формы, серого цвета, без изменений.

Желудок: обычной величины и формы, слизистые оболочки желудка были складчатыми, розовыми, блестящими.

Анализ результатов гематологических показателей крыс-самцов опытной серии после 56-дневного курса перорального введения субстанции ЦЕ выявил достоверное увеличение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита на 5,57; 5,54 и 5,55 % соответственно, а также снижение содержания лейкоцитов в крови на 24,94 % по сравнению с интактными животными.

Аналогичные изменения показателей «красной» крови зарегистрированы у крыс-самок опытной серии: повышение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и среднего объема эритроцитов — на 5,11; 5,38; 8,79 и 3,54 % соответственно относительно интактного контроля. Также отмечено повышение среднего объема тромбоцитов на 5,60 % по сравнению с интактными животными. Кроме того, для данной серии животных было характерно снижение количества лейкоцитов в крови и относительного содержания гранулоцитов на 5,42 и 14,43 % соответственно относительно серии интактных животных.

Все остальные исследуемые показатели периферической крови крыс обоего пола опытной серии находились в пределах значений, принимаемых за условную норму (интактные животные).

Проведенный биохимический анализ сыворотки крови показал статистически достоверное снижение содержания общего белка в опытной серии крыс-самцов на 5,67 %, а у крыс-самок снижение ($p < 0,05$) активности аланинаминотрансферазы на 19,63 %, концентрации глюкозы — на 10,96 %, холестерина — на 11,89 % по сравнению с интактным контролем.

Состояние мочевыделительной системы белых крыс при субхроническом внутрижелудочном введении субстанции ЦЕ оценивали по общему анализу мочи. Не было отмечено статистически достоверных изменений изучаемых показателей по сравнению со значениями, полученными в серии интактных животных.

Статистический анализ параметров плазменного гемостаза крыс-самцов не обнаружил достоверных различий по показателям АЧТВ, ПВ, ТВ и фибриноген. У самок по показателям АЧТВ, ТВ и фибриноген достоверные отклонения отсутствовали. Однако было отмечено уменьшение показателя ПВ на 14,44 % относительно зарегистрированного у интактных животных, что может быть обусловлено ответной реакцией организма на введение субстанции ЦЕ.

Суммарная доза фармацевтической субстанции ЦЕ, которую получили крысы в течение 56 дней внутрижелудочного введения, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Величины экспозиционных доз при внутрижелудочном введении субстанции ЦЕ крысам в субхроническом опыте

Пол животных	Величина экспозиционной дозы при ежедневном введении		Суммарная доза за период эксперимента 56 дней	
	кратная LD_{50}	мг/кг	кратная LD_{50}	мг/кг
Самцы	1/10	2 365,3	5,6	132 456,8
Самки	1/10	2 216,4	5,6	124 118,4

Поскольку при внутрижелудочном введении субстанции ЦЕ гибель животных отсутствовала, не представлялось возможным рассчитать величину коэффициента кумуляции K_{cum}, что позволило сделать вывод о слабых кумулятивных свойствах.

Заключение. По результатам проведенного субхронического эксперимента при внутрижелудочном введении субстанции ЦЕ самцам и самкам белых крыс установлено следующее:

- гибель животных в ходе исследования не зарегистрирована; суммарная доза составила 132 456,8 мг/кг для самцов и 124 118,4 мг/кг для самок, или 5,6 LD_{50};
- клинические признаки интоксикации у животных опытной серии обоего пола не зарегистрированы;

• у крыс-самцов опытной серии на 1-й неделе эксперимента зарегистрировано достоверное снижение прироста массы тела на 39,76 % относительно контроля. Анализ прироста массы тела крыс-самок не показал достоверных сдвигов данного показателя по сравнению с интактными животными;

• макроскопическое изучение основных внутренних органов (головной мозг, тимус, сердце, легкие, печень, селезенка, желудок, почки, надпочечники) самцов и самок крыс опытной серии не выявило существенных отличий по сравнению с интактным контролем;

• статистический анализ относительной массы внутренних органов крыс обоего пола не выявил достоверных изменений весовых коэффициентов по сравнению с интактными животными;

• анализ результатов гематологических показателей крыс-самцов опытной серии выявил достоверное увеличение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита на 5,57; 5,54 и 5,55 % соответственно, а также снижение содержания лейкоцитов в крови на 24,94 % по сравнению с интактными животными;

• аналогичные изменения показателей «красной» крови были зарегистрированы у крыс-самок: повышение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и среднего объема эритроцитов на 5,11; 5,38; 8,79 и 3,54 % соответственно относительно интактного контроля;

• в крови крыс-самок также отмечено повышение среднего объема тромбоцитов на 5,60 % по сравнению с интактными животными, снижение количества лейкоцитов и относительного содержания гранулоцитов на 5,42 и 14,43 % соответственно относительно серии интактных животных;

• биохимический анализ сыворотки крови крыс показал статистически достоверное снижение содержания общего белка у крыс-самцов опытной серии на 5,67 %, у крыс-самок – статистически достоверное снижение активности аланинаминотрансферазы на 19,63 %, концентрации глюкозы — на 10,96 %, холестерина — на 11,89 % по сравнению с интактным контролем;

• в крови крыс обоего пола не отмечено достоверных изменений значений параметров, характеризующих состояние плазменного гемостаза, за исключением снижения значений показателя ПВ на 14,44 % относительно зарегистрированного у интактных животных, что может быть обусловлено ответной реакцией организма на введение исследуемой субстанции;

• не отмечено статистически достоверных изменений изучаемых показателей общего анализа мочи по сравнению со значениями, полученными в серии интактных животных;

• из-за отсутствия гибели животных не представлялось возможным рассчитать величину коэффициента кумуляции K_{cum}, что позволило сделать вывод о слабых кумулятивных свойствах субстанции ЦЕ.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследование проведено в рамках НИР «Научно обосновать предельно допустимые концентрации, классы опасности и разработать методики измерений фармацевтической субстанции цефепима гидрохлорид в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе», подпрограмма 2 «Нормативная правовая база» государственной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20221731).

Литература

1. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008. — Введ. 28.03.2008. — Минск, 2008. — 34 с.

2. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131 // Сб. норматив. документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2004. — 43 с.

3. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 30.12.2003 № 206 // Сб. норматив. документов / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2003. — 51 с.

4. Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств / под общ. ред. А. Н. Миронова. — М. : Гриф и К, 2012. — 944 с.

5. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. — Введ. 01.01.1977. — М. : Стандартинформ, 2007. — 5 с.

6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях / Совет Европы. — Страсбург, 1986. — 13 с.

7. *Голиков, С. Н.* Общие механизмы токсического действия / С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов. — Л. : Медицина, 1986. — 280 с.

Klimovich O. M., Vasilyeva E. N., Melnik D. K., Parahnya E. V.,
Berdina E. L., Andreyev S. V., Gapanovich V. N.

STUDY OF THE CUMULATIVE EFFECT OF THE SUBSTANCE CEFEPIME HYDROCHLORIDE ON WISTAR RATS

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus

As part of the toxicological and hygienic assessment of the pharmaceutical substance cefepime hydrochloride under various regimes, doses and routes of entry into the body of laboratory animals, a study of the cumulative effect of the substance cefepime hydrochloride on Wistar rats was conducted, which made it possible to calculate the value of the exposure dose for daily administration, the total dose of administration for the period experiment (56 days), and also draw a conclusion about the cumulative properties. This study will be part of a set of works for the development of hygienic regulations for the content of substances in objects of the human environment (working area air and atmosphere) and hazard classes of the substance.

Keywords: cumulation, pharmaceutical substance, cefepime hydrochloride.

References.

1. Good laboratory practice: (TKP) 125–2008. Minsk; 2008. 34 p. (in Russian)

2. Requirements for conducting experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruction 1.1.11–12–35–2004. In: Collection of normative documents. Minsk; 2004: 43 p. (in Russian)

3. Hygienic regulation of medicines in the air of the working area, atmospheric air of populated areas and water of water bodies: instruction 1.1.11–12–206–2003. In: Collection of normative documents. Minsk; 2003: 51 p. (in Russian)

4. Mironov A. N., chief ed. Guidelines for Preclinical Drug Study. Moscow: Grif i K; 2012: 944 p. (in Russian)

5. State Standard 12.1.007–76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow: Standartinform Publ., 2007. (in Russian)

6. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiments or for other scientific purposes. Strasbourg; 1986. 13 p.

7. Golikov S. N. General mechanisms of toxic action. Leningrad.: Medicina, 1986. 280 p. (in Russian).

e-mail для переписки: *lotios@yandex.ru*

Поступила 31.10.2023

УДК 340.67+615.099

Лобан И. Е.[1, 2], Праводелова А. О.[1, 2], Соболь И. А.[3], Нашенкин В. В.[1]

СМЕРТЕЛЬНЫЕ ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАДОНОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2014–2022 ГГ.

[1]Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия
[3]Государственное казенное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Настоящее исследование представляет основные статистические сведения о структуре и динамике смертельных отравлений метадоном в г. Санкт-Петербурге за период времени с 2014 по 2022 г. При статистическом анализе данных выявлен волнообразный рост смертельных отравлений метадоном с тенденцией к снижению с 2020 по 2022 г.

Ключевые слова: отравления наркотиками, метадон, синтетические опиоиды, острые отравления, судебно-медицинская экспертиза.

Введение. По данным Государственного антинаркотического комитета, в Российской Федерации происходит ежегодное финансирование антинаркотической деятельности. Так, в 2022 г. было выделено 1,59 млрд руб. При этом в стране в 2022 г. было зарегистрировано 22,0 тыс. случаев острых отравлений наркотическими веществами и психодислептиками (галлюциногенами), что на 3,6 % больше, чем в 2021 г., — 21,2 тыс. В 2022 г. показатель смертности от отравлений наркотическими средствами в России составил 10,0 на 100 тыс. населения, при таковом в 2020 г. — 9,1. В г. Санкт-Петербурге показатель смертности от отравлений наркотиками в 2022 г. составил 10,6 на 100 тыс. населения, при значении показателя в 2021 г. — 13,0 на 100 тыс. населения. При этом в г. Санкт-Петербурге к 2030 г. планируется уменьшение этого показателя до 2,4 на 100 тыс. населения. Правоохранительными органами изъято 4927 г метадона за 2022 г. (1,32 % от общей массы изъятых наркотиков), что в 5 раз больше в сравнении с 2021 г. Однако в структуре смертельных отравлений наркотиками по-прежнему значительно преобладают отравления метадоном.

Цель работы. Представленное исследование проведено с целью выявления статистических закономерностей смертности от отравлений метадоном в г. Санкт-Петербурге и определения возможных путей по ее снижению.

Материалы и методы. Ретроспективное сплошное статистическое описательное исследование было выполнено в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Санкт-Петербурга «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (далее — СПб ГБУЗ «БСМЭ»). При исследовании использованы материалы судебно-медицинских исследований и экспертиз трупов, проведенных в СПб ГБУЗ «БСМЭ» в период времени с 2014 по 2022 г., а именно статистические карты и годовые отчеты, а также опубликованные литературные источники, научные статьи. Единицами наблюдения явились случаи смерти от острых отравлений наркотическими веществами. Объектом настоящего медико-статистического исследования является совокупность случаев отравлений наркотиками за период с 2014 по 2022 г., предметом — случаи смерти от отравлений метадоном. Предварительно была произведена выборка данных по критериям смерти от острых отравлений, от острых отравлений наркотиками, и в частности метадоном. Ключевым методом стал статистический анализ данных с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей. Определена частота случаев смерти от острых отравлений наркотиками, а также динамика качественных (структурных) показателей, характеризующих данный вид смерти. При обработке данных использовались программы Microsoft Access, Microsoft Excel и Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. Данные судебно-медицинских исследований и экспертиз трупов, проведенных в СПб ГБУЗ «БСМЭ» с 2014 по 2022 г., свидетельствуют, что за указанный период отравления метадоном унесли 5365 жизней, при этом на 2014 г. пришлось 493 смерти, 2015 г. — 528, 2016 г. — 569, 2017 г. — 644, 2018 г. — 601, 2019 г. — 977, 2020 г. — 578, 2021 г. — 542, 2022 г. — 433 смерти. Из абсолютных показателей было выявлено, что в 2014 г. удельный вес отравлений метадоном в структуре насильственной смерти составлял 12,8 %, в 2015 г. — 11,4 %, в 2016 г. — 12,4 %, в 2017 г. — 13,9 %, в 2018 г. — 13,6 %, в 2019 г. — 22,3 %, в 2020 г. — 15,7 %, в 2021 г. — 14,5 %, в 2022 г. — 13,6 % (рисунок 1), а в структуре смертельных отравлений наркотиками в 2014 г. составлял 66,9 %, в 2015 г. — 78,2 %, в 2016 г. — 92,8 %, в 2017 г. — 91,5 %, в 2018 г. — 91,5 %, в 2019 г. — 93,8 %, в 2020 г. — 89,3 %, в 2021 г. — 80,2 %, в 2022 г. — 82,2 %.

Среди умерших от отравлений метадоном в период с 2014 по 2022 г. в г. Санкт-Петербурге значительно преобладали мужчины, в 2022 г. их удельный вес составил 85,2 %, женщин — 14,8 %. Случаи были распределены по 4 возрастным группам: 0–17 лет, 18–29 лет, 30–40 лет, старше 40 лет. На протяжении всего периода с 2014 по 2022 г. наблюдалось преобладание числа смертей от острых отравлений метадоном в возрастной группе 30–40 лет. В 2022 г. удельный вес этой возрастной группы среди мужчин составил 49,2 %, а среди женщин — 38,1 % (рисунок 2).

Смерть погибших от отравлений метадоном в эти годы в подавляющем большинстве наступала: в квартирах или частных домах (в 77,01 % случаев), намного реже — на улице (10,15 %), в парадных и на черных лестницах (5,25 %), общежитиях, хостелах и гостиницах (2,47 %), на чердаках и в подвалах (0,81 %), на складах, в бытовках, производственных помещениях (1,3 %), в учреждениях здравоохранения (1,08 %), в личном и общественном транспорте (0,99 %), в лесных массивах, парках, скверах, садоводствах (0,36 %), СИЗО, исправительных колониях (0,27 %) и иных

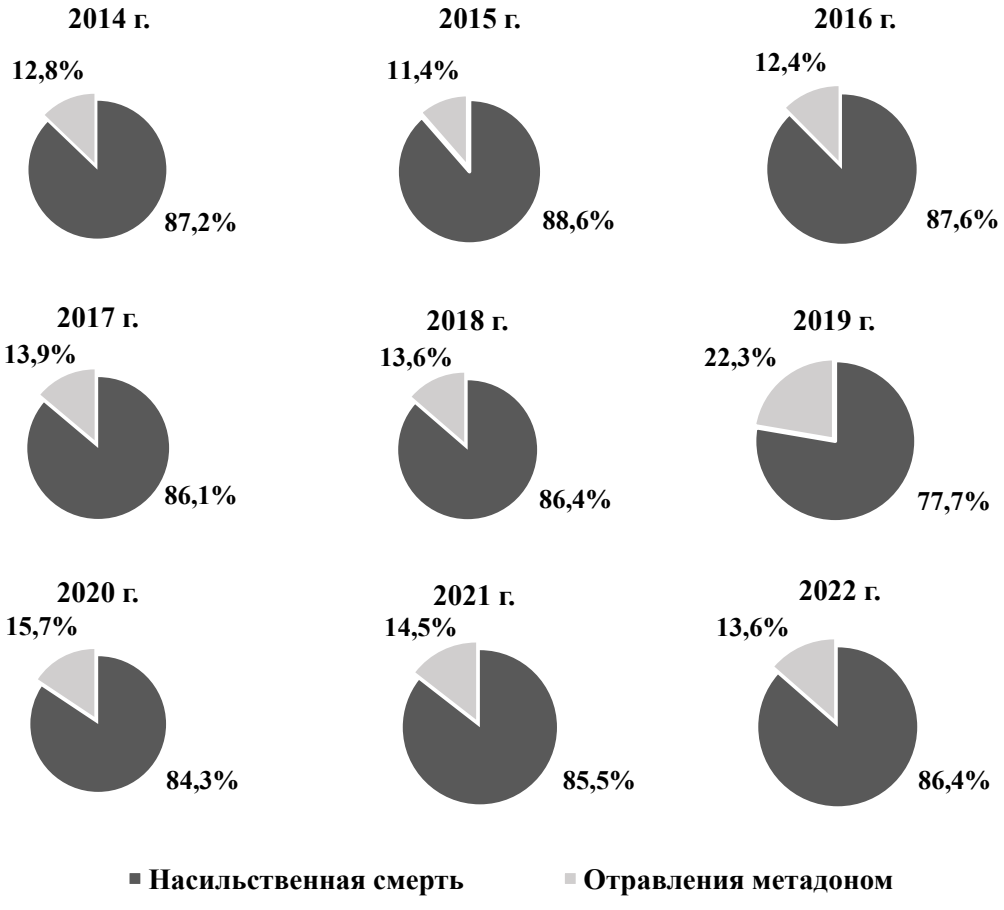


Рисунок 1 — Удельный вес смертельных отравлений метадоном в структуре насильственной смерти в г. Санкт-Петербурге

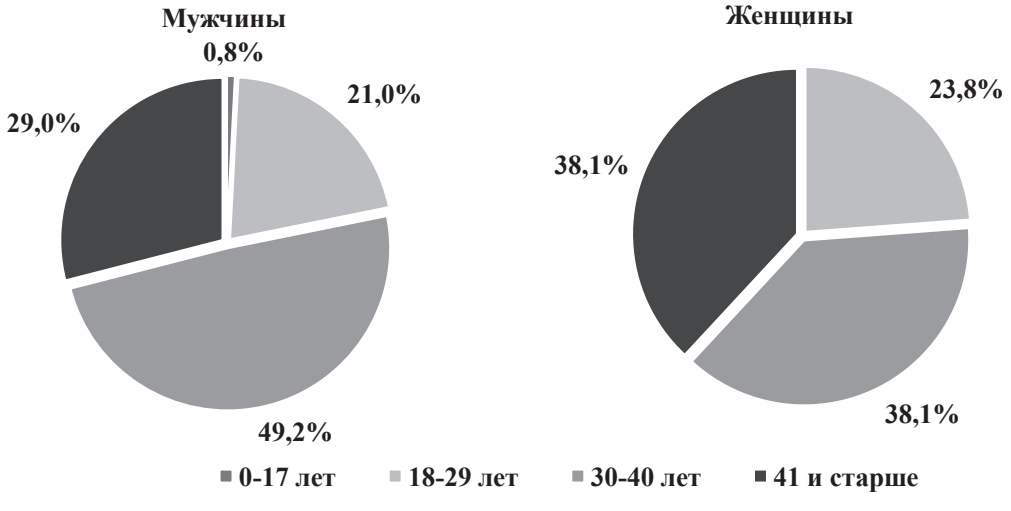


Рисунок 2 — Возрастная структура смертельных отравлений метадоном

общественных местах (0,31%). Распределение погибших по адресу их обнаружения выявило районы г. Санкт-Петербурга, в которых наиболее часто случались отравления метадоном. Удельный вес погибших от острых отравлений метадоном в г. Санкт-Петербурге превалировал в Невском (11,2% случаев), Приморском (9,2%), Выборгском (8,8%), Красносельском (7,9%), Фрунзенском (7,8%) районах, а наименьшее количество отравлений метадоном наблюдалось в Курортном (1,0%) и Кронштадтском районах (0,6%). Динамика смертельных отравлений метадоном в г. Санкт-Петербурге за период с 2014 по 2022 г. демонстрирует рост числа отравлений в сравне-

нии с 2014 г.: в 2015 г. — на 7,1 %, в 2015 г. — на 15,4 %, в 2017 г. — на 30,6 %, в 2018 г. — на 21,9 %, в 2019 г. — на 98,2 % (рисунок 3). Затем отмечается тенденция к снижению смертности от отравлений метадоном. Однако в 2020 г. смертность превосходила уровень 2014 г. на 15,6 % и в 2021 г. — на 9,7 %. В 2022 г. число смертей от острых отравлений метадоном стало на 11,8 % ниже, чем в 2014 г. (рисунок 3).

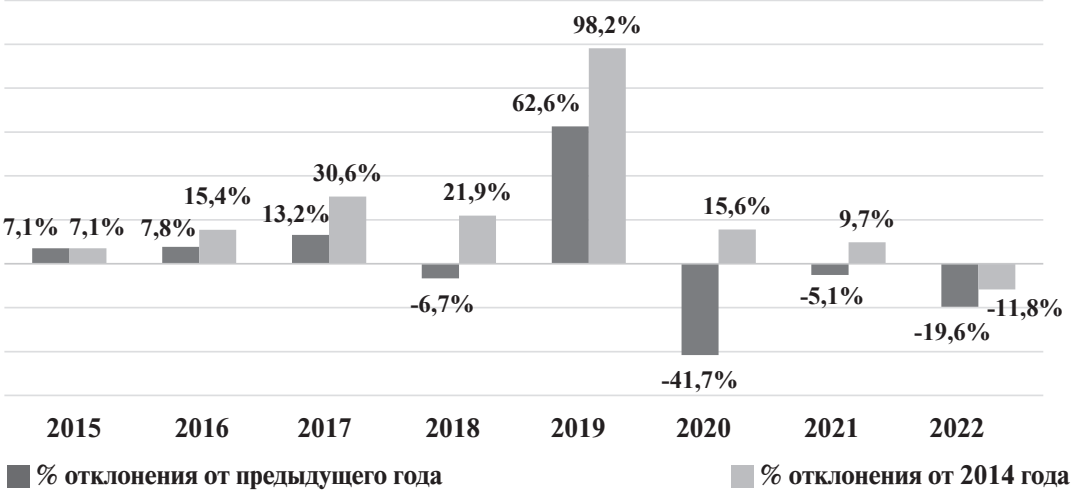


Рисунок 3 — Динамика смертности от острых отравлений метадоном с 2014 по 2022 г.

Заключение. При анализе структуры смертельных отравлений метадоном выявлено устойчивое гендерное соотношение погибших, при котором преобладает количество погибших мужчин (85,2 %). Также устойчиво преобладание погибших в возрасте от 30 до 40 лет, в этом возрасте погибло 38 % женщин и 49 % мужчин. Стоит отметить, что подавляющее число погибших находилось в трудоспособном возрасте. Выявленная структура и динамика смертельных отравлений метадоном в г. Санкт-Петербурге за 9-летний интервал с 2014 по 2022 г., а также данные из доклада Государственного антинаркотического комитета о наркоситуации в Российской Федерации в 2022 г. и из доклада антинаркотической комиссии о наркоситуации в г. Санкт-Петербурге в 2022 г. демонстрируют тенденцию к снижению количества смертельных отравлений метадоном на фоне проводимой антинаркотической деятельности. Однако целевые показатели предполагают более низкий уровень смертности от острых отравлений наркотиками, что требует продолжения финансирования и контроля государством антинаркотической деятельности, в частности, улучшения состояния и доступности наркологической медицинской помощи, работы по мотивации наркопотребителей к прохождению лечения от наркозависимости, реабилитации и ресоциализации, улучшения и реализации мер по противодействию незаконному обороту наркотиков, организации и проведения мероприятий, направленных на первичную профилактику немедицинского потребления наркотиков в различных социальных группах, подготовки и повышения квалификации специалистов в вопросах проведения профилактики наркомании и наркопреступности, выявления, лечения и реабилитации наркозависимых лиц, расширения обмена международным и российским опытом работы по профилактике наркомании и наркопреступности.

Литература

1. *Праводелова, А. О.* Смертельные отравления метадоном в судебно-медицинской практике Санкт-Петербурга (2014–2019 гг.) / А. О. Праводелова, В. Т. Севрюков, И. А. Соболь // Мечниковские чтения-2021 : материалы 94-й Всерос. науч.-практ. студ. конф. с междунар. участием, 29 апр. 2021 г. : в 2 ч. / ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова». — СПб., 2021. — Ч. 2. — С. 147–148.

2. *Нашенкин, В. В.* Смертельные отравления метадоном и опиоидами в Санкт-Петербурге в 2014–2021 годах / В. В. Нашенкин, И. А. Соболь // Мечниковские чтения-2022 : материалы 95-й Всерос. науч.-практ. студ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 28 апр. 2022 г. : в 2 ч. / ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова». — СПб., 2022. — Ч. 2. — С. 177–178.

3. *Нашенкин, В. В.* Отравления метадоном и опиоидами в судебно-медицинской практике Санкт-Петербурга (2014–2022 гг.) / В. В. Нашенкин, И. А. Соболь // Мечниковские чтения-2023 : сб. материалов 96-й Всерос. науч.-практ. конф. студ. науч. об-ва с междунар. участием, Санкт-Петербург, 26–27 апреля 2023 года. — СПб., 2023. — С. 613–614.

4. Мониторинг наркоситуации 2023 1 квартал [Электронный ресурс]: Выписка из Доклада о наркоситуации в Санкт-Петербурге в 2022 г. // Антинаркотическая политика в Санкт-Петербурге. — СПб., 2023. — Режим доступа: http://anpolitic.spb.ru/getFile?idFile=40266. — Дата доступа: 08.10.2023.

5. Выдержки из докладов о наркоситуации [Электронный ресурс]: Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2022 году // Государственный антинаркотический комитет. — М., 2023. — Режим доступа: https://media.mvd.ru/files/embed/4905796. — Дата доступа: 08.10.2023.

Loban I. Ye.[1, 2], Pravodelova A. O.[1, 2], Sobol' I.A.[3], Nashekin V. V.[1]

FATAL ACUTE METHADONE POISONINGS IN THE SAINT-PETERSBURG (2014–2022)

[1]North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
[2]Bureau of Forensic Medical Examination, St. Petersburg, Russia
[3]Bureau of Forensic Medical Examination, St. Petersburg, Russia

This research presents the main statistical data on the structure and dynamics of fatal methadone poisoning in St. Petersburg for the period from 2014 to 2022. Statistical analysis of the data revealed a wave-like increase in fatal methadone poisoning with a downward trend from 2020 to 2022.

Keywords: drug poisoning, methadone, synthetic opioids, acute poisoning, forensic medical examination.

References.

1. Pravodelova A. O., Sevr'ukov V.T., Sobol' I. A. Fatal methadone poisoning in the forensic medical practice of Saint-Petersburg (2014–2019). In: *Mechnikov Readings-2022*: Materials of the 94th All-Russian scientific and practical conference. 2021, Apr. 29; St. Petersburg. St. Petersburg; 2021. Part 2: 147–8. (in Russian)

2. Nashenkin V. V., Sobol' I. A. Fatal poisoning with methadone and opioids in St. Petersburg in 2014–2021. In: *Mechnikov Readings-2022*: Materials of the 95th All-Russian scientific and practical student conference with international participation. 2022, Apr. 28; St. Petersburg. St. Petersburg; 2022. Part 2: 177–8. (in Russian)

3. Nashenkin V. V., Sobol' I. A. Methadone and opioids poisoning in the forensic medical practice of Saint-Petersburg (2014–2022). In: *Mechnikov Readings-2023*: Materials of the 96th All-Russian scientific and practical conference. 2023, Apr. 26–27; St-Petersburg. St-Petersburg; 2023: 613–4. (in Russian)

4. Anti-drug policy in St. Petersburg. Monitoring of drug situation 2023 1st quarter: Extract from the Report on drug situation in St. Petersburg in 2022. St. Petersburg; 2023. Available at: http://anpolitic.spb.ru/getFile?idFile=40266 (accessed 08 October 2023). (in Russian)

5. State Anti-Drug Committee. Excerpts from reports on drug situation: Report on drug situation in the Russian Federation in 2022. Moscow; 2023. Available at: https://media.mvd.ru/files/embed/4905796 (accessed 08 October 2023). (in Russian)

e-mail для переписки: *sobol.ire@yandex.ru*

Поступила 11.10.2023

УДК 615.9:630*4:632.937.14

Чернышова Е. В.[1], Шевляков В. В.[1], Филонюк В. А.[2], Богданов Р. В.[1], Баранов С. А.[1], Студеничник Т. С.[1]

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО БИОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭНТОМОПАТОГЕННОГО ГРИБА *BEAUVERIA BASSIANA* (BALS.) VUILL. 20-08

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

[2]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Для объективной оценки и минимизации потенциального риска влияния новых промышленных штаммов микроорганизмов и биопрепаратов на их основе на здоровье работников биотехнологических предприятий необходимо определение их патогенных, токсических и токсигенных свойств, раздражающего и аллергического действия, которые позволят обосновать меры безопасности при их производстве и применении.

В унифицированных условиях экспериментального моделирования при различных путях поступления в организм лабораторных животных в стандартных дозах биопрепарат на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 не вызывал гибели животных и клинических симптомов интоксикации. По параметрам интегрального показателя патогенности при внутрижелудочном введении белым крысам и внутрибрюшинном введении белым мышам биопрепарат отнесен к IV классу опасности. Биопрепарат не проявлял кожно-раздражающего и ирритативного действия, но обладал сильной сенсибилизирующей способностью и отнесен к 1 классу аллергенной опасности. Учитывая высокий риск аллергического поражения работающих с данным биопрепаратом, обоснован комплекс мер, обеспечивающих гигиеническую безопасность его производства для здоровья работников.

Ключевые слова: биопрепарат, штамм энтомопатогенного гриба, патогенность, токсические свойства, класс опасности, аллергенная опасность, меры профилактики.

Введение. В лаборатории проблем восстановления, защиты и охраны лесов ГНУ «Институт леса НАН Беларуси» был получен энтомопатогенный гриб штамма *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 (*B.b.*20-08), проявляющий высокую биологическую активность против жуков короеда-типографа и других насекомых-вредителей. На его основе создан новый отечественный биологический препарат (далее — БП), предназначенный для защиты хвойных насаждений (ель, сосна) от стволовых вредителей (вершинный и шестизубчатый короеды, короед-типограф).

Все новые вещества и композиции, в том числе биологической природы — микроорганизмы-продуценты и биологические препараты на их основе, в соответствии с законодательством перед опытно-промышленным производством и применением должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в объеме первичной токсикологической оценки для обоснования мер безопасности для здоровья контактирующих с ними работников.

Качественной характеристикой микробного производственного фактора является аллергическая активность большинства из применяемых микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов (1–2 класс аллергенной опасности), которые как мультигетероантигены при ингаляционном поступлении в организм работников вызывают формирование гипериммунного ответа (сенсибилизацию), а при повышенном содержании микроорганизмов в воздухе рабочей зоны или при наличии у работника иммунной недостаточности (вследствие болезни, воздействия других вредных факторов среды обитания) происходит нарушение адаптационно-компенсаторных возможностей системы иммунитета с формированием аллергических процессов и клинической манифестации, т. е. развитие профессиональных аллергозов [1, 2].

Таким образом, микроорганизмы и препараты на их основе при их производстве и применении по назначению представляют потенциальный риск для здоровья контактирующих с ними работников. Основными направлениями профилактики их вредного, прежде всего аллергического и иммунотоксического, действия на организм человека являются гигиеническое нормирование их содержания в воздухе рабочей зоны и соблюдение мер безопасности [2].

На протяжении последних 25 лет в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» нами были изучены около 200 новых штаммов микроорганизмов различной таксономической принадлежности и более 40 новых моно- и поликомпонентных микробных препаратов. Полученные научные и методические результаты послужили основой для обоснования и разработки современной методологии их гигиенического регламентирования и нормирования в воздухе рабочей зоны, включающей унифицированные оригинальные методики изучения, оценки и классифицирования по степени токсической и аллергической опасности [2, 3]. Это позволяет использовать их для рационального и экономичного изучения новых штаммов микроорганизмов и микробных препаратов, в том числе данного грибкового препарата.

При гигиенической регламентации нового биопрепарата на основе промышленных штаммов микроорганизмов на начальном этапе является обязательным определение его патогенных (вирулентных), токсических и токсигенных свойств, раздражающего и аллергического действия на организм, позволяющих обосновать рациональные меры профилактики вредного влияния биопрепарата на здоровье работников при его опытно-промышленном производстве и использовании по назначению [3].

Цель работы — дать экспериментальную токсиколого-гигиеническую оценку нового биологического препарата на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 для обоснования мер гигиенической безопасности при его опытно-промышленном производстве и применении.

Материалы и методы. Биопрепарат на основе выделенного из природных источников штамма *B.b*.20-08 предназначен для использования в феромонных ловушках и путем опрыскивания заготовленной еловой древесины с целью снижения численности жуков-вредителей; представляет собой сыпучую массу бежевого цвета, содержащую споры с титром $2{,}5 \times 10^9$ спор/г и мицелий энтомопатогенного гриба штамма *B.b*.20-08, а также продуцируемые культурой гриба биологически активные вещества.

Для экспериментальных исследований использовали суспензию БП с содержанием клеток и спор штамма *B.b*.20-08 с титром $2{,}1 \times 10^9$ КОЕ/см^3, из которой готовили рабочую концентрацию $1{,}0 \times 10^9$ спор/см^3 на стерильном физиологическом растворе.

Токсиколого-гигиеническое изучение микробного препарата выполнено на лабораторных животных трех видов (кролики, белые крысы и мыши) в соответствии с действующими техническими нормативными и методическими документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Условия содержания, обращения и проведения экспериментов на лабораторных животных соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики. Экспериментальные исследования выполнялись в унифицированной постановке в соответствии с положениями инструкции по применению № 009-1015 [3].

Изучение патогенности БП проведено при однократном интраназальном введении биопрепарата в стандартных дозах белым крысам (по $1{,}0 \times 10^8$ спор/жив.) в объеме по 0,1 см^3 и белым мышам (по $2{,}0 \times 10^7$ спор/жив.) по 0,02 см^3, однократном внутрижелудочном введении белым крысам суспензии испытуемого препарата в фактической средней дозе ($3{,}0 \times 10^9$ спор), рассчитанной с учетом массы тела животных опытной группы и стандартной дозы, однократном внутрибрюшинном введении суспензии препарата белым мышам в средней дозе $6{,}06 \times 10^8$ спор, рассчитанной с учетом массы тела животных опытной группы и стандартной дозы (по $5{,}0 \times 10^8$ спор на 20 г массы белой мыши в опытной группе). Животным контрольных групп аналогичным образом вводился стерильный физиологический раствор хлорида натрия в тех же объемах. Оценку результатов изучения патогенности проводили по учету летальности и выраженности клинических признаков интоксикации в течение 5-суточного срока наблюдения.

Интегральный показатель патогенности (далее — ИПП) рассчитывали по формуле (1):

$$\text{ИПП} = \text{Д} : \text{М} \times 1000, \quad (1)$$

где ИПП — относительная величина среднесмертельной дозы испытуемого препарата в спорах/кг;

Д — среднеарифметическая величина фактических введенных доз препарата в количестве спор на животное, рассчитываемых с учетом стандартной дозы и индивидуальной массы каждого животного в опытной группе;

М — средняя масса тела животных опытной группы, г;
1000 — коэффициент пересчета на кг массы тела животного.

Для определения класса опасности препарата использовали критерии классификации опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов по степени патогенности в острых опытах по ИПП испытуемого препарата, спор/кг.

Определение местного раздражающего действия препарата на кожные покровы осуществляли нанесением на выстриженные участки кожи спины белых крыс (4 × 4 см) БП в стандартной дозе по 20 мкл/см^2 рабочей концентрации с учетом через 16 часов видимых признаков интоксикации и гибели животных, явлений раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций — гиперемия, отек, подтверждаемый данными инструментального измерения толщины кожной складки [4].

Определение местного раздражающего действия препарата на слизистую оболочку глаза проводили на 3 кроликах путем инокуляции в конъюнктивальный мешок глаза животного однократно суспензии БП в стандартной дозе по 50 мкл, содержащей $5{,}0 \times 10^7$ спор. Учет и оценку ирритативного эффекта проводили в течение двух суток в соответствии с требованиями инструкции [5].

Определение степени сенсибилизирующей активности и аллергенной опасности БП проводили путем воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (далее — ГЗТ) методом ингаляционного воздействия препарата ежедневно в течение 5 дней путем интраназального введения белым крысам опытной группы суспензии препарата в фактической дозе, рассчитываемой с учетом индивидуальной массы тела опытных животных, исходя из стандартной дозы по 0,1 см^3 в рабочей концентрации $1{,}0 \times 10^9$ спор на 180 г массы животного [2, 3].

Выявление сенсибилизации по ГЗТ производили постановкой провокационной пробы — внутрикожным тестом опухания лапы (далее — ВТОЛ) путем введения в подушечку под апоневроз задней лапы каждого животного опытной и контрольной групп суспензии препарата в объеме по 0,06 см^3 в концентрации $1{,}67 \times 10^7$ спор/см^3 (стандартная доза $1{,}0 \times 10^6$ спор/жив., обычно не вызывающая существенного неспецифического воспаления).

Учет результатов ВТОЛ проводили по разнице величин измерения толщины тестированной лапы животных обеих групп электронным микрометром до и через 24 часа после введения на месте провокационной пробы с точностью измерения до 0,001 мм. Абсолютный показатель ВТОЛ у каждого животного выражали в величинах 10^{-2} мм, а для оценки степени выраженности сенсибилизации использовали интегральный показатель ВТОЛ, который определяли в баллах, согласно шкале, приведенной в таблице 1 приложения 2 инструкции [3].

Степень выраженности сенсибилизирующей активности БП оценивали по следующим критериям: по частоте (%) положительных внутрикожных тест-реакций в баллах у опытных животных и уровню статистической значимости различий среднегрупповых величин интегрального показателя ВТОЛ в опыте и контроле по математическому критерию t Стьюдента или критерию Манна — Уитни (U) и по «жесткому» непараметрическому критерию «X» Ван дер Вардена, который учитывает различие в опытной и контрольной группах по частоте проявления и величинам интегрального показателя ГЗТ в баллах у отдельных животных [2]. С учетом данных критериев определяли степень сенсибилизирующей способности и класс аллергенной опасности испытуемого препарата в соответствии со шкалой, приведенной в таблице 2 приложения 2 инструкции [3].

Результаты исследований подвергались статистической обработке общепринятыми методами токсико- и биометрии, параметрической и непараметрической статистики в сравнении величин с контролем с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. В экспериментах установлено, что однократное интраназальное введение суспензии БП в стандартных дозах белым крысам и белым мышам не приводило к гибели и клиническим проявлениям интоксикации животных опытных групп. В период наблюдения белые крысы и мыши в опыте оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий шерстяной покров.

В условиях однократного внутрижелудочного введения суспензии испытуемого препарата белым крысам в стандартной дозе по 3,0 см^3 в рабочей концентрации $1{,}0 \times 10^9$ спор/см^3 на 180 г массы животного в период наблюдения не установлено летальности и клинических симптомов интоксикации животных в опыте. Расчетная величина ИПП биопрепарата при внутрижелудочном введении белым крысам в стандартной дозе составила $1{,}66 \times 10^{10}$ спор/кг.

При однократном внутрибрюшинном введении суспензии БП белым мышам в средней дозе $6{,}06 \times 10^8$ спор не установлены гибель и существенные клинические признаки интоксикации животных на протяжении всего периода наблюдения, мыши в опытной группе оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий шерстяной покров. Величина ИПП биопрепарата при внутрибрюшинном введении белым мышам составила $2{,}50 \times 10^{10}$ спор/кг.

На основании отсутствия проявлений патогенных свойств БП при его однократном интраназальном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях лабораторным животным было установлено, что испытанный биопрепарат не обладает токсичностью (патогенность эндотоксинов) и токсигенностью (патогенность экзотоксинов) для организма.

Для определения класса опасности препарата использовали критерии классификации опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов по степени патогенности в острых опытах по интегральному показателю патогенности испытуемого биопрепарата, спор/кг. Установленные параметры патогенности изучаемого биопрепарата по величине интегрального показателя патогенности при внутрижелудочном введении белым крысам и при внутрибрюшинном введении белым мышам позволили в соответствии с критериями классификационной оценки микроорганизмов-продуцентов [3] отнести его к IV классу опасности.

При изучении местного раздражающего действия препарата на кожные покровы на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено видимых признаков интоксикации и гибели животных. Явления раздражения и воспаления кожных покровов (гиперемия, сухость, отек) на местах аппликаций не обнаружены, что подтверждалось данными инструментального исследования толщины кожной складки на опытных участках кожи крыс через 16 часов после воздействия, не имевших значимых различий с таковыми на контрольных участках.

Инстилляции биопрепарата в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов сразу после внесения вызывали у отдельных животных кратковременное рефлекторное слезотечение, проходящее спустя 3–5 минут наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктивы и других структур глаза не отмечено.

Следовательно, изучаемый биопрепарат не проявляет раздражающих кожу свойств, не обладает местным раздражающим (ирритативным) действием на слизистые оболочки и другие структуры глаза.

Результаты тестирования при определении сенсибилизирующей способности БП после подострого ингаляционного воздействия в стандартной концентрации в течение 5 дней представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота и выраженность показателей провокационной пробы ВТОЛ у белых крыс после подострого ингаляционного воздействия биопрепаратом в стандартной концентрации

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения (M ± m)	
	контрольная группа n = 11	опытная группа n = 12
ГЗТ по ВТОЛ: 10^{-2} мм	13,2 ± 2,09	42,0 ± 3,74[1)]
tк	–	6,46
H[3)]	9/11	12/12
Балл	1,00 ± 0,16	3,67 ± 0,33[1), 2)]
Uк	–	6,74
X		7,96

[1)] достоверные различия с контролем при p < 0,001 по критерию t (U);
[2)] достоверные различия с контролем при p < 0,01 по критерию «X»;
[3)] H — числитель — количество животных с положительными результатами ВТОЛ, знаменатель — всего в группе.

Провокационной внутрикожной пробой в стандартной тест-дозе БП у большинства животных контрольной группы (у 9 из 11) установлена отечно-воспалительная кожная реакция невысокой интенсивности (в среднем в 1 балл) неспецифического характера. Поскольку у белых крыс опытной группы выраженность кожной реакции была в 3,2 раза выше (p = 0,000002 по критерию t), это свидетельствует об индукции в организме животных в опыте аллергической реакции.

По интегральному показателю ВТОЛ выявлено формирование ГЗТ с выраженностью в 2–5 баллов у всех 12 белых крыс опытной группы при среднегрупповом уровне, превышающем таковой в контроле в 3,67 раза ($p = 0{,}000001$ по критерию U).

Следовательно, в стандартных условиях эксперимента БП сенсибилизировал 100 % животных опытной группы с достоверностью различий среднеарифметических величин интегрального показателя ВТОЛ в опытной и контрольной группах животных по «жесткому» статистическому показателю «Х» (7,96) при уровне значимости $p < 0{,}01$, что, согласно классификационным критериям [3], характеризует биопрепарат как обладающий сильной сенсибилизирующей способностью и определяет его отнесение к 1 классу аллергенной опасности (чрезвычайно опасный производственный аллерген).

С учетом проявления при ингаляционном воздействии на организм высокой аллергенной активности биопрепарата при его производстве и применении следует организовать и соблюдать комплекс мер, обеспечивающих гигиеническую безопасность для здоровья работающих и экологическую безопасность для окружающей среды. Обоснованы требования и практические рекомендации, приведенные в разработанном «Заключении по токсиколого-гигиенической оценке биологического препарата», включающем технические и санитарно-гигиенические меры медицинской профилактики и требования гигиенической безопасности при его опытно-промышленном производстве и применении.

Заключение. Из представленных результатов экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Биопрепарат на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 в унифицированных условиях экспериментального моделирования при ингаляционном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном путях поступления в организм лабораторных животных разных видов в стандартных дозах и концентрациях не вызывал гибели животных и клинических симптомов интоксикации. Установленные параметры интегрального показателя патогенности ($ЛД_{50}$) биопрепарата при внутрижелудочном введении белым крысам ($1{,}66 \times 10^{10}$ спор/кг) и при внутрибрюшинном введении белым мышам ($2{,}5 \times 10^{10}$ спор/кг) позволили отнести его к IV классу опасности микробных препаратов (малоопасный).

2. При однократном воздействии биопрепарата в стандартных дозах на неповрежденную кожу и на конъюнктиву глаз лабораторных животных не выявлено кожно-раздражающего и ирритативного действия.

3. В унифицированных условиях воспроизведения сенсибилизации при подостром ингаляционном воздействии на организм белых крыс биопрепаратом в стандартной концентрации и выявления гиперчувствительности замедленного типа провокационным внутрикожным тестом опухания лапы установлена индукция у животных сильной гиперергической кожной реакции с достоверностью различий в опытной и контрольной группах величины интегрального показателя специфической отечно-воспалительной реакции кожи по критерию «Х» при уровне значимости $p < 0{,}01$, что, согласно классификационным критериям, характеризует изучаемый биопрепарат как обладающий сильной сенсибилизирующей способностью — 1 класс аллергенной опасности (чрезвычайно опасный производственный аллерген).

4. На основании результатов экспериментальных исследований и с учетом проявления при ингаляционном воздействии на организм биопрепарата высокой аллергенной активности, а следовательно, наличия высокого риска аллергических реакций у работающих с данным биопрепаратом, при его производстве и применении следует организовать и соблюдать комплекс мер, обеспечивающих гигиеническую безопасность для здоровья работающих.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования проводились в рамках научно-исследовательской работы «Токсиколого-гигиенические исследования биопрепарата на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08, обоснование требований по безопасному производству и применению», ГП «Научно-инновационная деятельность Национальной академии наук Беларуси» на 2021–2025 годы, подпрограмма 6 «Инфраструктура и технологии для обеспечения адаптации лесных экосистем к неблагоприятным условиям» (Рег. № НИОКТР 20221100).

Литература

1. Патогенность и сенсибилизирующая способность дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 / В. А. Филонюк [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РУП «Науч.-практ. центр гигиены» ; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск : РНМБ, 2017. — Вып. 27. — С. 202–205.

2. *Филонюк, В.А.* Методология гигиенического регламентирования микробных препаратов и разработки методик выполнения измерений содержания микроорганизмов в воздухе рабочей зоны / В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Н.В. Дудчик. — М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РУП «Науч.-практ. центр гигиены». — Минск : БелНИИТ «Транстехника», 2018. — 264 с.

3. Обоснование предельно допустимых концентраций и методик выполнения измерений содержания в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе: инструкция по применению № 009-1015 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 16.10.2015. — Минск, 2015. — 30 с.

4. Инструкция 1.1.10-13-56-2005. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.11.2005. — Минск, 2005. — 23 с.

5. Инструкция 1.1.10-13-57-2005. Постановка исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.11.2005. — Минск, 2005. — 16 с.

Chernyshova E. V.[1], Shevlyakov V. V.[1], Filanyuk V. A.[2], Bogdanov R. V.[1], Baranov S. A.[1], Studenichnik T. S.[1]

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF THE NEW BIOLOGICAL PRODUCT BASED ON AN ENTOMOPATHOGENIC FUNGUS *BEAUVERIA BASSIANA* (BALS.) VUILL. 20-08

[1]Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus
[2]Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

To objectively assess and minimize the potential risk of the impact of new industrial strains of microorganisms and biological products based on them on the health of workers at biotechnological enterprises, it is necessary to determine their pathogenic, toxic and toxigenic properties, irritant and allergic effects, which will be needed for justify safety measures in their production and use.

Under unified experimental modeling conditions with different routes of entry into the body of laboratory animals in standard doses, the biological product based on the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 did not cause death of animals or clinical symptoms of intoxication. According to the parameters of the integral pathogenicity index the biological product was classified as hazard class IV after intragastric introduction to white rats and intraperitoneal introduction to white mice. The biological product did not exhibit a skin irritant or irritant effect, but had a strong sensitizing ability and was classified as class 1 allergenic hazard. Considering the high risk of allergic damage to those working with this biological product, a set of preventative measures has been justified to ensure the hygienic safety of its production for the health of workers.

Keywords: biological product, strain of entomopathogenic fungus, pathogenicity, toxic properties, hazard class, allergenic hazard, preventative measures.

References.

1. Filanyuk V.A., Shevlyakov V.V., Erm G.I. et al. Pathogenicity and sensitizing ability of the yeast strain *Saccharomyces cerevisiae* L153. In: Sychik S.I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 27. Minsk; 2017: 202–5. (in Russian)

2. Filanyuk V.A., Shevlyakov V.V., Dudchik N.V. Methodology of microbial preparations hygienic regulation and methods of measurements microorganisms content in the working zone air. Minsk: BelNIIT «Transtekhnika»; 2018. 264 p. (in Russian)

3. Instruction 009-1015. Justification of the limits of permissible concentrations and methods for performing measurements of the content in the working zone air of microbial producers and microbial preparations based on them. Minsk; 2015. 30 p. (in Russian)

4. Instruction 1.1.10-13-56-2005. Assessment of the impact of harmful chemical compounds on the skin and justification of maximum permissible levels of skin contamination. Minsk; 2005. 23 p. (in Russian)

5. Instruction 1.1.10-13-57-2005. Conducting research to study irritant properties and substantiate the maximum permissible concentrations of selectively active irritants in the working zone air. Minsk; 2005. 16 p. (in Russian)

e-mail для переписки: *emerald_25@mail.ru*

Поступила 28.09.2023

Раздел 7

САНИТАРНАЯ И АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК [613.633:637.147.2]:006.036

Баранов С. А., Кузовкова А. А., Маскалевич Н. В., Шевляков В. В.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОНИТОРИНГА УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ АЭРОЗОЛЯМИ СУХИХ ПРОДУКТОВ, СОДЕРЖАЩИМИ МОЛОЧНЫЕ ПРОТЕИНЫ

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

Аннотация. Обоснование новых предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов переработки молока на уровне 0,1 мг/м^3 по белку определило необходимость разработки аттестованной методики их измерения. Методика основана на концентрировании аэрозолей сухих продуктов переработки молока из воздуха рабочей зоны на фильтры АФА-ВП, экстракции белка физиологическим раствором, измерении его массовой концентрации в экстракте фотометрическим методом Лоури в модификации Шактерле — Поллак при длине волны 750 нм. Установлены значения пределов повторяемости (13,8 %), промежуточной прецизионности (38,6 %), относительной расширенной неопределенности (37 %) измерений массовой концентрации белка аэрозолей сухих продуктов переработки молока в воздухе рабочей зоны. Методика измерений аттестована в Белорусском государственном институте метрологии (АМИ.МН 0051-2022, свидетельство об аттестации № 027/2022 от 25.04.2022).

Ключевые слова: воздух рабочей зоны, аэрозоль сухих продуктов переработки молока, белок, фотометрический метод Лоури в модификации Шактерле — Поллак, методика измерений.

Введение. Научно обоснованы предельно допустимые концентрации (далее — ПДК) в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные и/или казеиновые белки коровьего молока, на уровне 0,1 мг/м^3 по белку, 2 класс опасности с отметкой «А» — аллерген [1, 2]. Контроль и соблюдение на производствах данного гигиенического норматива являются главной мерой предупреждения у работников профессиональной аллергической патологии и профилактики производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний.

Обеспечение контроля данного гигиенического норматива обосновало необходимость разработки методики измерения массовой концентрации белка аэрозолей сухих продуктов переработки молока (далее — СППМ) в воздухе рабочей зоны, которая должна быть воспроизводима и обладать чувствительностью определения на уровне не менее ½ величины ПДК (0,05 мг/м^3).

В настоящее время существуют четыре основных метода определения массовой доли белка в молоке и молочных продуктах: 1) метод Кьельдаля; 2) колориметрический метод; 3) метод формольного титрования; 4) рефрактометрический метод [3–7].

Метод определения массовой доли белка по Кьельдалю в молоке [1–3] чрезвычайно трудоемок, и нижний предел количественного определения 0,10 % недостаточен для применения данного метода при определении содержания белка в воздухе рабочей зоны на пищевых предприятиях. Колориметрический, рефрактометрический методы и метод формольного титрования более простые по исполнению, однако их нижние пределы количественного определения от 2,0 до 10 % [4–7] также недостаточны для определения содержания белка в аэрозолях СППМ в воздухе рабочей зоны на пищевых предприятиях в диапазоне 0,05–0,25 мг/м^3.

В основе разработки методики определения белка в аэрозолях белоксодержащих продуктов переработки коровьего молока в воздухе рабочей зоны на пищевых предприятиях актуально использовать метод Лоури в модификации Шактерле — Поллак [8]. Диапазон определения белка в растворе по данному методу составляет 10–1000 мкг/см^3. Метод определения белка в растворе по Лоури основан на комбинации двух различных реакций.

Первая реакция состоит в восстановлении ионов Cu^{2+} (до Cu^{+}) в результате их взаимодействия с пептидными группами белка анализируемых образцов (биуретовая реакция) в щелочных условиях. При этом катионы меди образуют с амидными связями пептидных групп комплексное соединение (биуретовый хромофор), в ходе чего восстанавливаются. Биуретовый хромофор дополнительно стабилизируется тартратом (винной кислотой). Сама по себе биуретовая реакция имеет невысокую чувствительность (нижний предел чувствительности — несколько мг белка в образце). Дополнительное использование реактива Фолина — Чокальтеу (Folin — Ciocalteu) повышает чувствительность данного метода примерно в 100 раз. Вторая реакция состоит в восстановлении молибдено-вольфрамовой гетерополикислоты, входящей в состав реагента Фолина — Чокальтеу, ионами Cu^{+}, аминокислотными остатками тирозина, триптофана, гистидина и цистеина до молибдено-вольфрамовой сини, имеющей сине-фиолетовый цвет и интенсивно поглощающей свет в диапазоне 500–750 нм (поглощение на 750 нм, как правило, более высокое, и измерение именно на этой длине волны имеет более высокую чувствительность) [9].

Цель работы — разработать и метрологически аттестовать методику измерения массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны, обеспечивающую контроль загрязнения ими воздуха производственной среды молокоперерабатывающих предприятий на соответствие ПДК.

Материалы и методы. В связи с технической невозможностью провести эксперимент для адекватной оценки показателей точности методики измерений непосредственно в пробах из воздуха рабочей зоны статистические данные получены по результатам анализа модельных проб (далее — образцы для исследований).

Для оценки показателей прецизионности в качестве образцов для исследований использовали фильтры аналитические аэрозольные АФА-ВП-10 (ΔР 1,4–1,8 мм вод. ст., с фильтродержателями ИРА-10 и конвертами из кальки, ОАО «Кимрская фабрика им. Горького», Российская Федерация) (далее — фильтры АФА-ВП-10) с добавками сухого обезжиренного молока «Клецкая крыначка» (содержание белка (33,00 ± 0,14) %, ОАО «Слуцкий сыродельный комбинат», Республика Беларусь) (далее — сухое обезжиренное молоко), содержащими соответственно 25, 75 и 125 мкг белка. Данные образцы для исследований имитируют пробы воздуха с содержанием белка аэрозолей СППМ соответственно на уровне 0,050, 0,125 и 0,250 мкг/дм^3 (мг/м^3) при отборе 500 дм^3 воздуха и характеризуют нижнюю границу, середину и верхнюю границу диапазона измерений методики измерений.

С помощью автоматического пробоотборника воздуха ОП-442 ТЦ (АО «ОПТЭК», Российская Федерация) фильтры были продуты чистым воздухом в объеме 500 дм^3, имитируя продувку фильтров при отборе проб из воздуха рабочей зоны. Далее проводили пробоподготовку и фотометрический анализ согласно разработанной методике измерений (описано ниже).

Показатели повторяемости и промежуточной прецизионности определяли в соответствии с п. 7 СТБ ИСО 5725-2. Экспериментальные данные были получены в условиях повторяемости и промежуточной прецизионности: для каждого из трех уровней измерений в условиях промежуточной прецизионности с двумя изменяющимися факторами «персонал, выполняющий измерения» и «время» в течение двух месяцев двумя операторами было проанализировано 15 образцов для исследования. В каждом образце проводилось по 2 повторных измерения. Общее количество измерений в условиях промежуточной прецизионности на 3 уровнях измерений составило 90.

Показатель повторяемости S_r, %, устанавливали как максимальное относительное стандартное отклонение повторяемости из значений, рассчитанных для каждого уровня. Показатель промежуточной прецизионности S_R, %, определяли как максимальное относительное стандартное отклонение промежуточной прецизионности из значений, рассчитанных для каждого уровня.

Предел повторяемости r, %, и предел промежуточной прецизионности R, %, устанавливали по формулам 1 и 2:

$$r = 2{,}8 \times S_r, \quad (1)$$

$$R = 2{,}8 \times S_R. \quad (2)$$

Правильность метода оценивали показателем степени извлечения. Степень извлечения белка из аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны изучали согласно п. 4 СТБ ИСО 5725-4 в процессе внутрилабораторных исследований в условиях повторяемости путем анализа модельных проб с известной добавкой белка аэрозолей СППМ. В качестве добавки использовали сухое обезжирен-

ное молоко. Было приготовлено 15 фильтров аналитических аэрозольных АФА-ВП-10 с внесенной добавкой белка, равной 125 мкг. Как и при исследовании показателей повторяемости и промежуточной прецизионности, фильтры были продуты чистым воздухом в объеме 500 дм^3, имитируя продувку фильтров при отборе проб из воздуха рабочей зоны. Далее проводили пробоподготовку и фотометрический анализ согласно разработанной методике измерений (описано ниже). Было проведено 15 измерений, выполненных в условиях повторяемости.

Величину степени извлечения белка из аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны Rec_i получали по формуле 3:

$$Rec_i = \frac{P_i - P_0}{\gamma}, \quad (3)$$

где P_i — результат единичного определения массы вещества в образце для исследования с добавкой белка, мкг;

P_0 — масса вещества в образце для исследования без добавки белка, мкг ($P_0 = 0$ мкг);

γ — масса вещества, внесенного в образец для исследования, мкг.

Рассчитывали среднюю степень извлечения белка из аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны *Rec* в относительных единицах и в процентах.

Для построения градуировочного графика, выражающего зависимость оптической плотности от массовой концентрации бычьего сывороточного альбумина (чистотой 98,0 %, Acros Organics, США) (далее — БСА) в физиологическом растворе, готовили 5 серий градуировочных растворов по 5 значениям массовой концентрации БСА по всему диапазону определяемых массовых концентраций: 10; 20; 30; 40; 50 мкг/см^3. Расчет градуировочной характеристики проводили методом наименьших квадратов.

Для расчета относительной расширенной неопределенности методики была разработана модель измерения массовой концентрации белка аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока в воздухе рабочей зоны *X*, мкг/дм^3 (мг/м^3), которую можно записать в следующем виде:

$$X = \frac{V \times C}{V_1} \times \frac{F}{Rec}, \quad (4)$$

где *C* — массовая концентрация белка, найденная по градуировочному графику, мкг/см^3;

V — объем 0,9 % физиологического раствора, которым проводится экстракция белка с фильтра, см^3; $V = 2{,}5$ см^3;

F — фактор повторяемости;

Rec — степень извлечения;

V_1 — объем воздуха, отобранный для анализа и приведенный к стандартным условиям (давление — 101,325 кПа, температура — 293,16 К), дм^3, который рассчитывается по формуле (5):

$$V_1 = \frac{V_t \times 293{,}16 \times P}{t \times 101{,}325}, \quad (5)$$

где V_t — объем исследуемого воздуха, дм^3;

101,325 — нормальное атмосферное давление, кПа;

P — атмосферное давление во время отбора пробы, кПа;

t — температура воздуха во время отбора пробы, К, где

$$t = \mathrm{T} + 273{,}16, \quad (6)$$

где Т — температура во время отбора пробы, °С;

273,16 — температура, К, равная 20 °С.

За результат измерения принимают среднеарифметическое значение двух определений, полученных в условиях повторяемости.

Исходя из модели измерений и анализа измерительной процедуры, можно выделить следующие источники неопределенности измерений массовой концентрации белка аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока в воздухе рабочей зоны: 1) неопределенность, обусловленная случайными факторами (фактор повторяемости); 2) неопределенность, обусловленная построением и использованием градуировочной характеристики; 3) неопределенность, обусловлен-

ная смещением метода; 4) другие составляющие неопределенности, не учтенные при исследовании прецизионности и смещения (пробоподготовка: отбор проб воздуха рабочей зоны; извлечение белка из отобранных на фильтры проб воздуха рабочей зоны).

Относительная суммарная стандартная неопределенность массовой концентрации белка аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока в воздухе рабочей зоны *u(X)/X*, %, находится в соответствии с законом распространения неопределенностей через относительные стандартные неопределенности влияющих величин (описаны ниже).

Относительная расширенная неопределенность массовой концентрации белка аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока в воздухе рабочей зоны *u(X)*, %, рассчитывается через умножение относительной суммарной стандартной неопределенности *u(X)/X*, %, на коэффициент охвата *k,* выбранный в предположении нормального распределения измеряемой величины. Коэффициент охвата для нормального распределения равен 2 при уровне доверия 95%.

Расчеты показателей точности разработанных методик проводили с помощью функций программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследований нами был разработан способ измерения массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны.

Чувствительность метода Лоури в модификации Шактерле — Поллак на уровне 10 мкг белка/см^3 накладывает ограничения на отдельные этапы способа измерения белка в аэрозолях СППМ в воздухе рабочей зоны с пределом количественного определения на уровне 0,05 мг/м^3 (0,05 мкг/дм^3), в частности, на этап отбора проб воздуха рабочей зоны [10].

Проведенные экспериментальные исследования по степени извлечения белка из аэрозолей СППМ показали, что оптимальными для нашей цели являются аналитические фильтры АФА-ВП-10 из фильтрующего материла ФПП-15-1,5, предназначенные для улавливания и определения весовой концентрации аэрозолей в газовой среде при температуре от –200 до +60 °С [11].

Установлены оптимальные условия отбора проб воздуха рабочей зоны. Воздух с объемным расходом 20 дм^3/мин аспирируют через фильтр АФА-ВП-10, помещенный в фильтродержатель, в течение 25 мин. Для измерения концентрации вещества на уровне 0,05 мг/м^3 необходимо отобрать 500 дм^3 воздуха. В одной точке должно быть отобрано две пробы. Фильтры с отобранной из воздуха пробой помещают в конверты из кальки. Срок хранения отобранных проб при температуре от +4 до +8 °С — не более 2 недель.

После отбора проб воздуха рабочей зоны для выполнения измерений массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны выполняют следующие операции.

Фильтр с помощью пинцета помещают в колбу с диаметром дна 5 см и вместимостью 50 см^3 таким образом, чтобы поверхность с образцом была ориентирована вниз, аккуратно добавляют 2,5 см^3 физиологического раствора. Колбу аккуратно встряхивают для смачивания обеих поверхностей фильтра, ставят на 20 мин на ротационный смеситель при 250 об/мин на 20 мин. Затем с помощью пинцета переворачивают фильтр в колбе и помещают в ультразвуковую баню (с ультразвуковой частотой 35 кГц) на 5 мин при температуре (20 ± 2) °С. Далее с помощью пинцета фильтр отжимают и извлекают из колбы. Экстракт используют для определения массовой концентрации белка фотометрическим методом Лоури в модификации Шактерле — Поллак.

Для проведения первой реакции, состоящей в восстановлении ионов Cu^{2+} до Cu^{+} в результате их взаимодействия с пептидными группами белка, используют реактив А. В мерную колбу объемом 100 см^3 вносят 10 г безводного карбоната натрия, 0,269 г калия-натрия виннокислого 4-водного и 0,078 г меди сернокислой 5-водной, добавляют дистиллированную воду до метки, закрывают пробкой и перемешивают до полного растворения вещества. Реакционную смесь, состоящую из образца (1 см^3) с реактивом А (2 см^3), выдерживают 10 мин при комнатной температуре. Для повышения чувствительности метода определения концентрации белка применяют реактив Б, который представляет собой смесь 1 н реактива Фолина — Чокальтеу с водой в соотношении 1 : 8. Реакционную смесь, состоящую из образца (1 см^3) с реактивом А (2 см^3) и реактивом Б (8 см^3), греют на водяной бане при 50 °С в течение 5 мин. После охлаждения пробы в течение 10 мин до комнатной температуры измеряют ее оптическое поглощение на фотоэлектроколориметре со спектральным диапазоном от 315 до 980 нм (далее — ФЭК) при длине волны 750 нм в кюветах с рабочим расстоянием 20 мм. Измерение ведут против контрольной пробы, которая вместо образца содержит физиологический раствор.

По градуировочному графику находят массовую концентрацию белка аэрозолей СППМ в пробе воздуха рабочей зоны.

Таким образом, способ измерения массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны основан на концентрировании белка аэрозолей СППМ из воздуха на фильтры АФА-ВП-10, экстракции его из фильтров физиологическим раствором и количественном его определении фотометрическим методом Лоури в модификации Шактерле — Поллак при длине волны 750 нм. Предел количественного определения массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны составляет 0,05 мг/дм^3.

На втором этапе исследований на основе вышеуказанного способа была разработана методика измерений, устанавливающая алгоритм измерений массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны промышленных предприятий переработки коровьего молока в диапазоне массовых концентраций от 0,05 до 0,25 мг/м^3 фотометрическим методом. По пяти сериям градуировочных растворов альбумина бычьего сывороточного (далее — БСА) путем измерения оптической плотности на ФЭК была установлена градуировочная характеристика зависимости оптической плотности от массовой концентрации градуировочных растворов БСА (10,0; 20,0; 30,0; 40,0 и 50,0 мкг/см^3). Нами была подтверждена линейность в пределах требуемого диапазона измерений.

Проверку стабильности градуировочного графика проводят перед началом каждой серии анализов путем измерения градуировочного раствора № 1 с массовой концентрацией 10,0 мкг/см^3. Норматив стабильности К равен 17 %.

Данные о показателях точности измерений были получены из внутрилабораторного эксперимента в условиях повторяемости и промежуточной прецизионности с изменяющимися факторами «персонал, выполняющий измерения» и «время». Выбросов в совокупности экспериментальных данных обнаружено не было. Полученные значения показателей точности методики измерений массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Рабочие характеристики, включая показатели точности, методики измерений

Определяемое вещество	Диапазон измерений массовой концентрации в образцах для исследования, мг/м^3	Предел повторяемости r, %	Предел промежуточной прецизионности $r_{I(TO)}$, %	Относительная расширенная неопределенность U, %, при k = 2, P = 95 %
Белок аэрозолей СППМ	От 0,05 до 0,25	13,8	38,6	37,0
Примечание — неопределенность измерений включает в себя неопределенность отбора проб; средняя степень извлечения белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны составляет 81,6 %.				

Выделив источники неопределенности при определении массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны с помощью разработанной методики, рассчитали относительную расширенную неопределенность методики измерений (таблица 2).

Таблица 2 — Бюджет неопределенности измерений массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны

Определяемое вещество	Источник неопределенности	Тип оценки	Относительная стандартная неопределенность, %	
Белок аэрозолей СППМ	Повторяемость результатов измерений массовой концентрации в пробе	А	u_{Frep}	5,0
	Пробоподготовка	В	$u_{п}$	0,006
	Смещение	А	*u(Rec) отн.*	15,6
	Построение и использование градуировочной характеристики	А	$u_{гх}$	8,6
	Суммарная стандартная неопределенность	–	$u_{с}$	18,5
	Относительная расширенная неопределенность (P = 95 %, k = 2)	–	U	37,0

Методика прошла метрологическую аттестацию в Белорусском государственном институте метрологии, имеет номер АМИ.МН 0051-2022 и свидетельство об аттестации методики (метода) измерений № 027/2022 от 25.04.2022.

Метрологическая аттестация методики измерения позволяет использовать ее аттестованными лабораториями центров гигиены и эпидемиологии и промышленными лабораториями молокоперерабатывающих предприятий для динамического контроля содержания в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные и/или казеиновые белки молока, на соответствие новым гигиеническим нормативам и при необходимости принятия мер по их соблюдению.

Контроль уровня загрязнения воздуха рабочей зоны аэрозолями СППМ по белку (2 класс опасности) на соответствие ПДК осуществляется согласно [12]:

• один раз в полугодие — при стабильной регистрации содержания пыли на уровне ПДК и ниже за два последних года;

• один раз в квартал — в случаях имеющихся превышений ПДК в предшествующем году, а также в первые два года проведения контроля пылевого фактора.

Установленные новые гигиенические нормативы пыли СППМ являются максимально разовыми, поэтому они контролируются в производствах путем однократного отбора воздуха рабочей зоны аспираторами. Точки отбора проб определяются вероятными источниками поступления пыли СППМ в воздух производственной среды: наиболее часто это технологическое оборудование сушки, транспортировки, дозирования, фасовки или расфасовки, упаковки или распаковки СППМ.

Основные меры обеспечения соблюдения ПДК аэрозолей СППМ общепринятые: герметизация техпроцессов и производственного оборудования, укрытие источников пылевыделения с организацией местной вытяжной вентиляции, уборка просыпей, оборудования и рабочих мест с использованием аспирационных устройств и др.

Заключение. Таким образом, нами разработана методика измерений АМИ.МН 0051-2022 «Система обеспечения единства измерений Республики Беларусь. Массовая концентрация белка аэрозолей сухих продуктов переработки коровьего молока в воздухе рабочей зоны. Методика измерений фотометрическим методом». Методика устанавливает алгоритм выполнения измерений массовой концентрации белка аэрозолей СППМ в воздухе рабочей зоны в диапазоне массовых концентраций от 0,05 до 0,25 мг/м^3 с пределом повторяемости 13,8 %, пределом промежуточной прецизионности 38,6 %, средней степенью извлечения 81,6 %, относительной расширенной неопределенностью 37 %.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Методика измерений АМИ.МН 0051-2022 разработана в рамках задания 03.01. «Обосновать критерии и лимитирующие показатели вредного действия на организм аэрозолей белоксодержащих продуктов переработки коровьего молока, разработать гигиенические нормативы и методику контроля их содержания в воздухе рабочей зоны» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20190342).

Литература

1. Критерии гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные белки коровьего молока / С. А. Баранов [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2022. — № 2 (28). — С. 27–34.

2. Обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих казеиновые белки коровьего молока / С. А. Баранов [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск, 2022. — Вып. 32. — С. 138–146.

3. ГОСТ 23327-98 Молоко и молочные продукты. Метод измерения массовой доли общего азота по Кьельдалю и определение массовой доли белка [Электронный ресурс] // Консорциум Кодекс. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. — Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/gost-23327-98. — Дата доступа: 25.11.2020.

4. ГОСТ Р 53951-2010 Продукты молочные, молочные составные и молокосодержащие. Определение массовой доли белка методом Кьельдаля [Электронный ресурс] // Консорциум Кодекс.

Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. — Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/1200082551. — Дата доступа: 25.11.2020.

5. ГОСТ 34454-2018 Продукция молочная. Определение массовой доли белка методом Кьельдаля [Электронный ресурс] // Консорциум Кодекс. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. — Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/1200160723– Дата доступа: 25.11.2020.

6. ГОСТ 25179-90 Молоко. Методы определения белка [Электронный ресурс] // Консорциум Кодекс. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. — Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/gost-25179–90. — Дата доступа: 25.11.2020.

7. ГОСТ 25179-2014 Молоко и молочные продукты. Методы определения массовой доли белка [Электронный ресурс] // Консорциум Кодекс. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. — Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/1200113442. — Дата доступа: 25.11.2020.

8. *Lowry, O. H.* Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193, № 1. — P.265–75.

9. *Kazlou, A. Y.* Определение концентрации белка методом Lowry в модификации Петерсона [Электронный ресурс] / A. Y. Kazlou. — Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/336832261_Opredelenie_koncentracii_belka_metodom_Lowry_v_modifikacii_Petersona_Determination_of_protein_concentration_by_the_Lowry_method_in_the_Peterson_modification. — Дата доступа: 25.11.2020.

10. Руководство по контролю вредных веществ в воздухе рабочей зоны: справ. изд. / С. И. Муравьева [и др.]. — М. : Химия, 1991. — 368 с.

11. Фильтры аналитические аэрозольные АФА [Электронный ресурс] // Ники-МЛТ. Санкт-Петербург. Лабораторное оборудование, приборы экологического контроля. — Режим доступа: http://niki-mlt.ru/shop/aspirators/rashod/filtry-afa.html. — Дата доступа: 27.11.2020.

12. Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановлением Совета Министров Респ. Беларусь № 66 от 01.02.2020. — Гл. 2–3, 6–7 / разраб.: В. А. Филонюк [и др.]. — Режим доступа: https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22000066&p1=1. — Дата доступа: 22.03.2021.

Baranov S. A., Kuzovkova A. A., Maskalevich N. V., Shevlyakov V. V.

MEASUREMENT TECHNIQUE FOR THE AIR POLLUTION LEVELS MONITORING OF THE WORK AREA AIR BY DRY PRODUCTS AEROSOLS CONTAINING MILK PROTEINS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

The substantiation of new maximum concentration limits of aerosols of dry milk processing products (hereinafter — DMPP) at the level of 0.1 mg/m^3 for protein in the working area air determined the need to develop a certified measurement technique for their determination. The technique is based on concentrating SPPM aerosols from the working area air onto AFA-VP filters, extracting the protein with 0.9 % physiological solution, and measuring its mass concentration in the extract using the Lowry photometric method modified by Schacterle — Pollack at a wavelength of 750 nm. The values of the limits of repeatability (13.8 %), intermediate precision (38.6 %), relative expanded uncertainty (37 %) of measurements of the mass concentration of DMPP aerosols protein in the working area air were established. The measurement technique is certified at the Belarusian State Institute of Metrology (AMI.MN 0051-2022, certification certificate No. 027/2022 dated 04/25/2022).

Keywords: working area air, aerosols of dry milk processing products, protein, Lowry photometric method modified by Schacterle-Pollack, measurement technique.

References.

1. Baranov S. A., Shevlyakov V. V., Sychyk S. I. et al. Criteria for hygienic standarding in the air of the working area of aerosols of dry products containing whey proteins of cow's milk. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti [Medical and Biological Problems of Life Activity]*. 2022; 2: 27–34. (in Russian)

2. Baranov S. A., Shevlyakov V. V., Sychyk S. I. et al. Substantiation of the maximum concentration limit of aerosols of dry products containing cow's milk casein proteins in the air of the working area. In:

Sychik S. I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 32. Minsk; 2022: 138–46. (in Russian)

3. GOST 23327-98 Milk and dairy products. Method for measuring the total nitrogen mass fraction by the Kjeldahl and determining the protein mass fraction. Available at: http://docs.cntd.ru/document/gost-23327-98 (accessed 29 October 2023). (in Russian)

4. GOST R 53951-2010 Dairy products, milk components and milk-containing products. Determination of the protein mass fraction by the Kjeldahl method. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200082551 (accessed 29 October 2023). (in Russian)

5. GOST 34454-2018 Dairy products. Determination of the protein mass fraction by the Kjeldahl method. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200160723 (accessed 29 October 2023). (in Russian)

6. GOST 25179-90 Milk. Protein determination methods. Available at: http://docs.cntd.ru/document/gost-25179–90 (accessed 29 October 2023). (in Russian)

7. GOST 25179-2014 Milk and dairy products. Methods for determining the mass fraction of protein. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200113442 (accessed 29 October 2023). (in Russian)

8. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry.* 1951; 193(1): 265–75.

9. Kazlou A. Y. Determination of protein concentration by the Lowry method in the Peterson modification. Available at: https://www.researchgate.net/publication/336832261_Opredelenie_koncentracii_belka_metodom_Lowry_v_modifikacii_Petersona_Determination_of_protein_concentration_by_the_Lowry_method_in_the_Peterson_modification (accessed 29 October 2023). (in Russian)

10. Muravyova S. I., Bukovsky M. I., Prokhorova E. K. et al. *Rukovodstvo po kontrolyu vrednyh veshchestv v vozduhe rabochej zony (Guidelines for the control of harmful substances in the air of the working area)*: reference book. M., 1991. 368 p. (in Russian)

11. Analytical aerosol filters AFA. Available at: http://niki-mlt.ru/shop/aspirators/rashod/filtry-afa.html (accessed 29 October 2023). (in Russian)

12. Filonyuk V. A. et al. Specific sanitary and epidemiological requirements for working conditions of workers: approved and enacted decree Council of Ministers Republic of Belarus dated February 1, 2020 No. 66. Ch. 2–3, 6–7. Available at: https://pravo.by/document/?guid= 12551&p0=C22000066&p1=1 (accessed 29 October 2023). (in Russian)

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

Получена 10.11.2023

УДК [613.953:614.3-036]+66.09

Кузовкова А. А., Турко М. С., Крымская Т. П.

УРОВНИ МИГРАЦИИ РЯДА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ДОБАВОК ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В МОДЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ, ИМИТИРУЮЩИЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ И СЛЮНУ ЧЕЛОВЕКА

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

Аннотация. Проведены скрининговые исследования уровней миграции вспомогательных добавок антиоксидантов Irganox 1076, Irganox 1010, Irganox 1330, Irgafos 168, растворителя/катализатора ацетофенона, ускорителей вулканизации быстрого типа сульфенамида Ц и вулкацита-П-экстра Н из 34 полимерных товаров, находящихся на рынке Республики Беларусь и предназначенных для детей раннего возраста, в модельные среды, имитирующие пищевые продукты и слюну человека. Показано отсутствие миграции данных антиоксидантов, растворителя/катализатора и ускорителей вулканизации быстрого типа из большинства исследованных товаров. В 12 товарах, изготовленных из разнообразных полимеров (полипропилена, термоэластопласта, силикона, натурального каучукового латекса), зафиксирована миграция первичного антиоксиданта Irganox 1076 на уровнях от 0,0100 до 0,0286 мг/дм^3.

Ключевые слова: полимерные изделия для детей раннего возраста, вспомогательные добавки, уровни миграции, модельные среды.

Введение. При производстве полимеров используют технологические добавки, улучшающие и сохраняющие свойства материала на протяжении всего жизненного цикла. Улучшение свойств — это усовершенствование полимерной матрицы, чтобы, например, придать ей особую прочность и стойкость и в некоторых случаях заменить металлы и реактопласты или повысить эстетические свойства полимеров. Сохранение свойств полимера — это защита от негативных факторов, возникающих в течение всего жизненного цикла полимера и оказывающих влияние на его структуру. Например, у самого востребованного пластика при производстве товаров для детей — полипропилена (далее — ПП) — на этапе грануляции и далее переработки в готовые изделия может происходить термомеханическая деструкция под воздействием высокой температуры и напряжений сдвига во время экструзии или литья под давлением, в процессе хранения, транспортировки, эксплуатации — термоокислительная деструкция под воздействием УФ-излучения, кислорода, озона, загрязнений воздуха и т. д. Также для обеспечения глубокой переработки полимерного изделия с минимальными энергозатратами вносят специфические добавки [1].

Антиоксиданты вводят в полимеры для замедления их старения по средствам термоокислительной деструкции. Антиоксиданты подразделяют на 2 большие группы — первичные (защищающие готовые изделия в течение всего срока службы) и вторичные (защищают полимер в процессе переработки в изделия). Для стабилизации полиолефинов (полиэтилена высокой и низкой плотности, ПП, полибутилена, этиленпропиленового каучука, силикона и др.) чаще всего применяют первичные антиоксиданты в виде сложнозамещенных фенолов, такие как Irganox 1076, Irganox 1010 и Irganox 1330. Эффективность первичных антиоксидантов значительно повышается в присутствии вторичных антиоксидантов, таких как Irgafos 168, с которыми они образуют синергические смеси [2]. Ацетофенон используют в химической промышленности в качестве специального растворителя для пластмасс и смол, катализатора в полимеризации олефинов и фотосенсибилизатора в органическом синтезе [3]. Сульфенамид Ц и вулкацит-П-экстра Н применяют как ускорители вулканизации быстрого действия при производстве пластиковых полимеров и резин [4, 5].

Как правило, добавки применяются в оптимальном количестве по принципу «не больше, чем требует жизненный цикл». Избыточная доля добавок в составе полимерного материала может ухудшать его качество, приводя, например, к миграции на поверхность изделий [1].

Некоторые добавки представляют опасность для здоровья человека, особенно детей раннего возраста, и для окружающей среды, их применение регулируется нормативными актами. Например, уровни миграции антиоксиданта агидола-40 (Irganox 1330), растворителя/катализатора ацетофенона, ускорителей вулканизации вулкацита-П-экстра Н и сульфенамида Ц из товаров потребления в водные вытяжки в странах Евразийского экономического союза (далее — ЕАЭС) регламентируются рядом Технических регламентов: ТР ТС 007/2011 «О безопасности продукции, предназначенной для детей и подростков» (далее — ТР ТС 007/2011), ТР ТС 008/2011 «О безопасности игрушек» (далее — ТР ТС 008/2011). В соответствии с ТР ТС 007/2011 и ТР ТС 008/2011 значения минимально допустимых количеств миграции в водные вытяжки вышеперечисленных веществ из товаров, изготовленных из полимерных материалов и предназначенных для детей и подростков, составляют для вулкацита-П-экстра Н — 1,0 мг/дм^3, для сульфенамида Ц — 0,4 мг/дм^3, для агидола-40 (Irganox 1330) — 1,0 мг/дм^3, для ацетофенона — 0,1 мг/дм^3. При этом другие современные и широко применяемые в мировой химической промышленности вспомогательные добавки, такие как антиоксиданты Irganox 1076, Irganox 1010, Irgafos 168, остаются без внимания санитарно-гигиенической службы ЕАЭС, хотя их миграция в пищевые продукты нормируется в Европейском Союзе и США [6, 7].

Цель работы — провести скрининговые исследования уровней миграции вспомогательных добавок Irganox 1330, Irganox 1076, Irganox 1010, Irgafos 168, ацетофенона, вулкацита-П-экстра Н и сульфенамида Ц из полимерных товаров, представленных на рынке Республики Беларусь и предназначенных для детей раннего возраста, в модельные среды, имитирующие пищевые продукты и слюну человека.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись бутылочки для кормления (4 образца из ПП с сосками из силикона), соски для кормления (4 образца из силикона), соски-дозаторы (1 образец с соской из силикона и дозатором из ПП), кружки и поильники (4 образца из термоэластопласта (далее — ТЭП) и/или ПП с носиками или без из силикона), миски (1 образец на присоске с крышкой из ПП и ТЭП, соски-пустышки (6 образцов: среди них 3 образца с сосками из

натурального каучукового латекса (далее — НКЛ) и 3 образца из силикона; остальные детали из ПП или полиэтилена), ниблеры для фруктов и овощей (1 образец из ПП и силикона), прорезыватели для зубов (1 образец из ТЭП и 1 образец из этиленвинилацетата (далее — ЭВА)), ложки для кормления (4 образца из ПП, среди них 2 образца с наконечником из силикона), погремушки (3 образца из акрилонитрила/бутадиена/стирола (далее — АБС), среди них 1 образец с компонентами из резино-латексных композиций), игрушки-пищалки (1 образец из резины), игрушки-напальчники (1 образец из резины), зубные щетки (2 образца из силикона (щетки-напальчники), 1 образец с ручкой из ПП и щетинками из ТЭП), расчески (1 образец с ручкой из АБС и щетинками из нейлона), представленные на рынке Республики Беларусь.

Условия эксперимента по исследованию миграции вышеперечисленных вспомогательных добавок из полимерных товаров для детей раннего возраста в модельные среды были следующими: бутылочки для кормления, кружки, поильники заполняли полностью нагретой до 80 °С модельной средой, инкубировали в течение 1 сут при комнатной температуре; соски для кормления, соски-дозаторы и силиконовый носик поильника заливали нагретой до 38 °С модельной средой из расчета 1 $см^3$ среды на 1 $см^2$ площади изделия, инкубировали в течение 1 сут при 38 °С; миску, ложки, ниблер заливали нагретой до 80 °С модельной средой из расчета 1 $см^3$ среды на 2 $см^2$ площади изделия, инкубировали в течение 1 сут при комнатной температуре; соски-пустышки, прорезыватели для зубов, все игрушки, зубные щетки, расческу заливали нагретой до 37 °С модельной средой (дистиллированной водой) из расчета 10 $см^3$ среды на 1 г изделия, инкубировали в течение 3 ч при 37 °С.

В качестве модельных сред, имитирующих пищевые продукты, использовали дистиллированную воду, 1 % раствор уксусной кислоты, 2 % раствор лимонной кислоты, 0,3 % раствор молочной кислоты, 2 % раствор уксусной кислоты, содержащий 2 % раствор поваренной соли.

Для проведения исследований уровней миграции вышеперечисленных вспомогательных добавок из полимерных товаров для детей раннего возраста нами на основе жидкостно-жидкостной экстракции и обратно-фазовой высокоэффективной хроматографии разработаны две методики: 1) методика измерений АМИ.МН 0020-2021 «Массовые концентрации вулкацита, сульфенамида Ц, ацетофенона, агидола-40 в водных вытяжках из товаров потребления. Методика измерений методом высокоэффективной жидкостной хроматографии»; методика устанавливает алгоритм выполнения измерений массовых концентраций исследуемых веществ в водных вытяжках из товаров потребления для ацетофенона в диапазоне массовых концентраций от 0,05 до 0,20 мг/$дм^3$ с относительной расширенной неопределенностью 21 %, для сульфенамида Ц — от 0,2 до 0,8 мг $дм^3$ с относительной расширенной неопределенностью 10 %, для вулкацита-П-экстра Н — от 0,5 до 2,0 мг/$дм^3$ с относительной расширенной неопределенностью 11 %, для агидола-40 (Irganox 1330) — от 0,5 до 2,0 мг/$дм^3$ с относительной расширенной неопределенностью 15 %; 2) методика определения массовых концентраций Irganox 1076, Irganox 1010 и Irgafos 168 в водных модельных вытяжках из товаров потребления методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; методика устанавливает алгоритм выполнения измерений массовых концентраций исследуемых веществ в водных модельных вытяжках из товаров потребления в диапазоне массовых концентраций от 0,01 до 0,20 мг/$дм^3$ с относительной расширенной неопределенностью 29 % для Irganox 1010 и Irganox 1076 и 31 % для Irgafos 168.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время на мировом рынке в целом и на рынке Республики Беларусь в частности представлено широкое разнообразие товаров из полимерных материалов для детей раннего возраста. Когда данные товары вступают в контакт с пищей и/или со слюной ребенка, можно ожидать миграцию из полимерных материалов непрочносвязанных мономеров, вспомогательных добавок и продуктов их деградации в пищевой продукт и слюну. Проведенные нами скрининговые исследования миграции антиоксидантов Irganox 1076, Irganox 1010, Irganox 1330 и Irgafos 168, растворителя/катализатора ацетофенона, ускорителей вулканизации быстрого действия сульфенамида Ц и вулкацита-П-экстра Н из 34 товаров, представленных на рынке Республики Беларусь и предназначенных для детей раннего возраста, показали отсутствие миграции данных вспомогательных добавок в модельные среды, имитирующие пищевые продукты и слюну, на значимых уровнях (выше установленных нижних границ диапазонов определения), за исключением миграции Irgafos 168 из ряда исследованных товаров в дистиллированную воду (таблица 1).

Таблица 1 — Уровни миграции антиоксидантов Irganox 1010, Irganox 1330, Irganox 1076 и Irgafos 168 из ряда товаров для детей раннего возраста в модельные среды

№ п/п	Название товара	Состав	Уровни миграции токсичных веществ, мг/дм^3			
			Irganox 1010	Irganox 1330	Irganox 1076	Irgafos 168
1	Кружка, т.м. «HAPPY CARE», арт. 70700002, производитель – «Montex Swiss AG», Швейцария	ПП	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0158 ± 0,0046	менее 0,01
			1 % раствор уксусной кислоты			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
			2 % раствор лимонной кислоты			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
2	Поильник с ручками 180 мл, т. м. «Пома», арт. 1714, производитель — «Тайчжоу Хэппи энд Мэрри Бизнес Лтд», Китай	ПП	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	–	0,0100 ± 0,0029	менее 0,01
			1 % раствор уксусной кислоты			
			менее 0,01	–	менее 0,01	менее 0,01
3	Ложка с мягким силиконовым покрытием, т. м. «HAPPY CARE», арт. 70700097, производитель – «Montex Swiss AG», Швейцария	ПП + силикон	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0164 ± 0,0048	менее 0,01
			2 % раствор уксусной кислоты, содержащий 2 % раствор поваренной соли			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
4	Набор ложечек для кормления малышей с удлиненными ручками (зеленые), производитель — Edco Eindhoven BV, Нидерланды	ПП	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0110 ± 0,0032	менее 0,01
5	Набор ложечек для кормления малышей с удлиненными ручками (розовые), производитель — Edco Eindhoven BV, Нидерланды	ПП	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0112 ± 0,0032	менее 0,01
6	Бутылочка пластиковая 140 мл с силиконовой молочной соской с медленным потоком, т. м. «Пома», арт. 2810/31019, производитель — «Тайчжоу Хэппи энд Мэрри Бизнес Лтд», Китай	ПП (бутылочка)	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0171 ± 0,0050	менее 0,01
			2 % раствор лимонной кислоты			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
			0,3 % раствор молочной кислоты			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
		силикон (соска)	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0133 ± 0,0039	менее 0,01
7	Соска молочная силиконовая с медленным потоком для классических бутылочек, т. м. «Пома», арт. 111, производитель — «Тайчжоу Хэппи энд Мэрри Бизнес Лтд», Китай	силикон	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	–	0,0160 ± 0,0046	менее 0,01
8	Соска-пустышка ортодонтической формы «NUK® Happy Kids» для детей 0–6 месяцев, производитель — МАПА Гмбх, Германия	НКЛ	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0112 ± 0,0032	менее 0,01
9	Соска-пустышка ортодонтической формы «NUK® Happy Kids», для детей 6–18 месяцев	НКЛ	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0207 ± 0,0060	менее 0,01

Окончание таблицы 1

№ п/п	Название товара	Состав	Уровни миграции токсичных веществ, мг/дм³			
			Irganox 1010	Irganox 1330	Irganox 1076	Irgafos 168
10	Бутылочка для кормления из полипропилена с силиконовой соской, 120 мл, т.м. «UPPY», арт. 203180, производитель — «Montex Swiss AG», Швейцария	ПП (бутылочка)	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0124 ± 0,0036	менее 0,01
			2% раствор лимонной кислоты			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
			0,3% раствор молочной кислоты			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
		силикон (соска)	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
			менее 0,01	менее 0,5	менее 0,01	менее 0,01
11	Миска на присоске с крышкой и ложкой, т.м. «UPPY», арт. 207211, производитель — «Montex Swiss AG», Швейцария	ПП/ ТЭП	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0100 ± 0,0029	менее 0,01
			2% раствор уксусной кислоты, содержащий 2% раствор поваренной соли			
			менее 0,01	–	менее 0,01	менее 0,01
12	Прорезыватель для зубов «Грызунок „Паровозик“» (зеленый), производитель — ООО «Пластмассы», Россия	ТЭП	Дистиллированная вода			
			менее 0,01	менее 0,5	0,0286 ± 0,0083	менее 0,01

Как видно из таблицы 1, антиоксидант Irganox 1076 мигрировал в модельную среду (дистиллированную воду) из 2 исследуемых бутылочек для кормления из ПП на уровнях 0,0124 и 0,0171 мг/дм³, из одной кружки из ПП — на уровне 0,0158 мг/дм³, из одного поильника из ПП и миски из ПП/ТЭП — на уровне 0,0100 мг/дм³, из ложки из ПП с мягким силиконовым покрытием — на уровне 0,0164 мг/дм³, из 2 наборов ложечек из ПП — на уровне 0,0100–0,0112 мг/дм³, из двух сосок для кормления из силикона — на уровнях 0,0133 и 0,0160 мг/дм³, из двух сосок-пустышек из НКЛ — на уровнях 0,0112 и 0,0207 мг/дм³, из одного прорезывателя для зубов из ТЭП — на уровне 0,0286 мг дм³.

Заключение. Таким образом, проведенные скрининговые исследования уровней миграции вспомогательных добавок Irganox 1076, Irganox 1010, Irganox 1330, Irgafos 168, ацетофенона, сульфенамида Ц и вулкацита-П-экстра Н из полимерных товаров, находящихся на рынке Республики Беларусь и предназначенных для детей раннего возраста, в модельные среды, имитирующие пищевые продукты и слюну человека, показали отсутствие миграции данных антиоксидантов, растворителя/катализатора и ускорителей вулканизации быстрого типа из большинства исследованных товаров. Однако в 12 из 34 товаров, изготовленных из разнообразных полимеров (ПП, ТЭП, силикона, НКЛ), зафиксирована миграция первичного антиоксиданта Irganox 1076 на уровнях от 0,0100 до 0,0286 мг/дм³.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования выполнены в рамках задания 02.02. «Разработать методику выполнения измерений концентраций вулкацита, сульфенамида Ц, ацетофенона, агидола-40 в водных вытяжках из товаров потребления и провести скрининговые исследования уровней миграции современных антиоксидантов, ускорителей вулканизации, растворителей из товаров для новорожденных в модельные среды и пищевые продукты» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20190389).

Литература

1. Особенности использования добавок для управления свойствами полимеров [Электронный ресурс] // Plastinfo. — Режим доступа: https://plastinfo.ru/information/articles/789/. — Дата доступа: 05.10.2023.

2. Антиоксиданты в переработке пластмасс [Электронный ресурс] // Polymery.ru. Новые технологии переработки пластмасс. — Режим доступа: http://polymery.ru/letter.php?n_id=3773&cat_id=3. — Дата доступа: 15.10.2023.

3. Acetophenone [Electronic resource] // National Center for Biotechnology Information. Pubchem. — Mode of access: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7410. — Date of access: 15.10.2023.

4. N-Cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide [Electronic resource] // National Center for Biotechnology Information. Pubchem. — Mode of access: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide#section =3D-Conformer. — Date of access: 15.10.2023.

5. Ускоритель вулканизации быстрого действия VULKACIT P EXTRA N / ВУЛКАЦИТ Р ЭСТРА N [Электронный ресурс] // Е-досье. Электронный эколог. — Режим доступа: https://e-ecolog.ru/crc/RU.77.99.88.008.%D0%95.010329.12.13. — Дата доступа: 15.10.2023.

6. *Simoneau, C.* Identification and quantification of the migration of chemicals from plastic baby bottles used as substitutes for polycarbonate / C. Simoneau, L. Van den Eede, S. Valzacchi // Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo Risk Assess. — 2012. — Vol. 29, № 3. — P. 469–480.

7. *Neal-Kluever, A. P.* Safety assessment for octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionate (CAS Reg. No. 2082–79–3) from use in food contact applications / A. P. Neal-Kluever, A. B. Bailey, K. R. Hatwell // Food Chem. Toxicol. — 2015. — Vol. 86. — P. 176–190.

Kuzovkova A. A., Turko M. S., Krymskaya T. P.

MIGRATION LEVELS OF A NUMBER OF AUXILIARY ADDITIVES FROM POLYMER PRODUCTS FOR EARLY CHILDREN INTO MODEL MEDIA IMITATING FOOD AND HUMAN SALIVA

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Screening studies of the migration levels of auxiliary additives Irganox 1076, Irganox 1010, Irganox 1330, Irgafos 168 (antioxidants), acetophenone (solvent/catalyst), sulfenamide C and vulkacit-P-extra N (fast vulcanization accelerators) from 34 polymer products presented on the Belarus market and intended for early children in model media imitating food and human saliva were carried out. The absence of migration of these antioxidants, solvent/catalyst and rapid vulcanization accelerators from most of the tested products was shown. The migration of the primary antioxidant Irganox 1076 was recorded at levels from 0.0100 to 0.0286 mg/dm^3 in 12 products made from various polymers (polypropylene, thermoplastic elastomer, silicone, natural rubber latex).

Keywords: polymer products for early children, auxiliary additives migration, levels, model media.

References.

1. Features of the use of additives to control the properties of polymers. Available at: https://plastinfo.ru/information/articles/789/ (accessed 05 October 2023). (in Russian)

2. Antioxidants in plastic processing. Available at: http://polymery.ru/letter.php?n_id=3773&cat_id=3 (accessed 15 October 2023). (in Russian)

3. Acetophenone. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7410 (accessed 15 October 2023).

4. N-Cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Cyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide#section =3D-Conformer (accessed 15 October 2023).

5. Fast vulcanization accelerator VULKACIT P EXTRA N. Available at: https://e-ecolog.ru/crc/RU.77.99.88.008.%D0%95.010329.12.13 (accessed 15 October 2023). (in Russian)

6. Simoneau C., Van den Eede L., Valzacchi S. Identification and quantification of the migration of chemicals from plastic baby bottles used as substitutes for polycarbonate. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012; 29(3): 469–80.

7. Neal-Kluever A. P., Bailey A. B., Hatwell K. R. Safety assessment for octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-propionate (CAS Reg. No. 2082–79–3) from use in food contact applications. *Food Chem Toxicol.* 2015; 86: 176–90.

e-mail для переписки: *zav_lsi@rspch.by*

Поступила 18.10.2023

УДК 54.066:577.182.24

Михайлова Н. И.[1], Лукашов Р. И.[1], Дробышевская И. А.[2]

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССА ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ ВОДНОГО РАСТВОРА ЦЕФТРИАКСОНА

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
[2] Республиканское унитарное предприятие «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. В настоящем исследовании представлены результаты спектрофотометрического контроля химической деструкции водного раствора цефтриаксона. Согласно полученным данным, наиболее эффективным процессом деструкции водного раствора цефтриаксона является фотодеструкция в присутствии пероксида водорода. При хранении в защищенном от света месте 1 % водный раствор лекарственной формы цефтриаксона (исходный раствор) подвергается гидролизу с разрушением цефтриаксона на 70 % к 112-му дню хранения, что подтверждает нестабильность водных растворов цефтриаксона. Показано, что спектрофотометрический метод исследования может использоваться в качестве инструмента мониторинга процесса химической деструкции водного раствора цефтриаксона.

Ключевые слова: цефтриаксон, гидролиз, фотодеструкция, спектрофотометрия.

Введение. Динамичный рост фармацевтической отрасли ставит перед специалистами новую актуальную задачу — организация безопасного обращения и утилизации фармацевтических отходов. Согласно статистическим данным, от 5 до 8 % лекарственных препаратов остаются не использованными пациентами, а по некоторым данным эта цифра может достигать 50 %. Попадая в окружающую среду, лекарственные препараты могут оказывать негативное влияние на растительный и животный мир. Современные водоочистные системы зачастую не обеспечивают обезвреживание химической структуры вещества. Нерациональное применение антибактериальных лекарственных препаратов сопряжено с риском развития антибиотикорезистентности, который увеличивается при попадании препарата в окружающую среду [1]. Вышеизложенное делает актуальным исследование способов обезвреживания фармацевтических отходов данной группы.

Цефтриаксон ([6R-[6альфа,7бета(Z)]]-7-[[(2-Амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил]-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде динатриевой соли)) является полусинтетическим антибиотиком широкого спектра действия класса β-лактамных антибиотиков группы цефалоспоринов III поколения, оказывает антибактериальное и бактерицидное действие. В основе структуры лежит 7-аминоцефалоспорановая кислота, химические свойства вещества обуславливаются наличием в молекуле реакционноспособных групп: карбоксильная, аминогруппа, карбонильная группа.

Цефтриаксон применяется для терапии множества инфекционных заболеваний, в том числе при устойчивости возбудителя к другим группам антибиотиков. Противомикробное действие вещества обусловлено подавлением синтеза компонентов клеточной стенки бактерий (муреина). Кроме этого, цефтриаксон устойчив к действию большинства бета-лактамаз как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов.

Согласно литературным данным, цефтриаксон может кумулироваться в организме дафний, что сопряжено с риском сокращения их популяции и, как следствие, нарушением процесса самоочищения гидробиоценоза от взвешенных частиц и трофических структур [2, 3].

Согласно действующему законодательству Республики Беларусь [4], основным способом обезвреживания лекарственных препаратов в настоящий момент является сжигание при температуре 900–1200 °С. Однако данный метод имеет ряд недостатков: необходимость поддержания высоких температур и приобретения специального мусоросжигательного оборудования, выбросы токсичных продуктов сгорания в атмосферу, обеспечение оборудования топливом для сжигания, высокая стоимость. Для антибактериальных лекарственных средств инструкцией о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [4] предлагается утилизация путем разбавления десятикратным избытком воды со сливом в канализацию лекарства. Это приводит к тому, что лекарства вместе со сточными во-

дами попадают в окружающую среду и могут накапливаться в естественных водоемах, после чего повторно попадать с питьевой водой к человеку. Кроме того, в настоящий момент отсутствует система полной очистки воды от присутствия в ней лекарственных средств. Перспективным методом обезвреживания лекарственных препаратов является проведение химического обезвреживания фармакологически активного вещества с образованием безопасных продуктов деструкции [5].

Цель работы — определить потенциальную эффективность ряда методов обезвреживания водных растворов цефтриаксона при контроле химической деструкции лекарственного препарата спектрофотометрическим методом.

Материалы и методы. В качестве исследуемого образца использовали цефтриаксон 1000 мг (в виде цефтриаксона натриевой соли), порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, производство ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Для проведения исследования готовили 1 % водный раствор лекарственной формы (далее — испытуемый раствор), в качестве растворителя использовалась вода очищенная. Процесс химической деструкции осуществляли следующими способами:

- гидролиз без добавления реактивов вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного (в соотношении 1 : 1) вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного (в соотношении 1 : 1), нагревание на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении хлористоводородной кислоты разведенной (в соотношении 1 : 1) вне доступа прямых солнечных лучей;
- гидролиз при добавлении хлористоводородной кислоты разведенной (в соотношении 1 : 1), нагревание на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин в темноте;
- фотодеструкция водного раствора цефтриаксона (естественное освещение);
- фотодеструкция водного раствора цефтриаксона (естественное освещение) в присутствии пероксида водорода в концентрации 30 % (в соотношении 1 : 1).

1 % водный раствор лекарственной формы цефтриаксона (исходный раствор) имеет максимум поглощения на длине волны 238 нм, что было установлено путем регистрации спектра поглощения данного раствора в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм на спектрофотометре Solar серии PB2201.

Контроль протекания процесса химической деструкции цефтриаксона проводили путем регистрации с помощью спектрофотометра Solar серии PB2201 значений оптической плотности на длине волны 238 нм испытуемых растворов цефтриаксона, подвергнутых химической деструкции различными способами. Испытуемые растворы разводили водой в соотношении 1 : 200, после чего 1 $см^3$ полученного раствора смешивали с 3 $см^3$ воды. Наблюдение осуществляли в течение 112 дней. Испытуемые растворы хранили в помещении при комнатной температуре вдали от прямых солнечных лучей. Исходный раствор хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте. В качестве компенсационного раствора использовался растворитель — вода очищенная.

В ходе спектрофотометрического контроля протекания процесса химической деструкции фиксировали значение оптической плотности исходного раствора и значения оптической плотности в контрольных точках: 7, 28, 80 и 112 дней.

Для интерпретации полученных результатов рассчитывали процент уменьшения оптической плотности раствора при данной длине волны по формуле (1):

$$\%\text{изм.} = \frac{A_{\text{исх}} - A_{7,\ 28,\ 80,\ 112\ \text{дней}}}{A_{\text{исх}}} \times 100\,\%, \qquad (1)$$

где $A_{\text{исх}}$ — оптическая плотность исходного раствора при длине волны 238 нм;

$A_{7,\ 28,\ 80,\ 112\ \text{дней}}$ — оптическая плотность испытуемых растворов на 7, 28, 80 и 112-й дни соответственно.

Результаты и их обсуждение. Результаты химической деструкции цефтриаксона различными способами представлены в таблице 1.

В представленной таблице 1 видно, что к 7-му дню исследования оптическая плотность испытуемых растворов цефтриаксона в процессе гидролиза наиболее интенсивно уменьшилась в образце, который подвергался гидролизу при добавлении натрия гидроксида разведенного при

Таблица 1 — Процент уменьшения оптической плотности 1 % раствора цефтриаксона в ходе протекания процессов химической деструкции различными способами

Способ химической деструкции	Контрольные точки исследования			
	7 дней	28 дней	80 дней	112 дней
	уменьшение оптической плотности на, %			
Гидролиз без добавления реактивов, хранение в защищенном от света месте	46,6	63,0	30,7	70,0
Гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного вне доступа прямых солнечных лучей	80,8	76,9	80,8	74,6
Гидролиз при добавлении натрия гидроксида разведенного, нагревание на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин, вне доступа прямых солнечных лучей	86,2	75,1	69,9	77,8
Кислота хлористоводородная разведенная, без нагревания вне доступа прямых солнечных лучей	78,0	87,7	78,6	81,4
Кислота хлористоводородная разведенная, нагревание при 75 °С в течение 60 мин вне доступа прямых солнечных лучей	81,5	80,6	68,6	83,4
Фотодеструкция (естественное освещение) в присутствии пероксида водорода	93,8	97,5	91,6	98,1
Фотодеструкция (естественное освещение) без добавления реактивов	72,3	84,5	99,5	92,7

нагревании на водяной бане при температуре 75 °С в течение 60 мин (на 86,2 %). Однако далее к 112-му дню значение оптической плотности раствора при длине волны 238 нм начало увеличиваться, а процент уменьшения оптической плотности — соответственно снижаться, что может свидетельствовать об образовании продуктов деструкции, которые, как и цефтриаксон, имеют максимум поглощения при длине волны 238 нм.

К 112-му дню оптическая плотность раствора цефтриаксона наиболее сильно уменьшилась в образце, который подвергался гидролизу в присутствии кислоты хлористоводородной разведенной при нагревании при температуре 75 °С в течение 60 мин.

Согласно результатам, представленным в таблице 1, наиболее эффективным был процесс фотодеструкции (естественное освещение) цефтриаксона в присутствии пероксида водорода: через 7 дней после начала реакции оптическая плотность раствора при длине волны 238 нм уменьшилась на 93,8 %, а к 112-му дню — на 98,1 %.

В процессе фотодеструкции (естественное освещение) без добавления реактивов к 7-му дню оптическая плотность раствора уменьшилась на 72,3 %, к 28-му дню — на 84,5 %. К 80-му дню в растворе образовался осадок, который отделяли методом центрифугирования и определяли оптическую плотность надосадочной жидкости, где оптическая плотность раствора к 112-му дню была на 92,7 % меньше исходного значения.

В исходном растворе при хранении в защищенном от света месте спектрофотометрический контроль также позволил выявить изменение оптической плотности раствора. Окраска исходного раствора с бесцветной изменилась на оранжево-желтую. К 112-му дню во флаконе с раствором образовался мелкодисперсный осадок, который отделяли центрифугированием, оптическая плотность надосадочной жидкости уменьшилась на 70 % в сравнении с исходным раствором.

Заключение. Таким образом, наиболее эффективным был процесс фотодеструкции цефтриаксона в присутствии пероксида водорода: при естественном освещении через 7 дней после начала реакции оптическая плотность раствора при длине волны 238 нм уменьшилась на 93,8 %, а к 112-му дню — на 98,1 %.

Надо отметить, что 1 % водный раствор лекарственной формы цефтриаксона (исходный раствор) при хранении в защищенном от света месте подвергается гидролизу с разрушением цефтриаксона на 70 % к 112-му дню хранения, что подтверждает нестабильность водных растворов цефтриаксона.

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что спектрофотометрический метод исследования может использоваться в качестве инструмента мониторинга процесса химической

деструкции водного раствора цефтриаксона. Благодаря простоте использования он является доступной альтернативой высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии. Однако для идентификации образовавшихся продуктов деструкции цефтриаксона требуется использование более сложных методов аналитической химии.

Литература

1. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC-MS/MS method / X. Yu [et al.] // Sci. Total Environ. — 2016. — Vol. 569–570. — P. 23–30.

2. *Кутузова, В. П.* Фотохимическое окисление антибиотиков цефалоспоринового ряда в водных растворах / В. П. Кутузова // Химия и химическая технология в XXI веке : материалы XXIV Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых им. выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвящ. 85-летию со дня рождения профессора А. В. Кравцова, Томск, 15–16 мая 2023 г. / Том. политехн. ун-т: в 2 т. — Томск: Изд-во Том. политехн. ун-та, 2023. — Т. 2. — С. 229–230.

3. *Шаярова, М. В.* Сравнительная оценка токсичности цефазолина и цефтриаксона при биохимической очистке сточных вод / М. В. Шаярова, З. Е. Мащенко, Я. М. Русских // Фундаментальные и прикладные исследования в науке и образовании : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф., Казань, 10 сент. 2021 г. — Уфа : Аэтерна, 2021. — С. 160–165.

4. Об утверждении инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 22 нояб. 2002 г., № 81. — Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/2003–16(067–092).pdf. — Дата доступа: 23.09.2023.

5. *Авсейко, М. В.* Химический способ утилизации фармацевтических отходов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / М. В. Авсейко, Н. Д. Яранцева // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 99–110.

Mikhailova N. I.[1], Lukashov R. I.[1], Drobyshevskaya I. A.[2]

SPECTROPHOTOMETRIC CONTROL OF THE PROCESS OF CHEMICAL DESTRUCTION OF AN AQUEOUS SOLUTION OF CEFTRIAXONE

[1]Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus
[2] Republican Unitary Enterprise «Belpharmacia», Minsk, Belarus

This study presents the results of spectrophotometric monitoring of the chemical destruction of an aqueous solution of ceftriaxone. According to the data obtained, the most effective process of destruction of an aqueous solution of ceftriaxone is photodestruction in the presence of hydrogen peroxide. When stored in a place protected from light, a 1 % aqueous solution of the dosage form of ceftriaxone (initial solution) undergoes hydrolysis with the destruction of ceftriaxone by 70 % by the 112th day of storage, which confirms the instability of aqueous solutions of ceftriaxone. It has been shown that the spectrophotometric research method can be used as a tool for monitoring the process of chemical destruction of an aqueous solution of ceftriaxone.

Keywords: ceftriaxone, hydrolysis, photodestruction, spectrophotometry.

References.

1. Yu X., Tang X., Zuo J. et al. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC-MS/MS method. *Sci. Total Environ*. 2016; 569–570: 23–30. (in Russian)

2. Kutuzova V. P. Photochemical oxidation of cephalosporin antibiotics in aqueous solutions. In: *Chemistry and Chemical Technology in the XXI Century:* Collection of the XXIV International Conference. 2023, May 15–16; Tomsk. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo politekhn. Universiteta, 2023; v. 2: 229–30. (in Russian)

3. Shayarova M. V., Mashchenko Z. E., Russkikh Ya. M. Comparative assessment of the toxicity of cefazolin and ceftriaxone during biochemical wastewater treatment. In: *Fundamental and applied research in science and education:* Collection of articles International scientific and practical conference, 2021, Sept. 10; Kazan. 2021. Ufa: Aeterna; 2021: 160–5. (in Russian)

4. On approval of instructions on the rules and methods of waste disposal of medicines, medical devices and medical equipment: the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 81;

November 22, 2002. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/2003–16(067–092).pdf (accessed 23 September 2023). (in Russian)

5. Avseiko M. V., Yarantseva N. D. Chemical method for recycling pharmaceutical waste from the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Vestnik of Vitebsk state medical university]*. 2014; 20(1): 99–110. (in Russian)

e-mail для переписки: *n_mihaylova91@mail.ru*

Поступила 18.10.2023

УДК 614.35;502.3;613.634

Фенько Л. А., Самосюк О. А., Леончикова Е. Г., Вершинина Г. А.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

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

Аннотация. С применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее — ВЭЖХ) с УФ-детектированием разработана селективная методика измерений массовой концентрации фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны. Методика включает отбор проб воздуха рабочей зоны на фильтр, экстракцию фенилэфрина гидрохлорида водой, анализ экстракта ВЭЖХ с детектированием при 216 нм. Диапазон определяемых концентраций фенилэфрина гидрохлорида — 0,20–6,00 мг/м^3.

Ключевые слова: методика измерений; воздух рабочей зоны; фармацевтическая субстанция; фенилэфрина гидрохлорид.

Введение. Фенилэфрина гидрохлорид — (R)-3-гидрокси-альфа-[(метиламино)метил] бензолметанол (в виде гидрохлорида) — адреномиметик, синтетический аналог гормонов надпочечников, осуществляет селективное стимулирующее действие преимущественно на постсинаптические α-адренорецепторы.

Применяют фенилэфрин для повышения артериального давления при коллапсе и гипотензии, связанных с понижением сосудистого тонуса (но не при первичной сердечной слабости), при подготовке к операциям и во время операций, при интоксикациях, инфекционных заболеваниях, гипотонической болезни; для сужения сосудов и уменьшения воспалительных явлений при вазомоторном и сенном насморке, конъюнктивитах; как заменитель адреналина в растворах анестетиков; для расширения зрачка.

Вместе с тем известны и его негативные эффекты на организм человека при превышении допустимого содержания в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе. До недавнего времени в Республике Беларусь отсутствовала методика измерений концентрации фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны, что и явилось основанием для ее разработки.

В литературе описаны различные методы определения фенилэфрина гидрохлорида в фармацевтических препаратах: спектрофотометрический, электрофоретический, флуориметрический, титриметрический, метод проточно-инжекционного анализа [1–6].

Титриметрический метод основан на потенциометрическом титровании раствора фенилэфрина гидрохлорида в 96 % этиловом спирте этанольным раствором NaOH [1].

На способности фенолов легко вступать в реакцию окисления основана реакция с 4-аминоантипирином в присутствии калия феррицианида [5] или солей меди [4]. Эта реакция используется не только для идентификации фенолов, имеющих свободное *пара*-положение, но и может быть использована для количественного определения этих веществ [2, 5]. Спектрофотометрический метод определения фенилэфрина гидрохлорида с использованием 4-аминоантипирина и меди (II) описан в [6]. Недостатками данного метода являются его многостадийность и, как следствие, трудоемкость и длительность.

Авторами [7] предложен способ одновременного количественного определения состава многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих парацетамол, аскорбиновую кислоту,

кодеина фосфат, фенилэфрина гидрохлорид, хлорфениламина малеат, методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с УФ-детектированием. Анализ проводится в одну стадию в режиме линейного градиентного элюирования, при этом состав подвижной фазы изменяется от фосфатного буферного раствора с pH 3,0 до смеси его с ацетонитрилом в объемном соотношении 1 : 1.

Таким образом, наиболее точным и селективным методом при определении фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны представляется метод ВЭЖХ.

Цель работы — разработать эффективную аналитическую методику определения массовой концентрации фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны в условиях производства многокомпонентных лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Все используемые реагенты характеризовались степенью чистоты «для ВЭЖХ»: ацетонитрил (HPLC PLUS Gradient grade), калия фосфат однозамещенный, ЧДА, ортофосфорная кислота, ХЧ, 85%-й раствор, фенилэфрина гидрохлорид с массовой долей основного вещества не менее 98,5 % [8]. Вода для хроматографии (вода для лабораторного анализа 1 степени чистоты по ГОСТ ISO 3696-2013) была получена системой фильтрации Simplicity (Merck Millipore).

Объектом исследований являлись модельные пробы: 1) для установления градуировочной характеристики — стандартные водные растворы фенилэфрина гидрохлорида с массовой концентрацией 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0 и 12,0 мкг/см^3; 2) для установления предела обнаружения — стандартные водные растворы фенилэфрина гидрохлорида с массовой концентрацией 0,13; 0,17; 0,20 мкг/см^3; 3) для установления предела обнаружения — стандартные водные растворы фенилэфрина гидрохлорида с массовой концентрацией 0,40; 0,50 и 0,60 мкг/см^3; 4) для изучения специфичности методики измерений — фильтры АФА-ХП-20, содержащие 0,24 мг фенилэфрина гидрохлорида, 7,92 мг парацетамола, 0,6 мг кофеина, 1,44 мг аскорбиновой кислоты, 0,12 мг хлорфенирамина малеата.

Для разработки методики измерений использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1100 с диодно-матричным детектором с диапазоном длин волн от 190 до 950 нм, управляемый программным обеспечением ChemStation Rev.B.04.03(54) (Agilent Technologies, США).

Расчет метрологических характеристик методики измерений проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Первым этапом в разработке методики измерений массовой концентрации фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны на основе обратно-фазовой ВЭЖХ стало установление оптимальных условий хроматографирования.

Разделение осуществляли на хроматографической колонке Zorbax SB C8 длиной 150 мм, внутренним диаметром 4,6 мм, заполненной сорбентом с размером частиц 5 мкм. Детектирование вели при длине волны 216 нм, скорость подвижной фазы — 1 см^3/мин; температура термостата колонки — 40 °С; объем вводимой пробы — 0,01 см^3. В качестве оценки величины аналитического сигнала использовали площадь пика.

Для приготовления подвижной фазы использовали фосфатный буферный раствор, содержащий 3,4 г/дм^3 калия фосфата однозамещенного, доведенный до pH 3,0 кислотой ортофосфорной концентрированной. Подвижная фаза А: смесь 50 см^3 ацетонитрила и 950 см^3 фосфатного буферного раствора. Подвижная фаза Б: смесь 500 см^3 ацетонитрила и 500 см^3 фосфатного буферного раствора. Подвижные фазы А и Б фильтровали через вакуумную систему фильтрации SUPELCO, используя нейлоновый мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, и дегазировали. Состав подвижной фазы в течение анализа изменяется по нижепредставленной программе (таблица 1).

Таблица 1 — Схема используемого ступенчатого градиентного элюирования фенилэфрина в присутствии сопутствующих веществ на хроматографической колонке Zorbax SB C8

Номер ступени	Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза Б, %
1	0,0	100	0
2	6,0	70	30
3	7,0	70	30
4	8,0	100	0
5	12,0	100	0

Следующим этапом в разработке методики измерений массовой концентрации фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны стало установление оптимального способа отбора проб воздуха рабочей зоны, содержащего микроколичества лекарственного средства фенилэфрина гидрохлорида. Отбор проб воздуха проводят на фильтры АФА-ХП-20 с помощью автоматического пробоотборника воздуха (модель М-822). Время отбора воздуха составляет 20 мин, объемный расход при отборе – 10 $дм^3$/мин.

Способ извлечения фенилэфрина гидрохлорида из фильтра основывается на хорошей растворимости вещества в воде. Для экстракции фенилэфрина гидрохлорида из фильтров использовали 20 $см^3$ воды, экстракт фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм и хроматографировали.

Для установления линейного диапазона детектирования и проведения количественного расчета содержания в анализируемых пробах выполняли построение градуировочного графика. Линейность методики определяли на 6 уровнях концентраций фенилэфрина гидрохлорида в воде (2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0 и 12,0 мкг/$см^3$). Количественное определение исследуемого вещества осуществляли методом абсолютной калибровки по площадям хроматографических пиков. Градуировочная характеристика аппроксимировалась функцией вида $y = 17{,}30x$. Коэффициент корреляции между площадью пика и концентрацией фенилэфрина гидрохлорида составил 0,9998, что свидетельствовало о линейности методики в выбранном диапазоне концентраций.

Пригодность хроматографической системы подтверждена для шести последовательных хроматограмм фенилэфрина гидрохлорида в концентрации 20 мкг/$см^3$. Коэффициент асимметрии пика близок к 1 (1,10–1,15), что свидетельствует о четкости определения границ пика. Относительное стандартное отклонение площадей пиков составляет 0,06 %.

Минимальную концентрацию фенилэфрина гидрохлорида в воздухе, которую можно определить разрабатываемой методикой, оценивали в модельном эксперименте.

Для определения предела количественного определения и предела обнаружения готовили растворы с массовой концентрацией фенилэфрина гидрохлорида 0,40, 0,50 и 0,60 мкг/$см^3$, и 0,13, 0,17 и 0,20 мкг/$см^3$ соответственно. На хроматограммах растворов определяли соотношение сигнал/шум для пика фенилэфрина гидрохлорида согласно [9]. Предел количественного определения устанавливали как минимальную массовую концентрацию, для которой величина отношения сигнал/шум составляет 10, для предела обнаружения величина соотношения сигнал/шум составляет 3 [9].

Предел количественного определения равен массовой концентрации 0,50 мкг/$см^3$ фенилэфрина гидрохлорида в анализируемом растворе, что соответствует значению массовой концентрации 0,05 мг/$м^3$ фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны при отборе 200 $дм^3$ воздуха и объеме используемого экстрагента 20 $см^3$.

Предел обнаружения равен массовой концентрации 0,17 мкг/$см^3$ фенилэфрина гидрохлорида в анализируемом растворе, что соответствует значению массовой концентрации 0,017 мг/$м^3$ фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны при отборе 200 $дм^3$ воздуха и объеме используемого экстрагента 20 $см^3$.

Одним из основных требований, предъявляемым к современным методикам, является их высокая специфичность. Данное требование особенно важно в случае анализа многокомпонентных лекарственных препаратов.

В лекарственных препаратах, выпускаемых фармацевтическими предприятиями Республики Беларусь, — Ангриколд (ОАО «Экзон»), Гростудин (РУП «Белмедпрепараты»), Триалгин (СП ООО «Фармлэнд»), Ангримакс Нео (УП «Минскинтеркапс»), Ринзип (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»), Афлумед (ИПУП «Мединтерпласт») — содержание парацетамола превышает количество фенилэфрина гидрохлорида в 33 раза, аскорбиновой кислоты — в 6 раз, кофеина — в 2,5 раза.

Для проверки избирательности методики в присутствии сопутствующих веществ — активных компонентов и вспомогательных веществ (плацебо) — использовали модельные пробы.

Избирательность методики подтверждали оценкой результатов испытаний моделируемых образцов с известной массовой концентрацией фенилэфрина гидрохлорида и сопутствующих веществ — активных компонентов и вспомогательных веществ (плацебо). На хроматограмме фенилэфрина гидрохлорида с добавками плацебо должно быть полное разделение пиков (до базовой

линии) между пиками фенилэфрина и ближайшими пиками других веществ. Неудовлетворительное разделение пиков определяемых веществ отрицательно влияет и на точность их количественного определения.

Анализ хроматограмм раствора плацебо с вышеуказанными активными компонентами показал отсутствие мешающих пиков. На хроматограммах плацебо и других активных компонентов не детектируется никаких пиков со временем удерживания, соответствующим времени удерживания пика фенилэфрина гидрохлорида. На хроматограмме холостой пробы (водный экстракт из фильтра АФА-ХП-20) также не обнаружены пики на времени удерживания фенилэфрина гидрохлорида (рисунок 1).

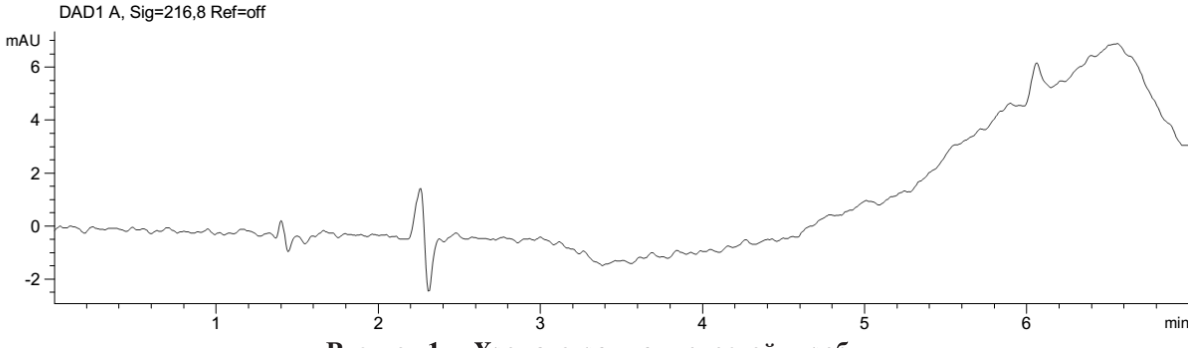


Рисунок 1 — Хроматограмма «холостой» пробы

На хроматограмме раствора фенилэфрина гидрохлорида с добавками сопутствующих веществ определяли разрешение между пиком фенилэфрина гидрохлорида и ближайшими пиками согласно [8]. Заявленным критерием приемлемости принимали разрешение между пиками не менее 1,5.

Хроматограмма экстракта из фильтра, содержащего фенилэфрина гидрохлорид с добавками сопутствующих веществ в максимальных количествах, представлена на рисунке 2. На фильтры наносили 0,24 мг фенилэфрина гидрохлорида, 7,92 мг парацетамола, 0,6 мг кофеина, 1,44 мг аскорбиновой кислоты, 0,12 мг хлорфенирамина малеата, экстрагировали 20 см^3 воды, экстракт фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм и хроматографировали. Концентрация в экстракте составляет 12 мкг/см^3 фенилэфрина гидрохлорида, 396 мкг/см^3 парацетамола, 30 мкг/см^3 кофеина, 72 мкг/см^3 аскорбиновой кислоты, 6 мкг/см^3 хлорфенирамина малеата. На хроматограмме пики плацебо, других активных компонентов и пики фенилэфрина гидрохлорида хорошо разделены между собой. Разрешения между пиком фенилэфрина гидрохлорида и ближайшими пиками плацебо и малеата равны 13,77 и 3,03 соответственно. Методика позволяет достичь полного разделения пиков.

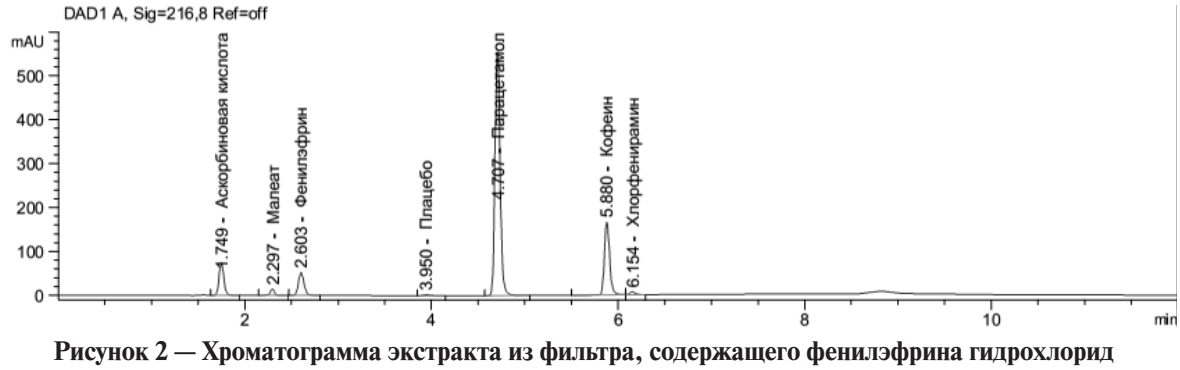


Рисунок 2 — Хроматограмма экстракта из фильтра, содержащего фенилэфрина гидрохлорид с добавками сопутствующих веществ

Полученные результаты свидетельствуют, что присутствие в пробе других компонентов не мешает определению фенилэфрина гидрохлорида разработанной методикой. Метод специфичен в условиях приготовления многокомпонентных лекарственных препаратов на основе фенилэфрина гидрохлорида.

Были установлены метрологические характеристики методики измерений: повторяемость, внутрилабораторная воспроизводимость, правильность, и расширенная неопределенность измерений при доверительной вероятности P = 95 %, коэффициенте охвата k = 2 (таблица 2).

Таблица 2 — Метрологические характеристики методики

Диапазон измерений массовой концентрации фенилэфрина гидрохлорида, мг/м^3	Предел повторяемости r, %	Предел промежуточной прецизионности, $r_{I(TO)}$, %	Максимальная расширенная неопределенность при k = 2 и p = 0,95, U, %
От 0,20 до 1,20 вкл.	17	18	13
От 1,20 до 6,00 вкл.	14	15	15

Заключение. Таким образом, разработана методика измерений массовой концентрации фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при 216 нм в диапазоне 0,20–6,00 мг/м^3 с предварительным отбором проб воздуха рабочей зоны на фильтр АФА-ХП-20 и экстракцией фенилэфрина гидрохлорида водой. Методика является селективной, чувствительной и воспроизводимой. Максимальная расширенная неопределенность методики составляет 15 %. Методика прошла метрологическую аттестацию и утверждена в установленном порядке (АМИ.МН 0112-2023 «Система обеспечения единства измерений Республики Беларусь. Массовая концентрация фенилэфрина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны. Методика измерений методом высокоэффективной жидкостной хроматографии»). Область применения методики — мониторинг качества воздуха рабочей зоны фармацевтических предприятий, выпускающих лекарственные препараты на основе фенилэфрина гидрохлорида.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования выполнены в рамках НИР «Научно обосновать предельно допустимые концентрации, классы опасности и разработать методики выполнения измерений фармацевтической субстанции фенилэфрина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе» (мероприятие 108[15]ГП) государственной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли» 2021–2025 годы. Подпрограмма 2 «Нормативная правовая база» (Рег. № НИОКТР 20210041).

Литература

1. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. — Strasbourg, 2013. — 3665 p.

2. *Al-Sabha, T. N.* Spectrophotometric Assay of Phenylephrine Hydrochloride Using 4-Aminoantipyrine and Copper (II) / T. N. Al-Sabha // Pak. J. Anal. Environ. Chem. — 2010. — Vol. 11, № 1. — P. 1–7.

3. *Beyene, N. W.* Sequential injection spectrophotometric determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical preparations / N. W. Beyene, J. F. Van Staden // Talanta. — 2004. — Vol. 63, № 3. — P. 599–604.

4. *El-Mossalamy, E. H.* Charge-transfer complexes of phenylephrine with nitrobenzene derivatives / E. H. El-Mossalamy // Spectrochimica Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. — 2004. — Vol. 60, № 5. — P. 1161–1167.

5. *Коренман, И. М.* Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Химия, 1975. — 360 с.

6. *Al-Sabha, T. N.* Spectrophotometric Assay of Phenylephrine Hydrochloride Using 4-Aminoantipyrine and Copper (II) / T. N. Al-Sabha // Jordan J. Pharm. Sci. — 2011. — Vol. 4, № 1. — P. 9–19.

7. Способ количественного определения состава многокомпонентных лекарственных препаратов жаропонижающего, аналгезирующего, противопростудного действия : пат. RU 2267115 / Г. Б. Голубицкий, Е. В. Будко, Е. Ф. Прохода, М. В. Покровский, Е. В. Захарова. — Опубл. 27.12.2005.

8. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработана на основе Европейской фармакопеи (ГФ РБ II) : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. унитар. предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». — 2-е изд. — Молодечно : Типография «Победа», 2016. — Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья : введ. в действие с 1 июля 2016 года приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 года № 270. — 2016. — 1368 с.

9. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработана на основе Европейской фармакопеи (ГФ РБ II) : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. унитар. предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». — 2-е изд. — Молодечно : Типография «Победа», 2012–2016. — Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственного средства : введ. в действие с 1 янв. 2013 года приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 года № 453. — 2012. — 1217 с.

Fen'ko L. A., Samosyuk O. A., Leonchykava E. G., Viarshynina G. A.

MEASUREMENT TECHNIQUE OF PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE MASS CONCENTRATION IN THE WORKING ZONE AIR OF PHARMACEUTICAL FACTORIES

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus

Using high-performance liquid chromatography (hereinafter — HPLC) with UV detection selective method for measuring the content of phenylephrine hydrochloride in the working zone air has been developed. The method includes the working zone air sampling for the filter, extraction of phenylephrine hydrochloride with water, and HPLC analysis of the extract with detection at 216 nm. The range of determined concentrations of phenylephrine hydrochloride is 0.20–6.00 mg/m^3.

Keywords: measurement technique; working air zone; pharmaceutical substance; phenylephrine hydrochloride.

References.

1. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. Strasbourg, 2013. 3665 p.

2. Al-Sabha T. N. Spectrophotometric Assay of Phenylephrine Hydrochloride Using 4-aminoantipyrine and Copper (II). *Pak. J. Anal. Environ. Chem*. 2010; 11(1): 1–7.

3. Beyene N.W., Van Staden J. F. Sequential injection spectrophotometric determination of phenylephrine hydrochloride in pharmaceutical preparations. *Talanta*. 2004; 63(3): 599–604.

4. El-Mossalamy E. H. Charge-transfer complexes of phenylephrine with nitrobenzene derivatives. *Spectrochimica Acta A Mol. Biomol. Spectrosc*. 2004; 60(5): 1161–7.

5. Korenman I. M. Photometric analysis. Methods for determining organic compounds. 2d ed. Moscow: Chemistry; 1975. 360 p. (in Russian)

6. Al-Sabha T. N. Spectrophotometric Assay of Phenylephrine Hydrochloride Using 4-Aminoantipyrine and Copper (II). *Jordan J. Pharm. Sci.* 2011; 4(1): 9–19.

7. Golubitsky G.B., Budko E. V., Prohoda E. F., Pokrovsky M. V., Zakharova E. V. A method for quantitative determination of the composition of multicomponent drugs with antipyretic, analgesic, and anti-cold effects. Patent RF, no. 2267115, 2005. (in Russian)

8. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: developed on the basis of the European Pharmacopoeia (GF RB II). V Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant raw materials: effective from 1 July 2016 by order of Ministry of Health of the Republic of Belarus 31 March 2016 No270. Molodechno: Printing House «Pobeda»; 2016. 1368 p. (in Russian).

9. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: developed on the basis of the European Pharmacopoeia (GF RB II). V. 1: General methods of quality control of a medicinal product: effective from 1 January 2013 by order of Ministry of Health of the Republic of Belarus 25 April 2012 No 453. Molodechno: Printing House «Pobeda»; 2012. 1217 p. (in Russian).

e-mail для переписки: *fenkoludmila@gmail.com*

Поступила 31.10.2023

Раздел 8

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 613/.614+579.63+57.083-039

Дудчик Н. В., Емельянова О. А.

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ АНТИМИКРОБНОГО ПОТЕНЦИАЛА НЕТКАНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИМЕР-НЕОРГАНИЧЕСКИМИ ПОКРЫТИЯМИ

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

Аннотация. Эффективная гигиеническая оценка нетканых полимерных материалов, модифицированных полимер-неорганическими покрытиями, основана на использовании инструментального метода количественного определения антимикробного потенциала этих материалов. Выполнены экспериментальные испытания количественного определения антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных полимер-неорганическими покрытиями, в условиях промежуточной прецизионности, рассчитаны операционные характеристики метода: стандартное отклонение повторяемости $\sigma I(O)$, предел повторяемости r и максимальная расширенная неопределенность U. Полученные метрологические параметры подтверждают релевантность инструментального метода, который обеспечивает объективную количественную оценку антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов.

Ключевые слова: антимикробный потенциал, модифицированные полимер-неорганическими покрытиями полимерные материалы, показатели точности, расширенная неопределенность.

Введение. Оценка технического уровня методов оценки показателей антимикробного потенциала полимерных материалов для производства средств индивидуальной защиты представляет самостоятельную аналитическую задачу, соответствующую требованиям надлежащей лабораторной практики. Однако эта важная научно-практическая задача в настоящее время не решена, и стандартизованный и метрологически оцененный инструментальный метод оценки антимикробных свойств материалов в настоящее время отсутствует. Поэтому количественное определение и оценка антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, нетканых полимерных материалов, модифицированных органическими и полимер-неорганическими покрытиями, являются принципиально важным фактором при решении ряда приоритетных гигиенических задач, в том числе для разработки и изучения барьерных свойств инновационных материалов для производства средств индивидуальной защиты [1]. В совокупности эти задачи являются необходимыми элементами методологии эффективной и релевантной гигиенической оценки риска здоровью и прогнозирования в условиях эпидемиологических ситуаций [2, 3].

Цель работы. Определение показателей технического уровня разработанного нами ранее количественного метода оценки антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных полимер-неорганическими покрытиями.

Материалы и методы. Объектами исследования были образцы полипропиленового нетканого материала «Акваспан» с поверхностной плотностью 100 г/см^2 отечественного производства, модифицированные методом импрегнирования Zn из раствора в вакууме *wet chemistry*. Образцы любезно предоставлены ГНУ «Институт химии новых материалов» Национальной академии наук Беларуси. Для проведения исследований использовали штамм *Staphylococcus aureus* ЦГ 21-2021, выделенный в ходе изучения микробных профилей средств индивидуальной защиты персонала лечебных стационаров организаций здравоохранения г. Минска в весенне-летний период 2021 г., а также музейный штамм *Staphylococcus aureus* АТСС 25923. При выполнении испытаний в лаборатории, согласно ГОСТ ISO 7218, были соблюдены следующие условия: температура воздуха при выполнении измерений (18–27) °С; атмосферное давление от 84 до 107 кПа (630–800 мм рт. ст.);

относительная влажность воздуха не более 80 % при температуре 25 °С; напряжение питающей сети (230 ± 10) В; частота переменного тока (50 ± 0,4) Гц.

При проведении процедуры валидации данной методики использовалось следующие средства измерений, вспомогательные устройства, материалы и реактивы: хладотермостат ХТ-3/40-2; термостат ТС-1/80; весы лабораторные электронные Scout pro; водяная регулируемая баня GFL 1012; pH-метр Hanna pH-211; чашки Петри стерильные пластмассовые, диаметр 90 мм; пробирки стерильные стеклянные, объем 20 мл; флаконы стерильные стеклянные, объем 250, 500 мл, пипетки стерильные пластмассовые, объем 1, 10 мл; петли бактериологические разовые пластиковые; мясо-пептонный агар с глюкозой; питательный агар «МК» с глюкозой; физиологический раствор.

Антимикробный потенциал АМР рассчитывали по формуле (1):

$$\text{AMP} = \frac{\text{Ts}_2 - \text{Ts}_1}{\text{Ts}_1} \times 100\%, \quad (1)$$

где Ts_1 — время наступления стационарной фазы в контроле, с внесением образца материала без импрегнирования цинком, час;

Ts_2 — время наступления стационарной фазы в опыте, с внесением образца материала с импрегнированием цинком, час.

Оценку проводили по следующей количественной критериальной шкале антимикробного потенциала: менее 25 % — слабый антимикробный потенциал; от 25 % до 50 % — умеренно выраженный антимикробный потенциал; от 50 до 75 % — выраженный антимикробный потенциал; более 75 % — сильный антимикробный потенциал в отношении тест-штамма [4].

В ходе валидации метода оценивали следующие характеристики:

• показатели прецизионности: стандартное отклонение воспроизводимости $\sigma I(O)$ (промежуточной прецизионности);

• максимальная расширенная неопределенность U.

Оценка показателя правильности не проводилась вследствие отсутствия эталонных материалов.

Проверку приемлемости двух результатов единичных измерений, полученных в условиях повторяемости, осуществляли, рассчитывая абсолютное расхождение между десятичными логарифмами результатов единичных измерений, значение которого сравнивали со значением предела повторяемости r.

Если для значения абсолютного расхождения между десятичными логарифмами двух результатов единичных измерений выполнялось условие:

$$\left|\lg X_1 - \lg X_2\right| < r, \quad (2)$$

то оба результата единичных измерений считали приемлемыми.

Проверку дисперсий на однородность, статистические разбросы и выбросы выполняли по критерию Кохрена.

Расчет стандартного отклонения повторяемости проводили по формуле (3):

$$S_r = \sqrt{\sum_{i=1}^{p} \frac{\left(y_{i1} - y_{i2}\right)^2}{2 \times p}}. \quad (3)$$

Значение предела повторяемости r рассчитывали по формуле (4):

$$r = 2{,}8 \times S_r. \quad (4)$$

В качестве средств аттестации использовались образцы нетканого полимерного материала, импрегнированного Zn из раствора в вакууме *wet chemistry*.

Для приготовления рабочей суспензии использовали суточные культуры микроорганизма *S. aureus* ЦГ 21-2021. Штамм отсеивали на мясо-пептонный агар с 0,1 % глюкозы и 0,2 % дрожжевого экстракта и инкубировали в термостате при (37 ± 1) °С в течение 18–24 часов. Затем делали смыв стерильным физиологическим раствором, используя стандарт мутности на 10 ед. Полученную суспензию микроорганизмов вносили по 0,3 мл в 100 мл фосфатного буферного раствора и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов для формирования устойчивой суспензии. Конечная концентрация микроорганизма в суспензии составляла 10^3 КОЕ/мл.

Результаты и их обсуждение. Ранее нами разработан инструментальный метод количественной оценки антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных полимер-неорганическими покрытиями, дано определение термина «антимикробный потенциал» и обоснованы критериальная шкала и формула расчета с учетом математической модели для количественной оценки антимикробного потенциала [4].

Дизайн эксперимента настоящей работы основан на концепции инструментальной количественной оценки антимикробного потенциала путем моделирования прямого контакта материала с антимикробным импрегнированием в условиях *in vitro* и последующей оптической детекцией на основании предложенного маркера Ts — времени достижения популяцией микроорганизмов стационарной фазы развития в условиях периодического культивирования [4]. Такие методические приемы были использованы нами ранее для оценки антимикробных эффектов биологически активных соединений [5–7].

Проведено 2 серии экспериментов для оценки антимикробного потенциала материалов. В каждой серии антимикробный потенциал изучали в условиях прямого контакта образцов материалов со стандартизованной суспензией тест-культуры в соответствии с [4]. За окончательный результат измерения принимали среднее арифметическое значение результатов трех параллельных измерений.

В условиях оценки разработанной стандартной методики и на основании критерия АМР был рассчитан антимикробный потенциал инновационных нетканых полимерных материалов, оценку которого проводили по предложенной критериальной шкале (1). Результаты серии измерений получены в условиях внутрилабораторной воспроизводимости, проведено p = 10 измерений (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты тестирования антимикробного потенциала образцов нетканого полимерного материала в отношении *S. aureus* АТСС 25923 и *S. aureus* ЦГ 21-2021*

S. aureus ЦГ 21-2021			*S. aureus* АТСС 25923		
X_{i1}	$X_{ср} \pm S_r$; предел повторяемости, r	АМР	X_{i2}	$X_{ср} \pm S_r$; предел повторяемости, r	АМР
33	32,6 ± 1,13; 3,16	Умеренно выраженный антимикробный потенциал	44	41,2 ± 1,04; 2,91	Умеренно выраженный антимикробный потенциал
32			42		
34			36		
34			40		
30			41		
30			40		
34			42		
34			43		
30			44		
35			40		

* представлены данные в виде среднего десяти измерений.
Примечания:
1) S_r — стандартное отклонение повторяемости;
2) r — предел повторяемости.

Оценку неопределенности измерения проводили по ISO 29201:2012. Расширенную неопределенность U с коэффициентом охвата 2 (приблизительно соответствующим доверительному интервалу 95 %) рассчитывали по формуле (5):

$$U = 2\,\sigma I(O), \quad (5)$$

где $\sigma I(O)$ — стандартное отклонение воспроизводимости (промежуточной прецизионности), log10 КОЕ/г.

Рассчитанные значения показателей прецизионности и максимальной расширенной неопределенности при уровне доверия P = 0,95 приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Значения показателей стандартного отклонения повторяемости, предела повторяемости и максимальной расширенной неопределенности при уровне доверия P = 0,95 в отношении *S. aureus* АТСС 25923 и *S. aureus* ЦГ 21-2021

Тест-штамм	Стандартное отклонение повторяемости, σ*I(O)*	Предел повторяемости, *r*	Максимальная расширенная неопределенность, *U*
S. aureus АТСС 25923	1,04	2,91	2,08
S. aureus ЦГ 21-2021	1,13	3,16	2,26

В соответствии с ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий», полученная оценка расширенной неопределенности относится к единичному измерению и может быть использована как максимальная оценка неопределенности для результата измерения, получаемого в соответствии с валидируемым методом.

Заключение. На основании результатов экспериментального моделирования оценки антимикробной активности рассчитаны метрологические параметры (стандартное отклонение повторяемости σ*I(O)*, предел повторяемости *r* и максимальная расширенная неопределенность *U*) инструментального метода количественной оценки антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных полимер-неорганическими покрытиями. Показано, что рассчитанные аналитические характеристики метода соответствуют требованиям надлежащей лабораторной практики GLP, предъявляемым к методам для оценки биологических показателей, при принятой доверительной вероятности P = 0,95.

Таким образом, подтверждена релевантность инструментального метода, который обеспечивает объективную количественную оценку антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных полимер-неорганическими покрытиями.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Провести моделирование и разработать методику оценки антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных органическими и полимер-неорганическими покрытиями» в рамках задания «Создание модифицированных органическими и полимер-неорганическими покрытиями волокнистых материалов различного функционального назначения» по договору от 15.11.2021 № Х21УЗБГ-030 с БРФФИ ГКНТ-Узбекистан (Рег. № НИОКТР 20220004). Испытания проводились в лаборатории микробиологии республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» в III кв. 2023 г.

Литература

1. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic / S. Feng [et al.] // Lancet Respir. Med. — 2020. — Vol. 8. — P. 434–436.

2. A review of antimicrobial fabric containing nanostructures metal-based compound / Lee-Yae Tan [et al.] // J. Vinyl Addit. Technol. — 2019. — Vol. 25, iss. S1. — P. E3–E27.

3. Mechanism of Anti-bacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticle Against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii / V. Tiwari [et al.] // Front. Microbiol. — 2018. — Vol. 9. — P. 1218.

4. *Дудчик, Н. В.* Инструментальный метод с оптической детекцией для оценки антимикробного потенциала материалов, используемых для медицинских масок / Н. В. Дудчик // Проблемы здоровья и экологии. — 2022. — Т. 19, № 2. — С. 140–146.

5. Antimutagenic and antibacterial activity of β-cyclodextrin clathrates with extensive hydrolysates of colostrum and whey / T. M. Halavach [et al.] // Biointerface Research in Applied Chemistry. — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 8626–8638.

6. 1-Deaza and 3-deazapurines in the reaction of microbiological transglycosylation / I. A. Mikhailopulo [et al.] // Biotechnology Letters. — 1992. — Vol. 14, № 10. — P. 885–890.

7. Evaluation of antimutagenic and antifungal properties, parameters of acute toxicity and sensitizing activity of enzymatic whey protein hydrolysate / T. N. Golovach [et al.] // Foods and Raw Materials. — 2016. — Vol. 4, № 2. — P. 38–47.

Dudchik N. V., Emeliyanova O. A.

OPERATIONAL CHARACTERISTICS OF THE INSTRUMENTAL METHOD FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF THE ANTIMICROBIAL POTENTIAL OF NONWOVEN POLYMERIC MATERIALS MODIFIED WITH POLYMER-INORGANIC COATINGS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

An effective hygienic assessment of nonwoven polymer materials modified with polymer-inorganic coatings is based on the use of an instrumental method for quantitative determination of the antimicrobial potential of these materials. Experimental tests were performed to quantify the antimicrobial potential of nonwoven polymer materials modified with polymer-inorganic coatings under intermediate precision conditions, and the operational characteristics of the method were calculated: repeatability standard deviation $\sigma I(O)$, repeatability limit r, and maximum expanded uncertainty U. The obtained metrological parameters confirm the relevance of the instrumental method, which provides an objective quantitative assessment of the antimicrobial potential of nonwoven polymer materials.

Keywords: antimicrobial potential, polymer materials modified with polymer-inorganic coatings, accuracy indicators, expanded uncertainty.

References.

1. Feng S., Shen C., Xia N. et al. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8: 434–6.

2. Lee-Yae Tan, Lee Tin Sin, Soo-Tueen Bee et al. A review of antimicrobial fabric containing nanostructures metal-based compound. *J. Vinyl Addit. Technol*. 2019; 25(S1): E3–E27.

3. Tiwari V., Mishra N., Gadani K. et al. Mechanism of Anti-bacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticle Against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 1218.

4. Dudchik N. V. Instrumental method with optical detection for evaluating of the antimicrobial potential of materials used for medical mask production. *Health and Ecology*. 2022; 19(1): 140–6. (in Russian)

5. Halavach T.M., Savchuk E. S., Bobovich A. S. et al. Antimutagenic and antibacterial activity of β-cyclodextrin clathrates with extensive hydrolysates of colostrum and whey. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021; 11(2): 8626–38.

6. Mikhailopulo I.A., Zinchenko A. I., Bokut S. B. et al. 1-Deaza and 3-deazapurines in the reaction of microbiological transglycosylation. *Biotechnology Letters*. 1992; 14(10): 885–90.

7. Golovach T.N., Dudchik N. V., Veremeenko E. G. et al. Evaluation of antimutagenic and antifungal properties, parameters of acute toxicity and sensitizing activity of enzymatic whey protein hydrolysate. *Foods and Raw Materials*. 2016; 4(2): 38–47.

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

Поступила 09.10.2023

УДК 57.083:579.842.14

Дудчик Н. В., Емельянова О. А., Адамович А. В., Науменко С. А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБНАРУЖЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ РОДА *SALMONELLA*

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

Аннотация. Обоснованы методические подходы оценки операционных характеристик методов выявления и идентификации бактерий рода *Salmonella*. В условиях испытательной лаборатории проведено моделирование контаминации объектов технологической среды пищевых производств, проведены испытания в условиях промежуточной прецизионности и рассчитаны характеристики точности и чувствительности методов. Показано, что использование метода ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени для выявления патогенных микроорганизмов не только позволяет повысить эффективность проводимого контроля, но и обеспечивает получение

достоверных и сопоставимых результатов при существенном сокращении времени проведения анализа.

Ключевые слова: сравнительный анализ, культуральные методы, молекулярно-генетические методы, бактерии рода *Salmonella*.

Введение. Современные подходы к организации системы обеспечения безопасности объектов среды обитания человека требуют детального исследования не только фенотипических, но и генотипических особенностей эмерджентных патогенов [1–3]. Микробные патогены проявляют комплекс взаимодействий с представителями своего вида, других видов и абиотической среды обитания. Так, представители микробиоты конкурируют за ресурсы, приводя к усилению факторов патогенности и вирулентности у условно-патогенных микроорганизмов. В настоящее время на пищевых производствах микробная обсемененность поверхностей и объектов, контактирующих с готовыми к употреблению пищевыми продуктами, микроорганизмами рода *Salmonella* регламентируется требованиями гигиенического норматива «Допустимые уровни патогенных микроорганизмов на поверхностях, контактирующих с готовыми к употреблению пищевыми продуктами при их производстве», Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к осуществлению производственного контроля при производстве, реализации, хранении, транспортировке продовольственного сырья и (или) пищевых продуктов» (в редакции постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.03.2015 № 32; от 2.12.2016 № 121). Очевидно, что методы диагностики пищевых патогенов, основанные на изучении фенотипических свойств, не могут обеспечить их адекватное выявление и идентификацию из таких сложных аналитических матриц, как продовольственное сырье и пищевые продукты. Это обосновывает необходимость разработки новых подходов в системе санитарно-эпидемиологического контроля продовольственного сырья и готовой продукции, в том числе на основе создания и внедрения высокочувствительных и эффективных методов микробиологического и молекулярно-генетического анализа, а также проведения сравнительного анализа культуральных и молекулярно-генетических методов выявления патогенов на основе разработанных нами ранее методических подходов [4, 5].

Цель работы. Провести сравнительный анализ культуральных и молекулярно-генетических методов обнаружения и идентификации бактерий рода *Salmonella* с учетом методологии и методик оценки, принятых при проведении валидации микробиологических методов.

Материалы и методы. Культуральные методы выполняли в соответствии с ГОСТ 30519-97 и ISO 6579:2002. Для неселективного предварительного обогащения использовали забуференную пептонную воду при соотношении 1 : 9. Для селективного обогащения применяли магниевую, селенитовую и тетратионатную среды в соотношении 1 : 9. Посевы инкубировали в течение 24–48 ч при температуре (36 ± 1) °С на магниевой и селенитовых средах, при (43 ± 1) °С — на тетратионатной среде. Далее проводили выделение и идентификацию культур на агаризованных дифференциально-диагностических средах — висмут-сульфит агаре, среде Плоскирева и среде Эндо (или среде Левина). При росте характерных колоний проводили их дальнейшее биохимическое и серологическое подтверждение принадлежности к бактериям рода *Salmonella*.

Экстракцию ДНК из исследуемого материала проводили в присутствии внутреннего контрольного образца, который позволил контролировать выполнение процедуры исследования для каждого образца. Пробы ДНК использовали для амплификации участка ДНК перечисленных выше возбудителей при помощи специфичных к этому участку ДНК праймеров и фермента Taq-полимеразы. В составе реакционной смеси присутствовали флуоресцентно-меченные олигонуклеотидные зонды, которые гибридизировались с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени, в результате чего происходило нарастание интенсивности флуоресценции. Это позволяло регистрировать накопление специфичного продукта амплификации путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала. Детекцию флуоресцентного сигнала осуществляли непосредственно в ходе ПЦР с помощью амплификатора с системой детекции результатов в режиме «реального времени» (Rotor Gene 6000, Corbett Research). Исследования выполняли в соответствии с Инструкцией по применению набора реагентов для выявления ДНК *Salmonella spp*. в продуктах питания методом полимеразной цепной реакции (далее — ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс *Salmonella spp*. — FL».

Для проведения сравнительного анализа использовали музейные штаммы микроорганизмов *Shigella flexneri ATCC 12022, Shigella sonnei ATCC 9290, Escherichia coli ATCC 8739, Salmonella paratyphi A ATCC 9150, Salmonella typhimurium ATCC 4028*, полученные из Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов.

Для приготовления рабочих смесей для идентификации микроорганизмов готовили суспензию ночных культур микроорганизмов в равных объемных соотношениях:

рабочая смесь 1: *Salmonella paratyphi A ATCC 9150, Salmonella typhimurium ATCC 4028* в соотношении 1 : 1 (объемные проценты);

рабочая смесь 2: *Shigella flexneri ATCC 12022, Shigella sonnei ATCC 9290, Escherichia coli ATCC 8739* в соотношении 1 : 1 : 1 (объемные проценты).

Для сравнительных испытаний методов ПЦР и традиционных культуральных методов использовали отрицательный контрольный образец (далее — ОКО) и положительный контрольный образец (далее — ПКО). Для приготовления ПКО проводили контаминацию 25 г восстановленного сухого молока ночной культурой *Salmonella paratyphi A ATCC 9150* и *Salmonella typhimurium ATCC 4028* в соотношении 1 : 1 (объемные проценты). Для приготовления ОКО использовали 25 г восстановленного сухого молока, заведомо не содержащего бактерии рода *Salmonella*.

Результаты и их обсуждение. Для сравнительных испытаний методов ПЦР и традиционных культуральных методов по ГОСТ 30519-97 и ISO 6579:2002 использовали отрицательный контрольный образец и положительный контрольный образец. Результаты определения бактерий рода *Salmonella* представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты определения бактерий рода *Salmonella* в образцах с использованием культуральных и молекулярно-генетического метода

Наименование образца	Культуральный метод (ГОСТ 30519-97)	Культуральный метод (ISO 6579:2002)	Метод ПЦР (в режиме реального времени)
ОКО	0 из 6	0 из 6	0 из 6
ПКО	6 из 6	6 из 6	6 из 6
П[1]	6	6	6
О[2]	6	6	6
ЛП[3]	0	0	0
ЛО[4]	0	0	0
Точность	1,0	1,0	1,0
Чувствительность	1,0	1,0	1,0

[1] положительные результаты;
[2] отрицательные результаты;
[3] ложноположительные результаты;
[4] ложноотрицательные результаты.

Полученные данные свидетельствуют, что используемые методы обладают одинаково высокой точностью, чувствительностью и специфичностью в отношении контрольных образцов.

При оценке точности и чувствительности методов с использованием двух референс-штаммов *Salmonella spp. (Salmonella paratyphi* и *Salmonella typhimurium)* было показано, что достоверная детекция возбудителя (до уровня единичных колоний) достигается при использовании полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-FRT). Результаты исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты оценки чувствительности методов с использованием референс-штаммов *Salmonella paratyphi* и *Salmonella typhimurium* (рабочая смесь 1)

Содержание бактерий рода *Salmonella* в рабочей смеси 1, КОЕ / 25 г	Культуральный метод (ГОСТ 30519-97)	Культуральный метод (ISO 6579:2002)	Метод ПЦР (в режиме реального времени)
0	0 из 6	0 из 6	0 из 6
Контроль	6 из 6	6 из 6	6 из 6

Окончание таблицы 2

Содержание бактерий рода *Salmonella* в рабочей смеси 1, КОЕ / 25 г	Культуральный метод (ГОСТ 30519-97)	Культуральный метод (ISO 6579:2002)	Метод ПЦР (в режиме реального времени)
500 000 000	6 из 6	6 из 6	6 из 6
50 000 000	6 из 6	6 из 6	6 из 6
5 000 000	6 из 6	6 из 6	6 из 6
500 000	6 из 6	6 из 6	6 из 6
50 000	6 из 6	6 из 6	6 из 6
5 000	6 из 6	6 из 6	6 из 6
500	6 из 6	6 из 6	6 из 6
50	1 из 6	2 из 6	6 из 6
5	0 из 6	0 из 6	5 из 6
Единичные колонии	0 из 6	0 из 6	5 из 6
П[1]	42	45	64
О[2]	6	6	6
ЛП[3]	0	0	0
ЛО[4]	24	21	2
Точность	0,67	0,71	0,97
Чувствительность	0,64	0,68	0,97

[1] положительные результаты;
[2] отрицательные результаты;
[3] ложноположительные результаты;
[4] ложноотрицательные результаты.

Результаты показали высокую специфичность (100 %) и наибольшую чувствительность в отношении полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-FRT) в отношении единичных клеток внесенных штаммов *Salmonella spp*.

Для оценки специфичности сравниваемых методов в отношении получения ложноположительных результатов использовали следующие штаммы микроорганизмов*: Shigella flexneri, Shigella sonnei, Escherichia coli*. Полученные результаты показали перекрестную реакцию ложноположительного определения *Shigella flexneri, Shigella sonnei, Escherichia coli* как бактерий рода *Salmonella* для культуральных методов по ГОСТ 30519-97 и ISO 6579:2002. Для метода полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-FRT) неспецифических реакий не было выявлено.

Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты оценки специфичности методов в отношении штаммов *Shigella flexnery, Shigella sonnei, E. coli* (рабочая смесь 2)

Содержание бактерий рода *Salmonella* в рабочей смеси 2, КОЕ / 25 г	Культуральный метод (ГОСТ 30519-97)	Культуральный метод (ISO 6579:2002)	Метод ПЦР (в режиме реального времени)
0	0/6	0/6	0/6
Контроль	1/6	0/6	0/6
500 000 000	1/6	0/6	0/6
50 000 000	2/6	1/6	0/6
5 000 000	1/6	1/6	0/6
500 000	1/6	1/6	0/6
50 000	0/6	0/6	0/6
5 000	0/6	0/6	0/6
500	0/6	0/6	0/6
50	0/6	0/6	0/6
5	0/6	0/6	0/6

Окончание таблицы 3

Содержание бактерий рода *Salmonella* в рабочей смеси 2, КОЕ / 25 г	Культуральный метод (ГОСТ 30519-97)	Культуральный метод (ISO 6579:2002)	Метод ПЦР (в режиме реального времени)
Единичные колонии	0/6	0/6	0/6
П[1]	0	0	0
О[2]	72	72	72
ЛП[3]	6	3	0
ЛО[4]	0	0	0
Специфичность	0,92	0,96	1,0

[1] положительные результаты;
[2] отрицательные результаты;
[3] ложноположительные результаты;
[4] ложноотрицательные результаты.

Полученные данные показывают, что применение комбинированного подхода к идентификации бактерий рода *Salmonella* на основе ПЦР-анализа позволило сократить число культур, изначально признанных как *Salmonella spp.* по комплексу биохимических признаков.

Проведенный сравнительный анализ использованных способов детекции позволил выявить преимущества метода ПЦР-FRT, который обеспечивал возможность обнаружения *Salmonella spp.* в пороговых дозах, соответствующих требованиям гигиенического норматива.

Заключение. Результаты исследований подтвердили высокую эффективность выбранного формата молекулярно-генетического метода диагностики. Использование метода ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени для выявления эмерджентных патогенов не только позволяет повысить эффективность проводимого контроля, но и обеспечивает получение достоверных и сопоставимых результатов при существенном сокращении времени проведения анализа. Применение данного метода при микробиологическом контроле пищевых продуктов позволяет снизить трудоемкость исследований и улучшить качество проводимых анализов.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать молекулярно-генетические экспресс-методы микробиологического контроля патогенных микроорганизмов в среде технологического окружения пищевых производств» по заданию 02.10. подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № ГР 20221273).

Литература

1. Rapid methods for the detection of foodborne bacterial pathogens: principles, applications, advantages and limitations / J. W. Law [et al.] // Front. Microbiol. — 2015. — Vol. 5. — P. 770.

2. Experimental justification of indicative microbiological values for the safety of water bodies in the recreation areas / A. V. Drazdova [et al.] // Health Risk Analysis. — 2015. — № 1. — P. 49–55.

3. Development of peptide nucleic acid-based bead array technology for *Bacillus cereus* detection / P. Noppakuadrittidej [et al.] // Sci. Rep. — 2023. — Vol. 13. — P. 12482.

4. Development of a Simple Direct and Hot-Start PCR Using Escherichia coli-Expressing Taq DNA Polymerase / S. J. Lee [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2023. — Vol. 24, № 14. — P. 11405.

5. Antimutagenic and antibacterial activity of β-cyclodextrin clathrates with extensive hydrolysates of colostrum and whey / T. M. Halavach [et al.] // Biointerface Research in Applied Chemistry. — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 8626–8638.

Dudchik N. V., Emeliyanova O. A., Adamovich A. V., Naumenko S. A.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CULTURAL AND MOLECULAR GENETIC METHODS FOR DETECTION AND IDENTIFICATION OF *SALMONELLA*

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

Methodological approaches to assessing the operational characteristics of methods for the detection and identification of bacteria of the genus *Salmonella* are substantiated. In the conditions of the testing laboratory, the contamination of the objects of the technological environment of food production was simulated, tests were

carried out under conditions of intermediate precision, and the characteristics of the accuracy and sensitivity of the methods were calculated. It has been shown that the use of the PCR method with real-time hybridization-fluorescence detection to identify pathogenic microorganisms allows not only to increase the efficiency of the control, but also provides reliable and comparable results with a significant reduction in analysis time.

Keywords: comparative analysis, cultural methods, molecular genetic methods, bacteria of the genus *Salmonella*.

References.

1. Law J. W., Ab Mutalib N. S., Chan K. G., Lee L. H. Rapid methods for the detection of foodborne bacterial pathogens: principles, applications, advantages and limitations. *Front. Microbiol*. 2015; 5: 770.

2. Drazdova A. V., Sychik S. I., Buraya V. V. et al. Experimental justification of indicative microbiological values for the safety of water bodies in the recreation areas. *Health Risk Analysis.* 2015; 1: 49–55.

3. Noppakuadrittidej P., Charlermroj R., Makornwattana M. et al. Development of peptide nucleic acid-based bead array technology for Bacillus cereus detection. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 12482.

4. Lee S. J., Park S. Y., Lee K. H. et al. Development of a Simple Direct and Hot-Start PCR Using Escherichia coli-Expressing Taq DNA Polymerase. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(14): 11405.

5. Halavach T. M., Savchuk E. S., Bobovich A. S. et al. Antimutagenic and antibacterial activity of β-cyclodextrin clathrates with extensive hydrolysates of colostrum and whey. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021; 11(2): 8626–38.

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

Поступила 09.10.2023

УДК [579.8:614.8]+57.083

Емельянова О. А., Дудчик Н. В., Жабровская А. И., Науменко С. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И ТАКСОНОМИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ НА СРЕДСТВАХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

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

Аннотация. Проведено изучение количественного состава и таксономической принадлежности микроорганизмов на средствах индивидуальной защиты в процессе профессионального использования медицинским персоналом. Выявлены особенности микробных профилей средств индивидуальной защиты. По результатам проведенной идентификации установлено, что наиболее распространенными микроорганизмами, являющимися контаминантами средств индивидуальной защиты, являлись бактерии родов *Staphylococcus, Micrococcus* и *Kocuria*. Из исследованных изолятов были идентифицированы следующие виды: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus caprae, Staphylococcus vitulinus, Micrococcus luteus, Kocuria kristinae, Sphingomonas paucimobilis*.

Ключевые слова: количественный состав, таксономическая принадлежность, микроорганизмы, средства индивидуальной защиты.

Введение. Микробиологическая чистота средств индивидуальной защиты является важным элементом противоэпидемического режима, который позволяет эффективно предупреждать распространение возбудителей инфекционных заболеваний в процессе оказания различных видов медицинской помощи. Для разработки эффективного метода дезинфекции средств индивидуальной защиты и подбора оптимальных параметров дезинфекции требуется изучение динамики количественного и качественного состава микробиоты средств индивидуальной защиты в процессе профессионального использования [1–3]. Применение масок медицинских входит в состав комплекса мер для профилактики инфекций и инфекционного контроля и может способствовать ограничению распространения ряда инфекционных заболеваний. Маски могут применяться здоровыми людьми в качестве средства индивидуальной защиты (для защиты при контакте с заболевшим) либо для контроля за источником инфекции (то есть применяются заболевшими для профилактики дальнейшей передачи инфекции). На основе проведенных исследований установлено, что бионагрузка масок медицинских из нетканого материала после 2 и более часов использования персоналом значительно увеличивалась.

Необходимо отметить, что обоснованный выбор методов выявления бактериальных штаммов из объектов среды обитания и изучения их фенотипических признаков является критическим в проведении репрезентативного микробиологического мониторинга. Приемлемость таких методов основана на оценке природы микробной контаминации объектов мониторинга [1].

Материалы и методы. Объектом исследований были 15 масок медицинских из нетканого материала, 9 щитков защитных, 10 халатов медицинских из нетканого материала. Всего проведено 136 исследований методом смывов с указанных средств индивидуальной защиты по следующему алгоритму: первый смыв производился до начала работы персонала, второй смыв — после 2 часов профессионального использования средства индивидуальной защиты персоналом.

Использовали метод смывов как наиболее широко признанный и используемый в полевых условиях. Взятие смывов производили с помощью стерильных увлажненных ватных тампонов. Репрезентативной считали пробу, снятую с поверхности 10 ×10 см (площадь 100 см^2). Микробный статус анализировали культуральными и биохимическими методами на питательных и дифференциально-диагностических средах. Идентификацию до вида чистых культур проводили с использованием микробиологического анализатора VITEK (Biomerieux) после окраски по Граму с последующей верификацией методом ПЦР на принципах надлежащей лабораторной практики *GLP*. Фенотипические особенности изучали *in vitro* стандартными биохимическими и микробиологическими методами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики.

Цель работы — изучение количественного состава и таксономической принадлежности микроорганизмов на средствах индивидуальной защиты и установление количественных изменений численности микроорганизмов в процессе функционального использования средств индивидуальной защиты медицинским персоналом.

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения бионагрузки масок медицинских из нетканого материала представлены в таблице 1. Следует отметить, что на чашках Петри со всеми исследованными образцами масок отмечался рост споровых микроорганизмов.

Таблица 1 — Бионагрузка масок медицинских из нетканого материала до и после использования персоналом

Волонтер	Бионагрузка масок медицинских (КОЕ/г)	
	до использования	после использования
№ 1	16	1 720
№ 2	12	1 025
№ 3	8	1 235
№ 4	16	1 189
№ 5	19	782
№ 6	4	255
№ 7	4	1 132
№ 8	20	1 613
№ 9	8	1 091
№ 10	12	1 185

Щиток защитный для лица используется персоналом, контактирующим с большим количеством людей, совместно с дополнительными средствами защиты (респираторами или одноразовыми масками). Щиток защитный лицевой закрывает большую часть лица и область глаз, в отличие от обычных медицинских масок. В условиях нехватки медицинских масок допускается применение лицевых щитков в качестве альтернативного средства защиты, однако необходимо отметить их меньшую эффективность в отношении профилактики воздушно-капельной передачи инфекции по сравнению с масками. Щиток защитный после использования в течение 2 часов (без маски медицинской) характеризовался разным количеством микроорганизмов на наружной и внутренней поверхностях (таблица 2). Это свидетельствует о том, что основными источниками контаминации служат кожа человека и частички слюны, попадающие на средство индивидуальной защиты в процессе его эксплуатации.

Таблица 2 — Обсемененность щитка защитного микроорганизмами после профессионального использования медицинским персоналом в течение 2 часов

Количество микроорганизмов на щитке защитном (КОЕ / 400 см^2)	
наружная поверхность	внутренняя поверхность (обращена к волонтеру)
2	22

Халат медицинский является традиционной одеждой медицинского персонала. Их применение распространяется на всех работников организаций здравоохранения, связанных с оказанием медицинской помощи населению. Ношение халатов медицинских из нетканого материала обязательно в поликлиниках, частных клиниках, стоматологии, лабораториях, специализированных больницах, учебных медицинских заведениях. Проведенное нами исследование количественного состава микробиоты халатов медицинских после использования персоналом показало, что их обсемененность колебалась в широком диапазоне (таблица 3).

Таблица 3 — Микробиота халатов медицинских после профессионального использования медицинским персоналом в течение 2 часов

Волонтер	Количество микроорганизмов на халате медицинском (КОЕ / 400 см^2)	
	верхняя передняя часть халата	нижняя часть рукава на предплечье
№ 1	23	9
№ 2	103	22
№ 3	66	69
№ 4	86	18
№ 5	65	28
№ 6	333	11
№ 7	163	31
№ 8	232	102
№ 9	465	45
№ 10	500	500

Наименьшее количество микроорганизмов в смывах с верхней передней части халата и нижней части рукава на предплечье отмечалось у халата сотрудника, выполняющего испытания изделий медицинского назначения по показателю «стерильность», а наибольшее — у халата сотрудника, занятого на офисной работе и постоянно контактирующего с людьми.

По результатам проведенной видовой идентификации установлено, что наиболее распространенными микроорганизмами, являющимися контаминантами средств индивидуальной защиты, являлись бактерии родов *Staphylococcus*, *Micrococcus* и *Kocuria*. Из исследованных изолятов были идентифицированы следующие виды: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus caprae, Staphylococcus vitulinus, Micrococcus luteus, Kocuria kristinae, Sphingomonas paucimobilis*.

Стафилококки представляют собой род условно-патогенных шаровидных грамположительных бактерий. Согласно данным научной литературы, около 30 % людей являются постоянными носителями бактерий *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* может сохраняться на кожных покровах и слизистых оболочках верхних дыхательных путей и вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с кожных инфекций, таких как угревая сыпь и фурункул, и заканчивая такими серьезными заболеваниями, как пневмония, менингит и сепсис. Данный микроорганизм является одной из наиболее частых причин внутрибольничных инфекций, часто вызывая послеоперационные раневые инфекции. Одним из наиболее детальных описанных проявлений наличия *S. aureus* в организме человека является бактериемия. При бактериемии микроорганизмы циркулируют в крови, что может свидетельствовать о серьезном осложнении инфекционных процессов и оперативных вмешательств. Микроорганизмы вида *Staphylococcus haemolyticus* находятся на втором месте после *Staphylococcus epidermidis* по частоте изолирования из внутрибольничных инфекций, вызываемых коагулазонегативными стафилококками. Это известный оппортунистический патоген, являющийся

обитателем кожи человека, преимущественно подмышечных впадин, промежности и паховых областей. Несмотря на то что у данного вида отсутствуют факторы вирулентности, присущие другим стафилококкам, фенотип с высокой устойчивостью к антибиотикам и способность образовывать биопленки делают *S. haemolyticus* трудным для лечения возбудителем гнойных процессов и инфекций крови, включающих сепсис [4–6].

Роды *Micrococcus* и *Kocuria* представлены грамположительными кокковидными бактериями-сапрофитами, которые широко распространены в окружающей среде и являются частью нормальной микрофлоры кожи. У человека *M. luteus* также обитает в полости рта, на слизистых оболочках и в верхних дыхательных путях. Хотя данный штамм, как правило, не вызывает каких-либо заболеваний, он может быть причиной оппортунистических инфекций, особенно у людей с нарушенной функцией иммунной системы. *M. luteus* может вызывать хронические кожные инфекции, приводящие к зудящим высыпаниям кожи, а также возникновению язвочек [4–6].

Заключение. В результате исследований изучены количественные показатели и идентифицирован таксономический состав микроорганизмов на средствах индивидуальной защиты. Установлены количественные изменения численности микроорганизмов в процессе функционального использования средств индивидуальной защиты медицинским персоналом. Полученные данные будут использованы для разработки эффективной технологии дезинфекции средств индивидуальной защиты на основе генерирования аэрозолей кислородактивных соединений и воздействия физических факторов.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать метод дезинфекции средств индивидуальной защиты на основе генерирования аэрозолей кислородактивных соединений и воздействия физических факторов», задание 02.06. подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы (Рег. № НИОКТР 20210106).

Литература

1. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors / N. V. Dudchik [et al.] // Health Risk Analysis. — 2020. — № 2. — P. 92–100.

2. Inactivation of consortiums of microorganisms by air plasma jet at atmospheric pressure / A. V. Kazak [et al.] // Plasma Medicine. — 2017. — Vol. 7, № 2. — P. 109–115.

3. Antimutagenic and antibacterial activity of β-cyclodextrin clathrates with extensive hydrolysates of colostrum and whey / T. M. Halavach [et al.] // Biointerface Research in Applied Chemistry. — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 8626–8638.

4. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management / S. Y. Tong [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2015. — Vol. 28, № 3. — P. 603–661.

5. *Czekaj, T.* Staphylococcus haemolyticus — an emerging threat in the twilight of the antibiotics age / T. Czekaj, M. Ciszewski, E. M. Szewczyk // Microbiology. — 2015. — Vol. 161. — P. 2061–2068.

6. *Kocuria rhizophila* and *Micrococcus luteus* as emerging opportunist pathogens in brown trout (*Salmo trutta* Linnaeus, 1758) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) / A. Pękala [et al.] // Aquaculture. — 2018. — Vol. 486. — P. 285–289.

Emeliyanova O. A, Dudchik N. V., Zhabrouskaya A. I., Naumenko S. A.

RESULTS OF THE STUDY OF THE QUANTITATIVE COMPOSITION AND TAXONOMICAL AFFAIRS OF THE MICROORGANISMS OF PERSONAL PROTECTION MEANS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus

A study of the quantitative composition and taxonomic affiliation of the microorganisms of personal protective equipment in the process of professional use by medical personnel was made. The features of microbial profiles of personal protective equipment were revealed. According to the results of the identification, it was found that the most common microorganisms that are contaminants of personal protective equipment were bacteria of the genera *Staphylococcus, Micrococcus* and *Kocuria*. The following species were identified from the studied isolates: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus caprae, Staphylococcus vitulinus, Micrococcus luteus, Kocuria kristinae, Sphingomonas paucimobilis*.

Keywords: quantitative composition, taxonomic affiliation, microorganisms, personal protective equipment.

References.

1. Dudchik N. V., Sychik S. I., Nezhvinskaya O. E. et al. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors. *Health Risk Analysis*. 2020; 2: 92–100.

2. Kazak A. V., Kirillov A. A., Simonchik L. V. et al. Inactivation of consortiums of microorganisms by air plasma jet at atmospheric pressure. *Plasma Medicine*. 2017; 7(2): 109–15.

3. Halavach T. M., Savchuk E. S., Bobovich A. S. et al. Antimutagenic and antibacterial activity of β-cyclodextrin clathrates with extensive hydrolysates of colostrum and whey. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021; 11(2): 8626–38.

4. Tong S. Y., Davis J. S., Eichenberger E. et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(3): 603–61.

5. Czekaj T., Ciszewski M., Szewczyk E. M. Staphylococcus haemolyticus — an emerging threat in the twilight of the antibiotics age. *Microbiology*. 2015; 161: 2061–8.

6. Pękala A., Paździor E., Antychowicz J. et al. *Kocuria rhizophila* and *Micrococcus luteus* as emerging opportunist pathogens in brown trout (*Salmo trutta* Linnaeus, 1758) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792). *Aquaculture*. 2018; 486: 285–9.

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

Поступила 24.10.2023

УДК 576.807:536.48]:614.48

Емельянова О. А., Дудчик Н. В., Жабровская А. И., Симончик Л. В.[1], Казак А. В.[1]

ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРАВНОВЕСНОЙ ПЛАЗМЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

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

[1]Институт физики им. Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. В условиях эксперимента *in vitro* проведена количественная оценка антимикробного действия воздушной плазменной струи (показатель R). Выявлена более высокая устойчивость к плазменной обработке грамположительных бактерий по сравнению с устойчивостью грамотрицательных бактерий. Типовые штаммы микроорганизмов были менее устойчивы к плазменному воздействию по сравнению с изолятами, выделенными из объектов окружающей среды и пациентов. Наиболее высокий показатель R = 99,9 % отмечен для изолята грамположительного кокка *Streptococcus pneumoniae*, выделенного от пациента с заболеванием ЛОР-органов. Для спорообразующих микроорганизмов *Bacillus cereus* и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* изученные режимы обработки воздушной плазменной струей были неэффективны.

Ключевые слова: моделирование, микроорганизмы, низкотемпературная плазма, антимикробное действие.

Введение. В последние годы в ряде отраслей фармацевтической, косметической и пищевой промышленности сформировалась тенденция интенсификации и повышения эффективности методов дезинфекции и стерилизации, которая наиболее выражена при стерилизации медицинского инструментария и изделий медицинского назначения. Использование инновационных полимерных материалов и их сложных комплексов для изготовления медицинских изделий привело к необходимости разработки быстрых, дешевых и безопасных методов их стерилизации. Импульсные источники плазменного излучения, в том числе низкотемпературная плазма, генерируют заряженные частицы, радикалы и другие химически активные частицы [1–6]. Это позволяет стерилизовать современные полимерные материалы, например, в изделиях медицинского назначения [1, 3, 5]. В ходе плазменной обработки не образуются и не используются стабильные химически агрессивные соединения, что свидетельствует об экологической безопасности генераторов плазмы [5].

Цель работы — оценка антимикробной активности неравновесной (низкотемпературной) воздушной плазменной струи (далее — плазма) в условиях экспериментального моделирования на

репрезентативных прокариотических моделях, в том числе на грамотрицательных и грамположительных бактериях, спорообразующих бактериях, а также дрожжеподобных грибах *Candida*.

Материалы и методы. Моделирование биологических эффектов неравновесной плазмы проводили с использованием типовых штаммов условно-патогенных микроорганизмов из рабочей коллекции лаборатории микробиологии государственного предприятия «НПЦГ» и изолятов, выделенных из объектов среды технологического окружения пищевых производств, фармацевтических производств, средств индивидуальной защиты после профессионального использования медицинским персоналом, а также от пациента с заболеванием ЛОР-органов.

Использовали суточную культуру микроорганизмов, при этом штаммы бактерий отсеивали на недифференцированную плотную питательную среду и инкубировали при (35 ± 2) °С в течение 24 ч. В качестве питательной среды для бактерий использовали мясо-пептонный агар, который обладает высокими ростовыми свойствами, однородной консистенцией и умеренной интенсивностью окраски. Для дрожжеподобных грибов рода *Candida* использовали агар Сабуро. Методом серийных разведений добивались требуемой концентрации клеток микроорганизмов.

Идентификацию видовой принадлежности изолятов проводили с помощью анализатора *VITEK 2 compact* [4].

Неравновесная низкотемпературная плазма была получена в результате работы аппарата для генерации воздушной плазменной струи «Алоэ».

Для проведения исследования по оценке воздействия неравновесной плазмы в отношении микроорганизмов 0,1 мл суспензии микроорганизмов в концентрации 10^4–10^5 КОЕ/мл наносили на поверхность чашек Петри с плотной питательной средой и равномерно распределяли по поверхности среды. Чашки обрабатывали плазмой в замкнутом объеме в течение 5, 10 и 15 минут. Для этого была использована керамическая воронка объемом 0,5 л, имеющая перегородку с равномерно распределенными отверстиями. Чашка Петри накрывалась воронкой, через которую равномерно подавался выхлоп плазменной струи, газ выходил из воронки через щели между столом и краем воронки. Режим и параметры обработки не изменялись на протяжении всех экспериментов. Обработанные плазмой чашки помещали в термостат и инкубировали при (37 ± 1) °С в течение 18–24 часов. По окончании инкубации проводили количественный учет сформированных колоний.

Для количественной оценки антимикробного действия был предложен показатель R, который рассчитывали по формуле (1):

$$R = \frac{N_o - N_i}{N_o} \times 100\,\%, \qquad (1)$$

где R — показатель снижения количества микроорганизмов, %;

N_o — количество колоний микроорганизмов на чашке Петри до обработки (контроль), КОЕ;

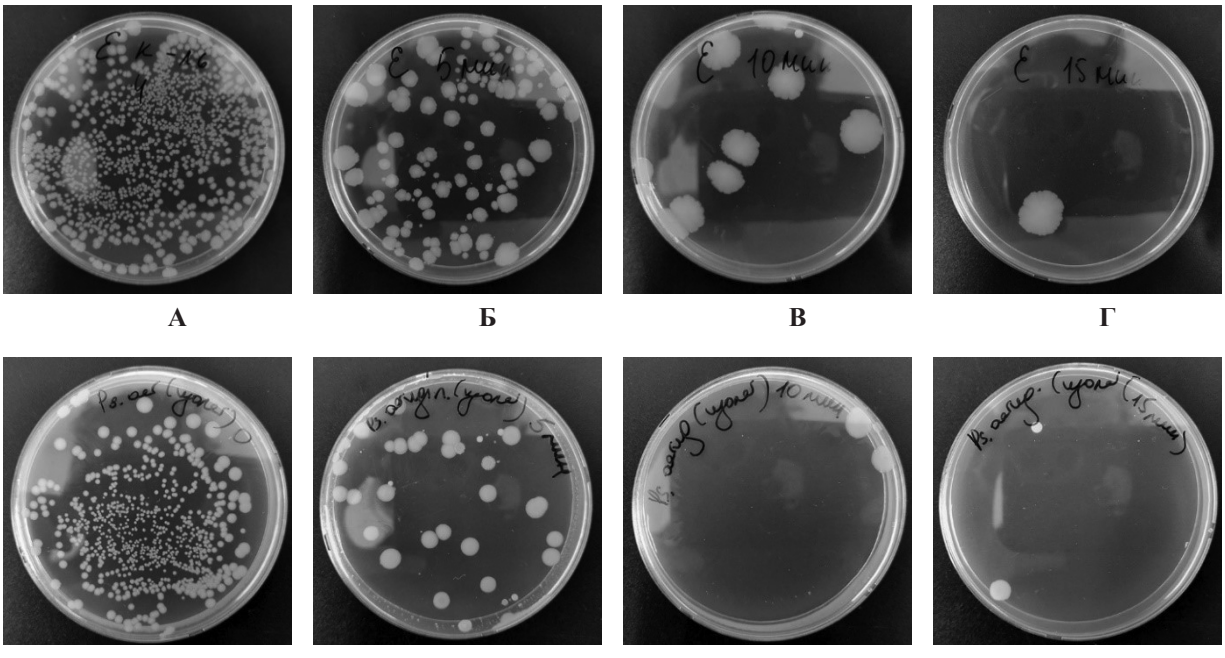
N_i — количество колоний микроорганизмов на чашке Петри после i минут обработки, КОЕ.

Результаты и их обсуждение. Обработка микроорганизмов, нанесенных на плотные питательные среды в чашках Петри, воздушной плазменной струей приводила к снижению числа колоний бактерий, что свидетельствовало об антимикробном действии плазмы (рисунки 1 и 2).

Результаты модельного эксперимента по изучению действия неравновесной плазмы в отношении грамотрицательных бактерий представлены в таблицах 1–2.

Таблица 1 — Результаты количественной оценки антимикробного действия воздушной неравновесной плазменной струи в замкнутом объеме в отношении типовых штаммов грамотрицательных микроорганизмов

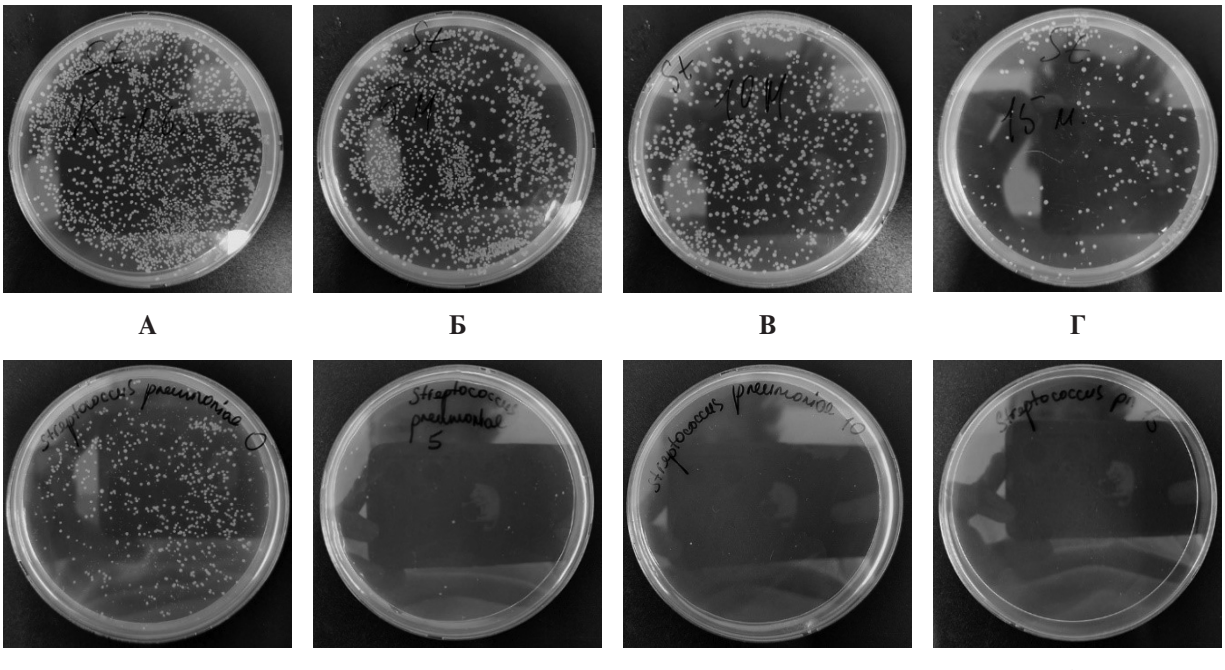
Микроорганизм	Время действия воздушной плазменной струи						
	0 мин	5 мин		10 мин		15 мин	
	КОЕ/мл	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %
Escherichia coli A TCC 11229	$8{,}0\times10^3$	$1{,}2\times10^3$	85,0	$1{,}0\times10^2$	98,8	$1{,}0\times10^1$	>99,9
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	$3{,}6\times10^4$	$1{,}6\times10^4$	55,6	$8{,}0\times10^3$	77,8	$5{,}5\times10^3$	84,7
Klebsiella pneumoniae ATCC 13883	$2{,}7\times10^3$	$1{,}4\times10^3$	48,1	$3{,}9\times10^2$	85,6	$4{,}0\times10^1$	98,5
Proteus mirabilis ATCC 25933	$6{,}0\times10^3$	$2{,}7\times10^3$	55,0	$8{,}0\times10^1$	98,7	$<1\times10^1$	>99,9



А **Б** **В** **Г**

Д **Е** **Ж** **З**

Рисунок 1 — Чашки Петри с грамотрицательными микроорганизмами при воздействии воздушной плазменной струи в замкнутом объеме:
А — контроль *E. coli ATCC 11229*; Б — *E. coli ATCC 11229* после воздействия в течение 5 минут; В — *E. coli ATCC 11229* после воздействия в течение 10 минут; Г — *E. coli ATCC 11229* после воздействия в течение 15 минут; Д — контроль *P. aeruginosa* (изолят); Е — *P. aeruginosa* (изолят) после воздействия в течение 5 минут; Ж — *P. aeruginosa* (изолят) после воздействия в течение 10 минут; З — *P. aeruginosa* (изолят) после воздействия в течение 15 минут



А **Б** **В** **Г**

Д **Е** **Ж** **З**

Рисунок 2 — Чашки Петри с грамположительными микроорганизмами при воздействии воздушной неравновесной плазменной струи в замкнутом объеме:
А — контроль *S. aureus ATCC 6538*; Б — *S. aureus ATCC 6538* после воздействия в течение 5 минут; В — *S. aureus ATCC 6538* после воздействия в течение 10 минут; Г — *S. aureus ATCC 6538* после воздействия в течение 15 минут; Д — контроль *S. pneumoniae* (изолят); Е — *S. pneumoniae* (изолят) после воздействия в течение 5 минут; Ж — *S. pneumoniae* (изолят) после воздействия в течение 10 минут; З — *S. pneumoniae* (изолят) после воздействия в течение 15 минут

Таблица 2 — Результаты количественной оценки антимикробного действия воздушной неравновесной плазменной струи в замкнутом объеме в отношении изолятов грамотрицательных микроорганизмов

Бактерии	Время действия воздушной плазменной струи						
	0 мин	5 мин		10 мин		15 мин	
	КОЕ/мл	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %
Burkholderia spp. (источник выделения — пищевое производство)	$4{,}6 \times 10^3$	$1{,}4 \times 10^3$	69,6	$1{,}0 \times 10^3$	78,3	$3{,}7 \times 10^2$	92,0
Enterobacter aerogenes (источник выделения — фармацевтическое производство)	$2{,}0 \times 10^4$	$2{,}0 \times 10^4$	0,0	$1{,}5 \times 10^4$	25,0	$8{,}0 \times 10^3$	60,0
Pseudomonas luteola (источник выделения — пищевое производство)	$8{,}0 \times 10^3$	$8{,}5 \times 10^2$	89,4	$1{,}0 \times 10^2$	98,9	$<1 \times 10^1$	>99,9
Pseudomonas aeruginosa (источник выделения — пищевое производство)	$8{,}8 \times 10^3$	$2{,}9 \times 10^2$	96,7	$3{,}0 \times 10^1$	99,7	$2{,}0 \times 10^1$	>99,9
Klebsiella pneumoniae (источник выделения — фармацевтическое производство)	$1{,}1 \times 10^4$	$8{,}6 \times 10^3$	21,8	$3{,}5 \times 10^3$	68,2	$1{,}9 \times 10^3$	82,7

Как видно из представленных в таблицах 1 и 2 данных, антимикробный эффект неравновесной плазмы в отношении большинства типовых штаммов грамотрицательных бактерий и изолятов был выявлен уже после 5 минут экспозиции. После 15 минут экспозиции показатель *R* колебался в диапазоне 84,7–99,9 %. Однако изолят *E. aerogenes*, выделенный в ходе микробиологического мониторинга объектов технологической среды фармацевтического производства, характеризовался выраженной устойчивостью к воздушной плазменной струе: значение *R* после 15 минут экспозиции составило 60 %.

Отмечено также, что изолят *K. pneumoniae*, выделенный в результате мониторинга объектов фармацевтического производства, демонстрировал более высокую устойчивость к воздействию воздушной плазменной струи в замкнутом объеме по сравнению с типовым штаммом АТСС, при этом показатели *R* составляли 82,7 и 98,5 % соответственно.

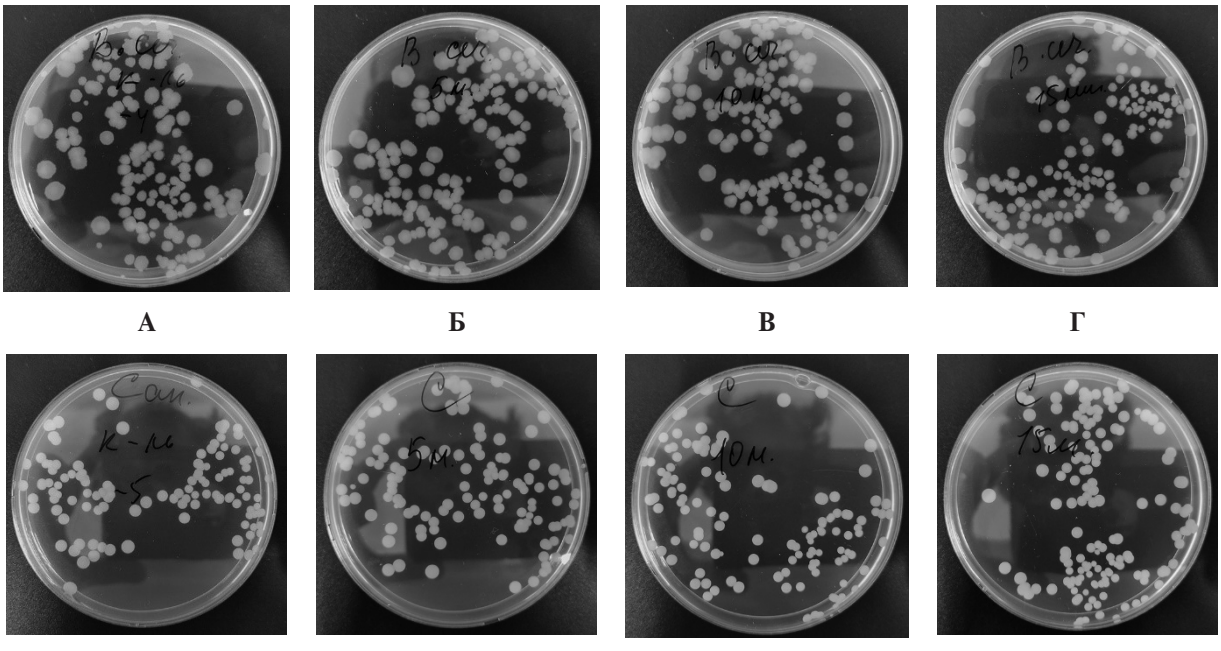
Для исследования воздействия неравновесной плазмы на грамположительные микроорганизмы в качестве тест-моделей были использованы спорообразующие бактерии рода *Bacillus*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida* (рисунок 3).

Результаты модельного эксперимента по изучению действия воздушной плазменной струи в отношении грамположительных бактерий представлены в таблицах 3–4.

При сравнении результатов, полученных для грамотрицательных и грамположительных бактерий, последние демонстрировали более высокую устойчивость к плазменной обработке. Экспозиция в течение 15 минут приводила к инактивации лишь 62,0–73,8 % клеток типовых штаммов бактерий и 28,8–99,9 % клеток изолятов. Наибольшая восприимчивость к воздействию была отмечена для грамположительных кокков *S. pneumoniae*, выделенных из мазка горла пациента с заболеванием ЛОР-органов. Воздействие неравновесной плазмой на данный изолят в течение 5 минут вызывало гибель более 95 % микроорганизмов в чашке Петри.

Для грамположительных бактерий также отмечалась разница в устойчивости к обработке плазмой у изолятов и типовых штаммов. Для *M. luteus ATCC 10240* и штамма *M. luteus*, высеянного с медицинского халата после использования сотрудником учреждения здравоохранения, разница эффективности инактивации составила почти 30 %.

Для спорообразующего микроорганизма *B. cereus ATCC 11778* и дрожжеподобных грибов *C. albicans ATCC 10231* все исследованные режимы обработки воздушной неравновесной плазменной струей оказались неэффективными, и снижения числа колоний на плотных питательных средах по сравнению с контролями не отмечалось. Устойчивость спор к внешним воздействиям определяется особенностями их строения и химического состава — многослойной оболочкой, состоящей из белков, углеводов и пептидогликанов и имеющей низкую проницаемость. Устойчивость грибов также вызвана наличием плотной, многослойной клеточной стенки, защищающей клетку



А **Б** **В** **Г**

Д **Е** **Ж** **З**

Рисунок 3 — Чашки Петри со спорообразующими микроорганизмами и дрожжеподобными грибами при воздействии воздушной плазменной струи в замкнутом объеме:
А — контроль *B. cereus ATCC 11778*; Б — *B. cereus ATCC 11778* после воздействия в течение 5 минут; В — *B. cereus ATCC 11778* после воздействия в течение 10 минут; Г — *B. cereus ATCC 11778* после воздействия в течение 15 минут; Д — контроль *C. albicans ATCC 10231*; Е — *C. albicans ATCC 10231* после воздействия в течение 5 минут; Ж — *C. albicans ATCC 10231* после воздействия в течение 10 минут; З — *C. albicans ATCC 10231* после воздействия в течение 15 минут

от вредных воздействий окружающей среды, более сложной по сравнению с бактериями организацией генетического материала и другими морфологическими особенностями.

Заключение. В результате экспериментальной оценки антимикробного действия неравновесной плазмы в условиях эксперимента *in vitro* установлено, что грамположительные бактерии демонстрировали более высокую устойчивость к плазменной обработке. Экспозиция в течение 15 минут приводила к инактивации лишь 62,0–73,8 % клеток типовых штаммов грамположительных бактерий и 28,8–99,9 % изолятов. Наибольшая восприимчивость к воздействию была отмечена для грамположительных кокков *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из мазка горла пациента с заболеванием ЛОР-органов. Выявлена также более выраженная устойчивость к плазменному воздействию у изолятов по сравнению с музейными штаммами. Так, для типового штамма *Micrococcus luteus ATCC 10240 и* изолята *Micrococcus luteus* с медицинского халата разница эффективности инактивации составила 30 %.

Антимикробный эффект неравновесной плазмы в отношении большинства типовых штаммов грамотрицательных бактерий и изолятов был достаточно выражен. Так, после 15 минут экспозиции показатель R колебался в диапазоне 84,7–99,9 %. Исключение составлял изолят *E. aerogenes*, выделенный в ходе микробиологического мониторинга объектов технологической среды фармацевтического производства, который характеризовался выраженной устойчивостью к воздушной плазменной струе.

Для спорообразующего микроорганизма *B. cereus ATCC 11778* и дрожжеподобных грибов *C. albicans ATCC 10231* исследованные режимы обработки воздушной плазменной струей оказались неэффективными.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Обосновать методологию и разработать тест-модели на базе монокультур и консорциумов микроорганизмов для изучения биологического действия неравновесной плазмы» ГПНИ «Конвергенция-2025» (Рег. № НИОКТР 20211988).

Таблица 3 — Результаты количественной оценки антимикробного действия воздушной неравновесной плазменной струи в замкнутом объеме в отношении типовых штаммов грамположительных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов

Микроорганизм	Время действия воздушной плазменной струи						
	0 мин	5 мин		10 мин		15 мин	
	КОЕ/мл	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %
Staphylococcus aureus ATCC 6538	$8{,}4\times10^3$	$8{,}4\times10^3$	0,0	$6{,}4\times10^3$	23,8	$2{,}2\times10^3$	73,8
Bacillus cereus ATCC 11778	$1{,}3\times10^3$	$1{,}4\times10^3$	0,0	$1{,}4\times10^3$	0,0	$1{,}4\times10^3$	0,0
Micrococcus luteus ATCC 10240	$4{,}3\times10^3$	$4{,}0\times10^3$	7,0	$3{,}2\times10^3$	25,6	$1{,}6\times10^3$	62,8
Candida albicans ATCC 10231	$1{,}1\times10^3$	$1{,}1\times10^3$	0,0	$1{,}1\times10^3$	0,0	$1{,}2\times10^3$	0,0

Таблица 4 — Результаты количественной оценки антимикробного действия воздушной неравновесной плазменной струи в замкнутом объеме в отношении изолятов грамположительных микроорганизмов

Микроорганизм	Время действия воздушной плазменной струи						
	0 мин	5 мин		10 мин		15 мин	
	КОЕ/мл	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %	КОЕ/мл	R, %
Streptococcus pneumoniae (источник выделения — пациент с заболеванием ЛОР-органов)	$4{,}6\times10^3$	$1{,}6\times10^2$	96,5	$1{,}0\times10^1$	99,8	$<1\times10^1$	>99,9
Micrococcus luteus (источник выделения — средство индивидуальной защиты после использования)	$8{,}4\times10^3$	$8{,}8\times10^3$	0,0	$6{,}6\times10^3$	21,4	$5{,}6\times10^3$	33,3
Kocuria kristinae (источник выделения — средство индивидуальной защиты после использования)	$4{,}8\times10^3$	$4{,}3\times10^3$	10,4	$3{,}6\times10^3$	25,0	$2{,}4\times10^3$	50,0
Staphylococcus haemolyticus (источник выделения — средство индивидуальной защиты после использования)	$6{,}6\times10^3$	$6{,}4\times10^3$	3,0	$5{,}3\times10^3$	19,7	$4{,}7\times10^3$	28,8

Литература

1. Applied Plasma Medicine / G. Fridman [et al.] // Plasma Processes and Polymers. — 2008. — Vol. 5, № 6. — P. 503–533.

2. Nonthermal Dielectric-Barrier Discharge Plasma-Induced Inactivation Involves Oxidative DNA Damage and Membrane Lipid Peroxidation in Escherichia coli / S. G. Joshi [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — Vol. 55, № 3. — P. 1053–1062.

3. *Rutala, W. A.* Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview / W. A. Rutala, D. J. Weber // Am. J. Infect. Control. — 2016. — Vol. 44, Suppl. 5. — P. e1–6.

4. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors / N. V. Dudchik [et al.] // Health Risk Analysis. — 2020. — № 2. — P. 92–100.

5. Inactivation of consortiums of microorganisms by air plasma jet at atmospheric pressure / A. V. Kazak [et al.] // Plasma Medicine. — 2017. — Vol. 7, № 2. — P. 109–115.

6. Оценка биологического действия воздушной плазменной струи в модельном эксперименте / Н. В. Дудчик [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РУП «Науч.-практ. центр гигиены» ; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск, 2017. — Вып. 27. — С. 20–23.

Emeliyanova O. A., Dudchik N. V., Zhabrouskaya A. I., Simonchik L. V.[1], Kazak A. V.[1]

ASSESMENT OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NON-EQUILIBRIUM PLASMA IN EXPERIMENTAL MODELING CONDITIONS

Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus
[1]Stepanov Institute of Physics National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Under experimental conditions *in vitro*, a quantitative assessment of the antimicrobial effect of the air-plasma jet have been carried out (indicator R). A higher resistance to plasma treatment of gram-positive strains was found compared to the resistance of gram-negative strains. Typical strains of microorganisms were less resistant to plasma exposure compared to isolates isolated from environmental objects and patients. The highest R = 99.9 % was observed for the isolate of gram-positive strain *Streptococcus pneumoniae* isolated from a patient with otolaryngologic pathology. For spore-forming microorganisms *Bacillus cereus* and yeast-like fungi *Candida albicans*, the studied treatment modes with an air plasma jet were ineffective.

Keywords: modeling, microorganisms, low-temperature plasma, antimicrobial effect.

References.

1. Fridman G., Friedman G., Gutsol A. et al. Applied Plasma Medicine. *Plasma Processes and Polymers*. 2008; 5(6): 503–33.

2. Joshi S. G., Cooper M., Yost A. et al. Nonthermal Dielectric-Barrier Discharge Plasma-Induced Inactivation Involves Oxidative DNA Damage and Membrane Lipid Peroxidation in Escherichia coli. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011; 55(3): 1053–62.

3. Rutala W. A., Weber D. J. Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview. *Am J Infect Control*. 2016; 44(5 Suppl): e1–6.

4. Dudchik N. V., Sychik S.I, Nezhvinskaya O. E. et al. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors. *Health Risk Analysis*. 2020; 2: 92–100.

5. Kazak A. V., Kirillov A., Simonchik L. et al. Inactivation of consortiums of microorganisms by air plasma jet at atmospheric pressure. *Plasma Medicine*. 2017; 7(2): 109–15.

6. Dudchik N. V., Emeliyanova O. A., Kazak A. V. et al. Estimation of biological effect of air plasma jet in model experiment. In: Sychik S. I., chief ed. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 27. Minsk; 2017: 20–3. (in Russian).

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

Поступила 24.10.2023

УДК 614.48:615.28

Миклис Н. И., Бурак И. И.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ДЕЗИНФЕКЦИИ

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Аннотация. Целью работы была гигиеническая оценка качества, безопасности и эффективности электрохимически активированных растворов анолита нейтрального и анолита нейтрального катодного, полученных на установках типа «Аквамед».

Результаты исследования показали, что полученные анолиты характеризуются оптимальными органолептическими показателями, не отличающимися от воды водопроводной. Средства обладают биоцидным действием, в том числе на микробные биопленки, а также высокой эффективностью обеззараживания. Являются экологически чистыми, малоопасными и относительно безвредными соединениями, не обладают кожно-раздражающими свойствами.

Зарегистрированное в установленном порядке дезинфицирующее средство «Анолит нейтральный» целесообразно применять по назначению в соответствии с Инструкцией по применению. Анолит нейтральный катодный можно рекомендовать для широкого применения в качестве эффективного и безопасного средства для дезинфекции в организациях здравоохранения, учреждениях образования, коммунальных предприятиях.

Ключевые слова: дезинфекция, анолит нейтральный, анолит нейтральный катодный, электрохимическая активация.

Введение. Для профилактики инфекционных заболеваний в организациях здравоохранения, учреждениях образования, коммунальных предприятиях широко применяются электрохимически активированные (далее — ЭХА) дезинфицирующие средства анолиты. В отличие от химических дезинфицирующих средств действующие компоненты анолитов не оказывают вредного воздействия на организм человека. К основным биоцидным ингредиентам указанных растворов относятся метастабильные пероксидные соединения, которые обычно синтезируются в организме человека и теплокровных животных и участвуют в процессах фагоцитоза. Экологически безопасные ЭХА растворы имеют время жизни, необходимое для осуществления процедуры обеззараживания. После использования они самопроизвольно деградируют без образования токсичных соединений и не требуют нейтрализации перед сливом в канализацию [1, 2].

ЭХА анолиты обладают универсальным спектром действия, оказывают повреждающее влияние на бактерии, грибы, вирусы и простейшие, не причиняя вреда клеткам тканей человека. По своей эффективности анолиты значительно превосходят такие известные дезинфектанты, как хлорамин, натрия гипохлорит и другие.

В Российской Федерации для получения ЭХА дезинфицирующих средств используются установки СТЭЛ [1]. В Республике Беларусь указанные растворы изготавливаются на установках типа «Аквамед» [2]. Полученное на установках «Аквамед» средство дезинфицирующее «Анолит нейтральный» эффективно в отношении микобактерий туберкулеза при содержании активного хлора 300 мг/дм^3, других бактерий, вирусов и грибов — 200 мг/дм^3. Средство применяется в нативном виде для дезинфекции поверхностей помещений, производственного и санитарно-технического оборудования, посуды, белья, предметов ухода, уборочного инвентаря в больничных, амбулаторно-поликлинических и аптечных организациях, учреждениях образования, предприятиях фармацевтической промышленности и жилищно-коммунального хозяйства в соответствии с «Инструкцией по применению» [3].

Следует отметить, что анолит нейтральный относится к ЭХА дезинфицирующим средствам второго поколения. В последнее время особое внимание уделяется ЭХА растворам третьего поколения — анолитам АНК (анолит нейтральный катодный). Анолит АНК применяется для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации в здравоохранении и других отраслях народного хозяйства [4, 5].

Анолит АНК на установках СТЭЛ получают из исходного 0,05–0,5 % раствора натрия хлорида, приготовленного на пресной или водопроводной воде, минерализованной до 0,1–1 г/дм^3, либо на обессоленной до указанных значений минеральной или морской воде. Технология получения включает первоначальную обработку исходного водно-солевого раствора в катодной камере, а затем в анодной камере электрохимического реактора РПЭ. Анолит АНК, полученный на первых установках СТЭЛ, имел малый срок хранения, большое содержание балластных веществ и обладал коррозионной способностью. В настоящее время анолит АНК третьего поколения с высокими антимикробными свойствами и моющей способностью на фоне низкой коррозионной активности в Российской Федерации получают на установках СТЕЛ-АНК-СУПЕР [5].

Анолит АН (анолит нейтральный) и анолит АНК (анолит нейтральный катодный) производятся на отечественных промышленных электрохимических установках типа «Аквамед» соответственно третьего и четвертого исполнения, состоящих из бездиафрагменного и диафрагменного реакторов, соединенных последовательно по электрическому току и гидравлическому потоку обрабатываемого раствора натрия хлорида. В указанных установках анолиты изготавливаются из водопроводной воды и поступающего через инжекционный насос концентрированного раствора натрия хлорида под действием электрического тока [6, 7]. В настоящее время предложены модернизированные установки типа «Аквамед» для получения анолита нейтрального и анолита нейтрального катодного из рабочего водного раствора натрия хлорида, подаваемого в установки электронасосом через блок контроля под действием электрического тока [8]. Однако гигиеническая оценка получаемых на установках «Аквамед» анолитов окончательно не произведена.

Цель работы: провести гигиеническую оценку качеству, безопасности и эффективности электрохимически активированных растворов анолита нейтрального и анолита нейтрального катодного, полученных на установках типа «Аквамед».

Материалы и методы. Электрохимически активированные растворы анолитов получали на электрохимических промышленных и модернизированных установках типа «Аквамед».

Выполнено 2 серии опытов. В 1-й серии определяли химико-аналитические показатели качества, токсикологические показатели безопасности в лабораторных и клинико-лабораторных исследованиях и микробиологические показатели эффективности *in vitro* и в натурных условиях у анолита нейтрального (АН), во 2-й серии — у анолита нейтрального катодного (АНК), полученных на промышленных и модернизированных установках. Определяемые химико-аналитические показатели качества включали органолептические (запах, цветность, прозрачность), физико-химические (водородный показатель, окислительно-восстановительный потенциал) показатели и массовую долю действующего вещества (содержание активного хлора). Запах, цветность и прозрачность определяли в соответствии с [9], водородный показатель (ед.), окислительно-восстановительный потенциал (мВ) — потенциометрическим методом на иономере лабораторном И-160 МП [10], содержание активного хлора (мг/дм^3) — методом йодометрического титрования [11].

Изучение токсикологических показателей безопасности анолита АН с содержанием активного хлора 426, анолита АНК — 305 мг/дм^3 в лабораторных исследованиях включало определение острой токсичности, кожно-раздражающего, ирритативного и сенсибилизирующего действия, в клинико-лабораторном исследовании на волонтерах — раздражающего и сенсибилизирующего действия. Острую токсичность исследовали при внутрижелудочном введении анолитов в дозах 1500, 3500, 5500 мг/кг на беспородных половозрелых белых крысах-самцах при однократном нанесении на выстриженные участки кожи спины крыс площадью 16 см^2 в дозах 100, 500, 2500 мг/кг и при вдыхании анолитов во время ингаляционной статической затравки крыс в течение 4 ч в насыщающей концентрации паров. Кожно-раздражающее действие определяли при однократном нанесении на выстриженные участки кожи спины крыс площадью 16 см^2 анолитов в дозе 20 мг/см^2, однократном и десятикратном по 4 ч в день нанесении анолитов на 2/3 хвостов в дозе 20 мг/см^2, ирритативное действие — при введении 25 мкл анолитов в нижний конъюнктивальный свод глаза морской свинки, сенсибилизирующее действие — на модели гиперчувствительности замедленного типа на белых мышах [12]. Раздражающее и сенсибилизирующее действие анолитов в клинико-лабораторном исследовании определяли на волонтерах в первичной и повторной «капельных» пробах при нанесении на кожу предплечья [13].

Изучение микробиологических показателей эффективности анолитов в дозе 213 мг/дм^3 включало определение *in vitro* чувствительности к ним стандартных тест-культур микробов и клинических штаммов бактерий, антимикробной активности анолитов в отношении стандартных тест-культур микробов, фунгицидной активности в отношении *Candida albicans ATCC 10231* и вирулицидной активности в отношении вируса ECHO 6, туберкулоцидной активности анолитов в дозе 319 мг/дм^3 в отношении *Mycobacterium terrae ATCC 157555*, а также биоцидного действия анолитов на микробные биопленки стандартных тест-культур и клинических штаммов, в натурных условиях — эффективности обеззараживания поверхностей после окончания работы с кишечной палочкой, а также контаминации стандартной тест-культурой *Escherichia coli ATCC 25922.*

Токсикологические показатели безопасности АН в лабораторных исследованиях и антимикробной активности в количественном суспензионном методе изучали на базе Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, вирулицидную активность — на базе Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии.

Чувствительность к анолитам стандартных тест-культур бактерий проводили при экспозиции 30, 45 и 60 мин в качественном суспензионном методе, клинических штаммов — в диско-диффузионном методе, антимикробную активность анолитов в отношении стандартных тест-культур бактерий — в количественном суспензионном методе, фунгицидную активность — в количественном суспензионном методе в отношении *C. albicans ATCC 10231*, туберкулоцидную активность — при экспозиции 90 мин в количественном суспензионном методе в отношении *M. terrae ATCC 157555*, вирулицидную активность при экспозиции 90 мин — в суспензионном методе в отношении вируса ECHO 6 [14–17] биоцидное действие анолитов на микробные биопленки — в качественном методе в 96-луночном планшете в отношении стандартных штаммов *Staphylococcus aureus ATCC 29243, 1123, E. coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Proteus mirabilis ATCC 25933* и 21 клинического штамма, в том числе 8 штаммов *S. aureus (1066, 612, 593, 800, 1119,*

1068, 732, 733), 7 — *Acinetobacter baumannii (605, 811, 604, 808, 692, 595, 596)* и 6 — *P. aeruginosa (565, 702, 586, 727, 1137, 1317)*, предварительно определив способность изолятов к биопленкообразованию количественным методом [18, 19]. Эффективность обеззараживания анолитами поверхностей изучали при экспозиции 30 и 60 мин [20].

Полученные результаты исследования обрабатывали с использованием параметрических методов статистического анализа пакетом прикладных программ Statistica, Microsoft Excel, значимость различий средних значений оценивали по коэффициенту Стьюдента (t), достоверность сдвигов учитывали при $p \leqslant 0,05$. Данные представлены в виде M ± m, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего значения.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования 1-й серии показали, что полученный на промышленной и модернизированной установках «Аквамед» АН в стандартных условиях представляет собой прозрачную бесцветную жидкость со слабым запахом хлора в 1,17 ± 0,4 балла, pH 7,1 ± 0,11 ед., окислительно-восстановительным потенциалом 877 ± 23 мВ и содержанием активного хлора 214 ± 15 мг/дм^3. При хранении АН в герметично укупоренной темной пластиковой таре при комнатной температуре в защищенном от прямого света месте на 7-е сутки показатель pH был несущественно выше на 0,1 ед. по сравнению с исходными значениями и до 30-х суток оставался на таком же уровне. Содержание активного хлора у АН оставалось на изначальном уровне в течение 15 суток, а к 30-м суткам снижалось в 1,4 раза по сравнению с исходными данными. У экспонированного в открытых колбах на свету АН на 6-е сутки показатель pH повышался на 0,8–1,2 ед. по сравнению с исходным уровнем, а с 9-х по 30-е сутки снижался на 0,6–0,94 ед. по сравнению с 6-ми сутками. Содержание активного хлора на 6-е сутки достоверно снижалось в 2,3 раза, а к 30-м суткам активный хлор не обнаруживался.

При внутрижелудочном введении АН через 10–15 мин у крыс отмечалось легкое возбуждение, а в дальнейшем общее состояние на протяжении 14 дней наблюдений у подопытных животных не отличалось от контроля. Изменений в поведении и гибели животных в течение всего периода наблюдений не отмечалось.

Однократные аппликации АН на выстриженные участки спины крыс не вызывали признаков интоксикации и гибели подопытных животных. Нанесение его на выстриженные участки спины площадью 16 см^2 в дозе 20 мкл/см^2 на 4 ч вызывало у крыс слабую эритему со среднегрупповым суммарным баллом выраженности эритемы кожи 0,5 балла. Введение 25 мкл АН в нижний конъюнктивальный свод глаза морской свинки вызывало слабое покраснение со среднегрупповым суммарным баллом выраженности раздражения слизистой глаза 1,0 балл. При ингаляционной статической затравке белых крыс АН в течение 4 ч в насыщающей концентрации паров изменения поведенческих реакций и гибели подопытных животных не установлено. При введении в лапу мыши на 6-е сутки опыта провокационной пробы тест опухания лапы мыши в опыте и контроле достоверно не отличался.

В условиях однократного и десятикратного по 4 ч в день воздействия АН на кожу 2/3 хвостов крыс на протяжении всего эксперимента не отмечалось клинических проявлений интоксикации, симптомов раздражения кожных покровов (мелкочешуйное шелушение эпидермиса, сухость, отек кожи, эритематозные реакции) и летальных исходов. В клинико-лабораторном исследовании у волонтеров субъективных признаков раздражения кожи и эритемы при аппликациях АН в первичной и повторной «капельных» пробах не наблюдалось.

В качественном суспензионном пробирочном методе после инкубирования в термостате при 37 °С в течение 48 ч содержимое пробирок с АН и опытных пробирок со стандартными тест-культурами микробов *E. coli ATCC 25922, S. aureus ATCC 29243, P. aeruginosa ATCC 27853, P. mirabilis ATCC 25933, C. albicans ATCC 10231* с добавлением АН было прозрачным, контрольных — мутным. На секторах чашек Петри с посевами содержимого пробирок с АН и опытных пробирок рост всех микробов был подавлен, в контрольных пробирках отмечался их рост.

В диско-диффузионном методе АН обусловил зону подавления роста клинических штаммов *A. baumannii 1050, 1645, 1316, 1022, 847, 886* с диаметром 10,9 ± 1,1 мм, *Klebsiella pneumoniae 535, 1051, 340, 584, 867, 868* — 11 ± 0,9 мм, *S. aureus 397, 1568, 1191, 806, 1230, 1049* — 9,8 ± 0,5 мм, *P. aeruginosa 1573, 1020, 1214, 1074, 1558, 1612* — 10,9 ± 0,7 мм.

В количественном суспензионном тесте в отношении стандартных тест-культур у АН, полученного на промышленной установке, фактор редукции (далее — RF) в отношении *E. coli* без бел-

ковой нагрузки при экспозиции 60 мин составил 6,6 lg, *P. aeruginosa* — 6,9 lg, *S. aureus* — 6,8 lg, у АН, полученного на модернизированной установке, RF в отношении *E. coli* при экспозиции 30 мин составил 5,2 ± 0,1 lg, экспозиции 60 мин — 5,9 ± 0,6 lg, *P. aeruginosa* — 5,5 ± 0,7 lg и 5,6 ± 0,6 lg, *P. mirabilis* — 5,2 ± 0,3 lg и 5,7 ± 0,6 lg, *S. aureus* — 6,2 ± 0,8 lg и 6,4 ± 0,6 lg соответственно.

Обработка АН поверхностей после работы и контаминированных кишечной палочкой привела к 100 % подавлению роста микробов через 60 мин. В смывах с поверхностей столов после работы обнаружено 698 ± 60 КОЕ / 100 см^2, после контаминации *E. coli* — 1 × 10^5 КОЕ / 100 см^2.

Вирулицидная активность АН в отношении вируса ECHO 6 составила без экспозиции 9,93, при экспозиции 30 мин — 4,04 lg $ТЦД_{50}$/см^3 по сравнению с контролем (10,10 lg $ТЦД_{50}$/см^3).

В количественном суспензионном тесте в отношении стандартных тест-культур у АН RF в отношении *C. albicans* без белковой нагрузки при экспозиции 60 мин составил 5,8 lg. АН с содержанием 319 мг/дм^3 активного хлора при экспозиции 90 мин привел к подавлению роста *M. terrae*, стандартизированных до 10^9 КОЕ/см^3 с RF 6,6 lg.

АН подавил рост 16 штаммов, способных к высокому биопленкообразованию (59,3 % из всех исследуемых штаммов), 7 штаммов, способных к умеренному биопленкообразованию (29,6 %), и 3 штаммов, способных к низкому биопленкообразованию (11,1 %).

Результаты 2-й серии опытов показали, что полученный на промышленной и модернизированной установках «Аквамед» АНК в стандартных условиях представлял прозрачную бесцветную жидкость со слабым запахом хлора, водородным показателем 7,45 ± 0,05 ед., окислительно-восстановительным потенциалом +927 ± 15,2 мВ, содержанием активного хлора 301,7 ± 3,8 мг/дм^3.

Внутрижелудочное введение подопытным животным АНК привело через 10–15 мин к возбуждению крыс. В дальнейшем общее состояние на протяжении 14 дней наблюдений у подопытных животных не отличалось от контроля. Изменений в поведении и гибели животных в течение всего периода наблюдений не отмечалось.

Однократные аппликации АНК на выстриженные участки спины крыс не вызывали признаков интоксикации и гибели подопытных животных.

При нанесении его на выстриженные участки спины площадью 16 см^2 в дозе 20 мкл/см^2 на 4 ч, а также в условиях однократного и десятикратного по 4 ч в день воздействия АНК на кожу 2/3 хвостов крыс на протяжении всего эксперимента не отмечалось клинических проявлений интоксикации, симптомов раздражения кожных покровов (мелкочешуйное шелушение эпидермиса, сухость, отек кожи, эритематозные реакции) и летальных исходов.

В клинико-лабораторном исследовании у волонтеров субъективных признаков раздражения кожи и эритемы под воздействием АНК в первичной и повторной «капельных» пробах не наблюдалось.

В качественном суспензионном пробирочном методе после инкубирования в термостате при 37 °С в течение 48 ч содержимое пробирок с АНК и опытных пробирок со стандартными тест-культурами микробов *E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, P. mirabilis* с добавлением АНК было прозрачным, контрольных — мутным. На секторах чашек Петри с посевами содержимого пробирок с АНК и опытных пробирок рост всех микробов был подавлен, в контрольных пробирках отмечался их рост.

В диско-диффузионном методе АНК обусловил зону подавления роста клинических штаммов *A. baumannii 1050, 1645, 1316, 1022, 847, 886* с диаметром 10,5 ± 0,6 мм, *K. pneumoniae 535, 1051, 340, 584, 867, 868* — 10 ± 0,6 мм, *S. aureus 397, 1568, 1191, 806, 1230, 1049* — 8,9 ± 0,5 мм, *P. aeruginosa 1573, 1020, 1214, 1074, 1558, 1612* — 9,8 ± 0,5 мм.

Фактор редукции у АНК в отношении стандартных тест-культур микробов без белковой нагрузки в отношении всех стандартных тест-культур *E. coli, P. aeruginosa, P. mirabilis* и *S. aureus* был более 5 lg.

Обработка поверхностей после работы и контаминированных кишечной палочкой АНК привела к 100 % подавлению роста микробов. В смывах с поверхностей столов после работы обнаружено 698 ± 60, после контаминации *E. coli* — 1 × 10^5 КОЕ / 100 см^2.

В количественном суспензионном тесте в отношении стандартных тест-культур у АНК фактор редукции в отношении *C. albicans* без белковой нагрузки составил 6,9 lg.

АНК подавил рост 16 штаммов, способных к высокому биопленкообразованию, 7 штаммов, способных к умеренному биопленкообразованию, и 3 штаммов, способных к низкому биопленкообразованию.

Результаты исследования позволяют заключить, что анолит нейтральный, полученный на промышленной и модернизированной установках «Аквамед», является качественным по химико-аналитическим показателям, безопасным по токсикологическим показателям, эффективным по микробиологическим показателям инновационным дезинфицирующим средством и соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 [20] и Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований [21]. Так, он характеризуется оптимальными органолептическими показателями, не отличающимися от воды водопроводной. АН имеет нейтральную среду, выраженный положительный окислительно-восстановительный потенциал и действующие вещества в виде кислородсодержащих соединений хлора в концентрации 0,02–0,04 %, определяемые как активный хлор и обеспечивающие бактерицидную, в том числе туберкулоцидную, вирулицидную и фунгицидную активность.

АН является метастабильным соединением и при хранении в открытых колбах на свету стабилен в течение 6 суток, а полностью деградирует до исходных продуктов в течение 30 суток. Вместе с тем при хранении в герметично упакованной пластиковой таре в недоступном для солнечных лучей месте при комнатной температуре сохраняет свою стабильность в течение двух недель. Учитывая это и получение анолита из экологически чистых воды водопроводной и пищевой поваренной соли, его следует отнести к экологически чистым соединениям.

При однократном введении в желудок и нанесении на кожу АН является малоопасным (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007.76) и относительно безвредным (VI класс токсичности веществ в соответствии с модификационной классификацией Организации экономического содействия и развития OECD) соединением с $ЛД_{50}$ более 5500 мг/кг, по параметрам острой дермальной токсичности — веществом IV класса опасности по ГОСТ 12.1.007.76 с $ЛД_{50}$ более 2500 мг/кг.

По выраженности кожно-раздражающего действия он относится к 4 классу веществ по классификации выраженности местно-раздражающих свойств [22] и к нулевому классу в соответствии с Инструкцией 1.1.11-12-35-2004 как не обладающий кожно-раздражающими свойствами [12]. По ирритативному действию он относится к 4 классу веществ по классификации выраженности раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, по ингаляционному действию в насыщающей концентрации паров — к 4 классу малоопасных веществ по классификации химических веществ по степени летучести ($С_{20}$). Он характеризуется слабой аллергенной активностью согласно гигиенической классификации по аллергенности и отсутствием раздражающего и сенсибилизирующего действия на волонтерах.

АН обладает широким спектром бактерицидного действия, в частности в отношении кишечной и синегнойной палочек, золотистого стафилококка, протея, туберкулоцидным действием в отношении микобактерий терра, фунгицидным действием в отношении кандиды, вирулицидным действием в отношении вируса ECHO 6 и проявляет биоцидную активность в отношении стандартных тест-культур и клинических штаммов, образующих биопленки.

Дезинфицирующее средство «Анолит нейтральный», изготовленное в лаборатории «Научно-практического центра дезинфектологии» ВГМУ, широко применялось для обработки помещений и оборудования во время пандемии коронавирусной инфекции и показало высокую эффективность обеззараживания в организациях здравоохранения, учреждениях образования и военизированных организациях.

Анолит нейтральный катодный, полученный на промышленной и модернизированной установках «Аквамед», также является качественным по химико-аналитическим показателям, безопасным по токсикологическим показателям, эффективным по микробиологическим показателям и соответствует требованиям СанПиН 21-112-99 «Дезинфекционные средства и технологии. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфицирующих средств» и Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору. Он характеризуется оптимальными органолептическими показателями, не отличающимися от воды водопроводной, имеет слабую щелочную среду и выраженный положительный окислительно-восстановительный потенциал.

При однократном введении в желудок и нанесении на кожу АНК является малоопасным (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007.76) и относительно безвредным (VI класс токсичности веществ в соответствии с модификационной классификацией Организации экономического содействия и развития OECD) соединением с $ЛД_{50}$ более 5500 мг/кг, по параметрам острой дермальной токсичности — веществом IV класса опасности по ГОСТ 12.1.007.76 с $ЛД_{50}$ более 2500 мг/кг.

По выраженности кожно-раздражающего действия он относится к 4 классу веществ по классификации выраженности местно-раздражающих свойств [22] и к нулевому классу в соответствии с Инструкцией 1.1.11-12-35-2004 как не обладающий кожно-раздражающими свойствами [12] и характеризуется меньшим раздражающим действием на кожу, чем анолит нейтральный.

АНК обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении стандартных тест-культур кишечной и синегнойной палочек, стафилококка золотистого, протея и фунгицидного действия в отношении кандиды *in vitro* и эффективным обеззараживанием поверхностей от микробов и кишечной палочки. Вместе с тем анолит нейтральный катодный, как более очищенный в процессе получения, чем анолит нейтральный, после обработки поверхностей не оставляет следов и не нуждается в последующем смывании.

Заключение. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Анолиты АН и АНК, полученные на промышленных и модернизированных установках типа «Аквамед», являются качественными по химико-аналитическим показателям, безопасными по токсикологическим показателям, эффективными по микробиологическим показателям и соответствуют требованиям СанПиН 21-112-99 «Дезинфекционные средства и технологии. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфицирующих средств» и Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору.

2. Зарегистрированное в установленном порядке дезинфицирующее средство «Анолит нейтральный» целесообразно применять по назначению в соответствии с Инструкцией по применению» согласованной Министерством здравоохранения Республики Беларусь как эффективное средство борьбы с микробами, в том числе возбудителем COVID-19.

3. Полученный на отечественной промышленной и модернизированной электрохимической установке типа «Аквамед» анолит нейтральный катодный можно рекомендовать для широкого применения в качестве эффективного и безопасного средства для дезинфекции в организациях здравоохранения, учреждениях образования, коммунальных предприятиях.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования выполнены на кафедрах экологической и профилактической медицины, клинической микробиологии, инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в рамках НИР «Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней человека» (Рег. № НИОКТР 20191502).

Литература

1. *Бахир, В. М.* Электрохимическая активация. Изобретения, техника, технология / В. М. Бахир. — М., 2014. — 509 с.

2. Гигиеническая оценка дезинфицирующего средства «Анолит нейтральный» / И. И. Бурак [и др.] // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. — 2014. — Т. 13, № 5. — С. 105–112.

3. Инструкция по применению дезинфицирующего средства «Анолит нейтральный», полученного на установке типа «АКВАМЕД» производства ЧНПУП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь) : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.08.2014. — Минск: ГУ «РЦГЭ и ОЗ» МЗ РБ, 2014. — 5 с.

4. *Миклис, Н. И.* Эффективность применения анолита АНК в больницах / Н. И. Миклис, И. И. Бурак, И. И. Генералов // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред.: В. П. Филонов. — Минск, 2008. — Вып. 11. — С. 157–163.

5. Инструкция по применению дезинфицирующего средства Анолит АНК-СУПЕР фирмы ООО «Делфин Аква» (Россия), полученного из установок СТЭЛ-АНК-СУПЕР, для целей дезин-

фекции и стерилизации, рег. № ДА 005–13: согласована ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора 15.03.2013. — М., 2013. — 19 с.

6. Установка для приготовления дезинфицирующих, моющих и других растворов типа «Аквамед»: паспорт. — Гомель : ЧНПУП «Акваприбор», 2014. — 22 с.

7. Электрохимическая установка для получения анолита катодного: пат. BY 4314 U / И. И. Бурак, Н. И. Миклис, С. И. Бурак, В. С. Морозов. — Опубл. 01.03.2008.

8. Модернизированная установка «Аквамед-03» для изготовления дезинфицирующих и моющих средств с автоматической подачей солевого раствора: рацпредложение № 18, 30.06.2023 / Н. И. Миклис [и др.]. — Витебск: ВГМУ, 2023.

9. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. — Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. — Молодечно: Типография «Победа», 2012. — 1220 с.

10. *Евстратова, К. И.* Практикум по физической и коллоидной химии / К. И. Евстратова. — М.: Высш. шк., 1990. — С. 72–167.

11. Гипохлорит натрия. Технические условия: ГОСТ 11086-76. — Введ. 01.07.1977. — М. : Изд-во стандартов, 1986. — 9 с.

12. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004 № 131. — Минск, 2004. — 43 с.

13. Продукция парфюмерно-косметическая. Методы определения и оценки клинико-лабораторных показателей безопасности: ГОСТ 33483-2015. — Введ. 01.09.2016. — Минск: Госстандарт, 2016. — 16 с.

14. Инструкция 11-20-204-2003. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 12.12.2003. — Минск, 2003. — 41 с.

15. Средства дезинфицирующие. Суспензионный метод определения антимикробной активности: ГОСТ Р 59072–2020. — Введ. 01.02.2021. — М.: Стандартинформ, 2020. — 15 с.

16. Antibacterial effects of some antiseptics and disinfectants / A. K. Saha [et al.] // J. Life Earth Sci. — 2009. — Vol. 3–4. — P. 19–21.

17. Исследование вирулицидных свойств дезинфицирующих и антисептических препаратов: метод. рек., рег. № 67-9610: утв. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 04.04.1996. — Минск, 1996. — 15 с.

18. Методы оценки эпидемиологической значимости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: инструкция по применению, рег. № 005–0515: утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь. — Минск, 2015. — 30 с.

19. *Окулич, В. К.* Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии / В. К. Окулич, А. А. Кабанова, Ф. В. Плотников. — Витебск : ВГМУ, 2017. — 300 с.

20. СанПиН 21-112-99. Дезинфекционные средства и технологии. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфицирующих средств: утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 06.01.1999 № 2. — Минск, 1999. — 12 с.

21. Требования к дезинфицирующим средствам [Электронный ресурс] // Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). — Гл. II, разд. 20: утв. решением Комиссии таможенного союза 28.05.2010 № 299. — Режим доступа: http://www.tsouz.ru/db/techregulation/sanmeri/Documents/Dezsredstva.pdf. — Дата доступа: 26.10.2023.

22. Руководство Р 4.2.2643-10. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. 3.5. Дезинфектология. — М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 615 с.

Miklis N. I., Burak I. I.

HYGIENIC ASSESSMENT OF ELECTROCHEMICALLY ACTIVATED SOLUTIONS FOR DISINFECTION

Educational institution «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Belarus

The purpose of this work was hygienic assessment of quality, safety and effectiveness of electrochemically activated solutions of neutral anolyte and neutral cathode anolyte, obtained on the «Aquamed» installations.

Results of research have shown that the anolytes are characterized by optimal organoleptic characteristics that do not differ from tap water. The products have a biocidal effect, including on microbial biofilms, as well as high disinfection efficiency. It is an environmentally friendly, low-hazard and relatively harmless compounds, does not have skin irritating properties.

It is advisable to use the disinfectant «Anolyte neutral», registered in accordance with the established procedure, for its intended purpose in accordance with the Instructions for Use. Neutral cathode anolyte can be recommended for widespread usage as an effective and safe disinfectant in healthcare organizations, educational institutions, and public utilities.

Keywords: disinfection, neutral anolyte, neutral cathode anolyte, electrochemical activation.

References.

1. Bahir V. M. Electrochemical activation. Inventions, equipment, technology. Moscow; 2014. 509 p. (in Russian)

2. Burak I. I., Miklis N. I., Shiryakova T. A. et al. Hygienic assessment of the disinfectant «Anolyte neutral». *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2014; 5(13): 105–12. (in Russian)

3. Instruction 16-12-01/7374. Instructions for the use of the disinfectant «Anolyte neutral», obtained on the installation «AKVAMED» type produced by «Akvapribor». Minsk; 2014. 5 p. (in Russian)

4. Miklis N. I., Burak I. I., Generalov I. I. Efficiency of using ANK anolyte in hospitals. In: Filonov V. P. chief ed. *Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Republican Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 11. Minsk; 2008: 157–63. (in Russian)

5. Instruction DA 005–13. Instructions for the use of the disinfectant Anolyte ANK-SUPER from Delfin Aqua LLC (Russia), obtained from STEL-ANK-SUPER installations, for the purposes of disinfection and sterilization. Moscow; 2013. 19 p. (in Russian)

6. Installation for preparing disinfectant, detergent and other solutions of the «Akvamed» type: passport. Gomel': «Akvapribor»; 2014. 22 p. (in Russian)

7. Burak I. I., Miklis N. I., Burak S. I., Morozov V. S. Electrochemical installation for producing cathode anolyte. Patent 4314 U, BY; 2008. (in Russian)

8. Miklis N. I., Burak I. I., Roshhin N.V, Gitlin V. I. Modernized installation «Aquamed-03» for the production of disinfectants and detergents with automatic supply of saline solution: rationalization proposal. Vitebsk: VGMU; 2023. (in Russian)

9. Sheryakov A. A., ed. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. v. 1: General methods of quality control of medicines. Molodechno: Tipografiya Pobeda; 2012. 1220 p. (in Russian)

10. Evstratova K. I. Workshop on physical and colloidal chemistry. Moscow: Vysshaya shkola; 1990: 72–167. (in Russian)

11. State Standard 11086-76. Sodium hypochlorite. Specifications. Moscow: Izdatel'stvo standartov; 1986. 9 p. (in Russian)

12. Instruction 1.1.11-12-35-2004. Requirements for experimental studies for primary toxicological assessment and hygienic regulation of substances. Minsk; 2004. 43 p. (in Russian)

13. State Standard 33483-2015. Perfume and cosmetic products. Methods for determination and assessment of clinical and laboratory safety indicators. Minsk; 2016. 16 p. (in Russian)

14. Instruction 11-20-204-2003. Methods for checking and assessing the antimicrobial activity of disinfectants and antiseptics. Minsk; 2003. 41 p. (in Russian)

15. State Standard R 59072-2020. Disinfectants. Suspension test for the determination of antimicrobic efficiency. Moscow; 2020. 15 p. (in Russian)

16. Saha A. K. Haque M., Karmaker S., Mohanta M. Antibacterial effects of some antiseptics and disinfectants. *J. Life Earth Sci*. 2009; 3: 19–21.

17. Manual 67–9610. Study of the virucidal properties of disinfectants and antiseptics. Minsk; 1996. 15 p. (in Russian)

18. Manual 005–0515. Methods for assessing the epidemiological significance of pathogenic and opportunistic microorganisms. Minsk; 2015. 30 p. (in Russian)

19. Okulich V. K., Kabanova A. A., Plotnikov F. V. Microbial biofilms in clinical microbiology and antibacterial therapy. Vitebsk: VGMU; 2017. 300 p. (in Russian)

20. SanPiN 21–112–99. Disinfectants and technologies. Standard indicators of safety and effectiveness of disinfectants. Minsk; 1999. 12 p. (in Russian)

21. Requirements for disinfectants. In: Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control). Ch. II, section 20. Moscow; 2010. Available at: http://www.tsouz.ru/db/techregulation/sanmeri/Documents/Dezsredstva.pdf (accessed 26 October 2023). (in Russian)

22. Manual R 4.2.2643–10. Methods of laboratory research and testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety. 3.5. Disinfectology. Moscow; 2010. 615 p. (in Russian)

e-mail для переписки: *miklisnatalia@gmail.com*

Поступила 26.10.2023

УДК 616-056.3-031.81-036.111-092.4:615.065 (047.31)

Павлов К. И., Метелица Т. Г., Филонюк В. А., Потапнёв М. П., Семёнов И. П., Летковская Т. А., Неровня А. М., Бутько Л. В., Макаревич Ж. А., Чегодаева Е. В., Матлакова М. А., Федосеева О. Ю., Лагода О. Ю., Лепешко П. Н., Арабей С. В.

ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕЛКОВИДВАК ВЫЗЫВАТЬ СИСТЕМНУЮ АКТИВНУЮ АНАФИЛАКСИЮ У МОРСКИХ СВИНОК

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

Аннотация. Целью настоящего исследования было оценить способность образцов опытно-промышленной серии вакцины БелКовидВак вызывать системную активную анафилаксию у морских свинок. Сенсибилизация низкой и высокой дозой вакцины БелКовидВак (соответственно 1/10 и 1,0 дозы, указанной на ампуле) выполнялась трехкратно: подкожно на первые, внутримышечно на третьи и пятые сутки; разрешающие дозы вводились двукратно внутрисердечно на 19-е и 26-е сутки. Лабораторным животным контрольных экспериментальных групп в те же сроки и тем же способом введения выполняли инъекции 0,9 % раствора NaCl (отрицательный контроль анафилаксии) и 10 % раствора альбумина человека (положительный контроль анафилаксии). Введение морским свинкам вакцины БелКовидВак в обеих исследованных дозах не вызывало реакции системной активной анафилаксии. Анафилактический индекс (AI) по шкале Weigle, W.O. составил 0,0 балла в экспериментальных группах самцов и самок, сенсибилизированных высокой и низкой дозой вакцины БелКовидВак. При этом в экспериментальных группах положительного контроля анафилаксии на 10 % раствор альбумина человека наблюдалась высокая реактогенность лабораторных животных (AI на 19-е сутки: для самцов — 1,2 балла, для самок — 2,2 балла; на 26-е сутки: для самцов — 2,1 балла, для самок — 2,0 балла).

Ключевые слова: вакцина для медицинской профилактики COVID-19, доклинические исследования, системная активная анафилаксия, морские свинки.

Введение. Исследования безопасности и эффективности новых разрабатываемых вакцин — неотъемлемый элемент их последующего успешного применения. Доклиническое изучение иммунобиологического препарата вакцины — этап, предшествующий клиническим исследованиям. Изучение безопасности инактивированной цельновирионной вакцины для медицинской профилактики COVID-19 направлено на выявление основных побочных эффектов, которые в отношении иммунобиологических лекарственных средств определяются в первую очередь иммунотоксическим воздействием, развитием аутоиммунных реакций и реакций гиперчувствительности [1, 2].

Системная анафилаксия — самое опасное проявление аллергизирующего действия ксенобиотика. Клинический протокол «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях», утвержденный в 2021 г., определяет понятие «анафилаксия» как «острая, фатальная, системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым началом с жизнеугрожающими проявлениями со стороны дыхательных путей, нарушением дыхания и гемодинамики, ассоциирующимися обычно с изменениями со стороны кожи и слизистых». Патофизиологические проявления анафилаксии шире, чем анафилактический шок («острая сердечно-сосудистая недостаточность, возникшая в результате анафилаксии») [3].

Эксперимент по исследованию системной активной анафилаксии — наиболее эффективный и наглядный метод подтверждения аллергизирующих свойств препарата среди доклинических исследований, составляющих общую программу оценки безопасности вакцины. Оценка анафилактогенной активности посредством исследования системной активной анафилаксии является обязательной для исследования новых препаратов, содержащих высокомолекулярные и белковые соединения [1, 2]. Тест-системой для исследования системной активной анафилаксии наиболее часто является морская свинка. Проявления анафилаксии у морских свинок и человека сходны. У морских свинок активация гистаминовых H_1-рецепторов увеличивает сосудистую проницаемость, вызывает спазм гладких мышц трахеи и бронхов, способствует аллергически-воспалительному поражению легких [1, 2].

Цель настоящего исследования — оценить способность готовой лекарственной формы опытно-промышленной серии лекарственного препарата БелКовидВак вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, цельновирионной инактивированной, суспензии для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза в ампуле в упаковке № 5, производитель ОАО «БелВитунифарм», РУП «Белмедпрепараты» (далее — вакцина БелКовидВак) вызывать системную активную анафилаксию у морских свинок.

Материалы и методы. Организация, подготовка и проведение исследования реализовывались в соответствии с техническими нормативными правовыми актами, регулирующими доклинические исследования лекарственных средств. При разработке дизайна эксперимента были учтены требования Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89), Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов (утверждены решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202) и руководства для производителей от FDA по разработке и лицензированию вакцин для профилактики COVID-19 [4].

Для исследования использовались половозрелые самцы и самки беспородных гладкошерстных морских свинок (*Cavia porcellus*). Животные были доставлены двумя равными партиями из Филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики Б. П. Константинова Национально-исследовательского центра «Курчатовский институт» — «Питомник лабораторных животных „Рапполово“» (Российская Федерация, Ленинградская область, Всеволожский район, деревня Рапполово). Окраска — преимущественно светлых тонов (белые, белые с пятнами). Масса самцов на день первой сенсибилизирующей инъекции — 641–690 г; масса самок — 611–650 г. Лабораторные животные получали стандартное питание (комбикорм, сочные корма, сено луговое) в соответствии с рационом, разработанным в виварии БГМУ для морских свинок. С целью минимизации дополнительного контакта с антигеном во время экспериментов морские свинки содержались в закрытом режиме в шкафах вентилируемых (производитель — открытое акционерное общество «Ламсистемс», Республика Беларусь) в соответствии с нормами индивидуального размещения [5].

В соответствии с дизайном исследования способности образцов опытно-промышленной серии вакцины БелКовидВак вызывать системную активную анафилаксию у морских свинок были сформированы 4 экспериментальные группы лабораторных животных двух полов: группа отрицательного контроля анафилаксии (сенсибилизирующие инъекции 0,9 % раствора хлорида натрия (производитель — Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд», Республика Беларусь)), группа положительного контроля анафилаксии (сенсибилизация препаратом «Альбумин, раствор для инфузий 100 мг/мл по 100 мл» (производитель — государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр

трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Республика Беларусь)), группа сенсибилизации низкой дозой вакцины БелКовидВак (1/10 дозы, указанной производителем на ампуле препарата), группа сенсибилизации высокой дозой вакцины БелКовидВак (1,0 дозы, указанной производителем на ампуле препарата).

Исследование выполнено в 2 этапа в идентичных условиях, в рамках каждого этапа в экспериментальную группу входило по 7 лабораторных животных каждого пола. Данная схема опыта позволила сформировать итоговую экспериментальную группу в количестве 10 особей, достаточном для расчета анафилактического индекса и статистической обработки данных.

Для сенсибилизации вакцину БелКовидВак вводили на 1-е, 3-и, 5-е сутки эксперимента в дозах, составляющих 1/10 (далее — низкая доза) и 1,0 (далее — высокая доза) дозы, указанной производителем на ампуле препарата, что соответствовало объему 50 и 500 мкл вакцины БелКовидВак соответственно. Для отрицательного контроля анафилаксии при сенсибилизации 0,9 % раствор хлорида натрия вводили лабораторным животным на 1-е, 3-и, 5-е сутки эксперимента в объеме 500 мкл. Для положительного контроля анафилаксии 10 % раствор альбумина вводили лабораторным животным на 1-е, 3-и, 5-е сутки эксперимента в объеме 500 мкл, что соответствовало 50 мг альбумина на одну сенсибилизацию.

Разрешающую дозу вакцины БелКовидВак вводили внутрисердечно на 19-е и 26-е сутки эксперимента. У лабораторных животных, троекратно сенсибилизированных низкой дозой вакцины БелКовидВак, разрешающая доза вакцины БелКовидВак составила 150 мкл/жив. (суммарная сенсибилизирующая доза, полученная при троекратной сенсибилизации). У лабораторных животных, троекратно сенсибилизированных низкой дозой вакцины БелКовидВак, разрешающая доза вакцины БелКовидВак составила 500 мкл как максимальная для внутрисердечной инъекции морским свинкам.

Лабораторным животным экспериментальных групп отрицательного контроля разрешающая инъекция выполнялась на 19-е и 26-е сутки эксперимента внутрисердечным введением вакцины БелКовидВак в объеме 500 мкл. Лабораторным животным экспериментальных групп положительного контроля разрешающая инъекция выполнялась на 19-е и 26-е сутки эксперимента внутрисердечным введением 10 % раствора альбумина в объеме 500 мкл, что соответствовало 50 мг альбумина (таблица 1).

Таблица 1 — Способы и объемы препаратов, вводимых лабораторным животным

Экспериментальная группа	Схема исследования и объемы препаратов, вводимые лабораторным животным				
Отрицательный контроль (ОК)	сенсибилизирующая доза 500 мкл 0,9 % раствора NaCl			разрешающая доза 500 мкл вакцины БелКовидВак	
	способы введения				
	подкожно	внутримышечно	внутримышечно	внутрисердечно	внутрисердечно
Положительный контроль (ПК)	сенсибилизирующая доза 500 мкл 10 % раствора альбумина			разрешающая доза 500 мкл 10 % раствора альбумина	
	способы введения				
	подкожно	внутримышечно	внутримышечно	внутрисердечно	внутрисердечно
Сенсибилизация низкой дозой вакцины БелКовидВак (доза 0,1)	сенсибилизирующая доза 50 мкл вакцины БелКовидВак			разрешающая доза 150 мкл вакцины БелКовидВак	
	способы введения				
	подкожно	внутримышечно	внутримышечно	внутрисердечно	внутрисердечно
Сенсибилизация высокой дозой вакцины БелКовидВак (доза 1)	сенсибилизирующая доза 500 мкл вакцины БелКовидВак			разрешающая доза 500 мкл вакцины БелКовидВак	
	Способы введения				
	подкожно	внутримышечно	внутримышечно	внутрисердечно	внутрисердечно

Клинические наблюдения за лабораторными животными в течение всего эксперимента включали изучение следующих параметров: сроки гибели, признаки интоксикации, исследование двигательной активности.

Проявления системной активной анафилаксии оценивались в индексах по Weigle, W.O. [1, 2, 6]. Баллы (в плюсах) выставлялись по следующим признакам реакции на разрешающую дозу:

0 — шок не развился, признаки его отсутствуют;

+ — шок слабый (некоторое беспокойство, учащенное дыхание, почесывание мордочки, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, шерсть взъерошена);

++ — шок умеренный (небольшие судороги, выраженные явления бронхоспазма);

+++ — шок тяжелой степени (общие судороги, асфиксия, животное теряет способность удерживаться на лапах, падает на бок, не погибает);

++++ — шок со смертельным исходом.

Вычисление анафилактического индекса (AI) по Weigle, W.O. проводилось по формуле (1):

$$AI = \frac{(N \times 4) + (N_1 \times 3) + (N_2 \times 2) + (N_3 \times 1) + (N_4 \times 0)}{N + N_1 + N_2 + N_3 + N_4}, \quad (1)$$

где N — число морских свинок, у которых наступила смерть;

N_1 — число морских свинок, у которых развился тяжелый шок;

N_2 — число морских свинок, у которых развился умеренный шок;

N_3 — число морских свинок, у которых развился слабый шок;

N_4 — морские свинки, у которых не наступило шока.

Реакции на введение (манипуляционные реакции), которые не соответствовали клиническим проявлениям анафилаксии, обозначали «+/–» и интерпретировали как 0 баллов по шкале Weigle, W.O. в отношении способности вызывать данную реакцию.

При отсутствии признаков анафилаксии лабораторных животных выводили из опыта через 4 часа после последней разрешающей инъекции. В течение всего периода исследований выполняли фото- и видеофиксацию значимых экспериментальных реакций. В процессе определения проявления системной активной анафилаксии проводили сравнительный анализ (есть реакция/нет реакции) с использованием статистического критерия Фишера в экспериментальных группах. Статистическую обработку и анализ результатов исследования осуществляли с использованием Microsoft Excel и пакета программного обеспечения Statistica for Windows version 10 (StatSoft, Российская Федерация, серийный номер BXXR207F383402FA-V).

Результаты и их обсуждение. Наблюдения за лабораторными животными после сенсибилизации не выявили нарушений двигательной активности, нарушений пищевого поведения, судорог, пилоэрекции, саливации, тремора, переворачивания, бокового положения и гибели сразу после инъекции и в течение последующих 24 часов наблюдения. Не отмечено различий в поведении лабораторных животных между экспериментальными группами, сенсибилизированными 10 % раствором альбумина человека и вакциной БелКовидВак, и экспериментальной группой, лабораторным животным которой выполняли инъекцию 0,9 % раствора NaCl. Самцы и самки реагировали на сенсибилизирующие инъекции сходным образом.

Вакцина БелКовидВак не вызывала реакцию системной активной анафилаксии у морских свинок. Разрешающие инъекции лабораторным животным экспериментальных групп, сенсибилизированных высокой и низкой дозами вакцины БелКовидВак, отрицательного контроля анафилаксии не приводили к появлению анафилаксии. Анафилактический индекс по шкале Weigle, W.O. был равен 0,0 балла как в экспериментальных группах самцов и самок, сенсибилизированных высокой и низкой дозами вакцины БелКовидВак, так и у лабораторных животных группы отрицательного контроля анафилаксии, разрешающие инъекции которым также выполнялись вакциной БелКовидВак (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 — Исследования системной активной анафилаксии у морских свинок после разрешающей инъекции на 19-е сутки

Порядковый номер животного	Самцы				Самки			
	экспериментальная группа							
	ОК	ПК	доза 0,1	доза 1	ОК	ПК	доза 0,1	доза 1
	баллы по шкале Weigle, W.O.							
1	0	+	0	0	0	++	0	0
2	0	+	0	0	0	++	0	0
3	+/–	++	0	0	0	+++	0	0
4	0	0	0	+/–	0	+++	+/–	0
5	0	++++	+/–	0	0	++++	0	0
6	0	++	0	0	0	+	0	0
7	0	0	0	0	0	0	+/–	+/–
8	0	++	0	0	0	+++	0	0
9	0	+/–	0	0	0	+	0	0
10	0	0	0	+/–	0	+++	0	0
Среднее значение	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	2,2	0,0	0,0
Медиана	0	1	0	0	0	2,5	0	0
Минимум	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум	0	4	0	0	0	4	0	0
AI	0	1,2	0	0	0	2,2	0	0
P-значение критерия Фишера	Экспериментальные группы							
	ОК — ПК	ОК — доза 0,1	ОК — доза 1	ПК — доза 0,1	ПК — доза 1	доза 0,1 — доза 1		
	Самцы							
	0,0000	–	–	**0,0000**	**0,0000**	–		
	Самки							
	0,0000	–	–	**0,0000**	**0,0000**	–		
Примечание — «+/–» — реакция на введение, не соответствующая анафилаксии.								

Таблица 3 — Исследования системной активной анафилаксии у морских свинок после разрешающей инъекции на 26-е сутки

Порядковый номер животного	Самцы				Самки			
	экспериментальная группа							
	ОК	ПК	доза 0,1	доза 1	ОК	ПК	доза 0,1	доза 1
	баллы по шкале Weigle, W.O.							
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0	гибель	0	0	0	++++	0	0
2	0	+	0	0	0	++++	0	0
3	0	+++	0	0	0	+	0	+/–
4	0	+++	0	0	0	++++	0	0
5	0	гибель	0	0	0	гибель	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	+/–
7	0	+++	0	0	0	+	0	0
8	0	++++	0	0	0	0	0	0
9	0	+++	+/–	0	0	+++	+/–	+/–
10	0	0	0	+/–	0	+	0	0
Среднее значение	0,0	2,1	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0
Медиана	0	3	0	0	0	1	0	0
Минимум	0	0	0	0	0	0	0	0
Максимум	0	4	0	0	0	4	0	0
AI	0	2,1	0	0	0	2,0	0	0

Окончание таблицы 3

Порядковый номер животного	Самцы				Самки			
	экспериментальная группа							
	ОК	ПК	доза 0,1	доза 1	ОК	ПК	доза 0,1	доза 1
	баллы по шкале Weigle, W.O.							
Р-значение критерия Фишера	Экспериментальные группы							
	ОК — ПК	ОК — доза 0,1	ОК — доза 1	ПК — доза 0,1	ПК — доза 1	доза 0,1 — доза 1		
	Самцы							
	0,0000	–	–	**0,0000**	**0,0000**	–		
	Самки							
	0,0000	–	–	**0,0000**	**0,0000**	–		

Примечание — «+/–» — реакция на введение, не соответствующая анафилаксии.

Анализируя результаты выполнения разрешающих инъекций, следует указать, что у лабораторных животных групп отрицательного контроля, низкой и высокой доз вакцины БелКовидВак отмечались реакции после введения препарата, которые не сопровождались клинической картиной анафилаксии (таблицы 2 и 3). Данные проявления следует отнести к реакциям на инъекцию (пункционным реакциям). Причинами возникающих у лабораторных животных недомоганий являлись гиперволемия, травма миокарда и перикарда, стресс, полученный во время выполнения инъекции. Определенные патологические проявления, возникающие при внутрисердечном введении вакцины морским свинкам отрицательного контроля и экспериментальных групп высокой и низкой доз вакцины БелКовидВак, могут быть обусловлены также суспензионным типом препарата, который не предназначен для непосредственного введения в кровяное русло.

На основании результатов изучения анафилактических проявлений у лабораторных животных группы положительного контроля анафилаксии следует сделать вывод о высокой реактогенности морских свинок. У лабораторных животных были выявлены все специфические реакции, характерные для системной активной анафилаксии разной степени интенсивности. После выполнения разрешающих инъекций данным препаратом у сенсибилизированных лабораторных животных развивалась интенсивная анафилактическая реакция, соответствующая анафилактическому индексу по шкале Weigle, W.O., на 19-е сутки: для самцов — 1,2 балла, для самок — 2,2 балла; на 26-е сутки: для самцов — 2,1 балла, для самок — 2,0 балла.

К особенностям анафилактических реакций на препарат «Альбумин, раствор для инфузий 100 мг/мл по 100 мл» следует отнести их длительность: проявления системной активной анафилаксии (признаки зуда, чихание и кашель, возбуждение и беспокойство, принятие бокового положения, судороги) у самцов и самок наблюдались не только в течение первых 5 минут после внутрисердечной инъекции, но и в дальнейшем в продолжение 2 часов после разрешающей внутрисердечной инъекции антигена.

Полученные результаты были сопоставлены с актуальными исследованиями однонаправленных (цельновирионных инактивированных) вакцин для медицинской профилактики коронавирусной инфекции. Во время исследования вакцины Vero cell (Китайская Народная Республика) также изучалась способность вызывать системную активную анафилаксию у морских свинок [7]. Двадцать четыре морские свинки были разделены на 3 равные группы. Сенсибилизирующие инъекции группе отрицательного контроля анафилаксии выполнялись раствором хлорида натрия. Для положительного контроля анафилаксии использован 10 % раствор овальбумина. Сенсибилизация выполнялась на 1-е, 3-и и 5-е сутки в объеме 500 мкл внутримышечно. Разовая сенсибилизирующая доза вакцины составляла 100 ЕД или 0,5 мл/животное. Разрешающие инъекции выполнялись внутривенно в объеме 1 мл (200 ЕД вакцины в 1 мл/животное) первой половине животных на 14-е сутки, второй половине лабораторных животных — на 21-е сутки. В результате сенсибилизирующих и разрешающих инъекций вакцины не отмечали изменений массы тела морских свинок, местных проявлений, а также аллергических реакций [7]. Цельновирионная инактивированная вакцина КовиВак (Российская Федерация) также не провоцировала анафилактическую реакцию у морских свинок. В эксперименте использовалась двукратная иммунизация (1-е сутки — подкожно, 2-е — внутримышечно). Разрешающая инъекция вакциной выполнялась однократно на 14-е сутки [8].

Схема распределения реакции самцов и самок морских свинок на первую и вторую разрешающие инъекции представлена на рисунках 1 и 2. Количеством кружков обозначено число лабораторных животных, у которых наблюдалась соответствующая реакция в баллах по шкале Weigle, W.O.

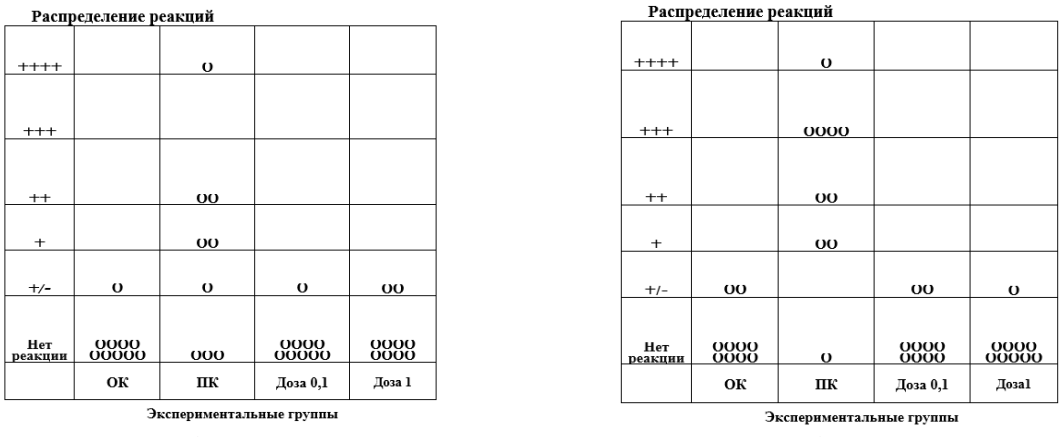


Рисунок 1 — Схема распределения реакции морских свинок на первую разрешающую инъекцию

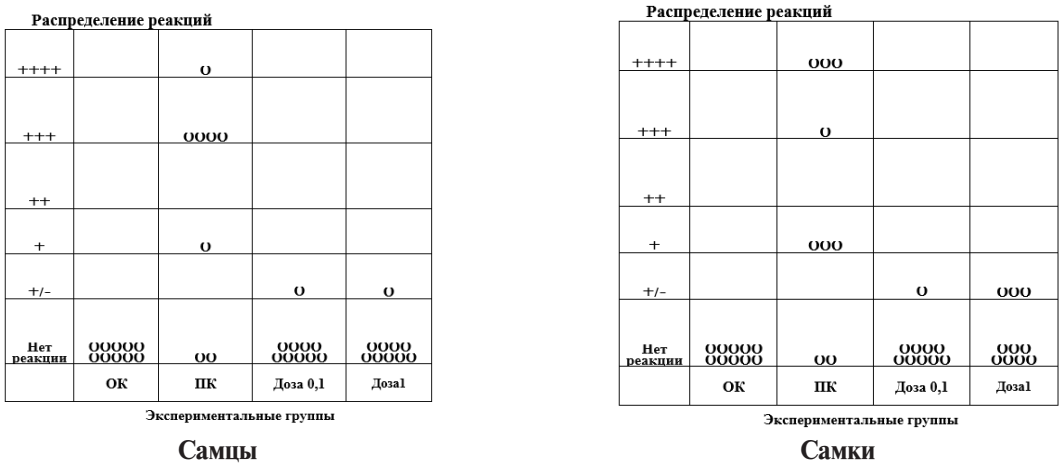


Рисунок 2 — Схема распределения реакции морских свинок на вторую разрешающую инъекцию

Заключение. По результатам проведенных исследований не выявлено способности образцов опытно-промышленной серии вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, цельновирионной инактивированной БелКовидВак (суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза в ампуле в упаковке № 5, производитель — открытое акционерное общество «БелВитунифарм», республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) вызывать системную активную анафилаксию у морских свинок.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования были выполнены в процессе реализации НИОК(Т)Р «Исследование системной активной анафилаксии» (Рег. № 20221803) в рамках задания 02.20 «Разработать технологию и организовать производство инактивированной цельновирионной вакцины для медицинской профилактики COVID-19» подпрограммы «Геномные технологии и инфекционная безопасность» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 годы.

Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. — Минск: Гриф и К, 2012. — Ч. 1. — 944 с.

2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). — Минск: Гриф и К, 2013. — Ч. 2. — 536 с.

3. Об утверждении клинического протокола «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях» [Электронный ресурс]: Постановление М-ва здравоохр. Респ. Беларусь от 23 августа 2021 г. № 99. — Режим доступа: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_anesteziologii/2022–1/3–22/post-99. — Дата доступа: 21.06.2022.

4. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research — Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 [Electronic resource]. — Mode of access: https://www.fda.gov/media/139638/download. — Date of access: 23.07.2021.

5. Об утверждении Ветеринарно-санитарных правил по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в виварiях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках: Постановление М-ва сельского х-ва и продовольствия Респ. Беларусь от 21 мая 2010 г. № 36. — Режим доступа: https://www.mshp.gov.by/special/ru/technical-acts-ru/view/veterinarno-sanitarnye-pravila-po-priemu-uxodu-i-vskrytiju-podopytnyx-zhivotnyx-v-vivarijax-nauchno-issled-4047/download. — Дата доступа: 23.07.2021.

6. *Weigle, W. O.* Anaphylactogenic Properties of Soluble Antigen-Antibody Complexes in the Guinea Pig and Rabbit / W. O. Weigle, C. G. Cochrane, F. J. Dixon // J. Immunol. — 1960. — № 85. — P. 469–477.

7. Absence of active systemic anaphylaxis in guinea pigs upon intramuscular injection of inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cells) / Z. Huang [et al.] // Immunopharmacol Immunotoxicol. — 2022. — Vol. 44, № 5. — P. 633–640.

8. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies / L. I. Kozlovskaya [et al.] // Emerg. Microbes Infect. — 2021. — Vol. 10, № 1. — P. 1790–1806.

Pavlov K. I., Metelitsa T. G., Filanyuk V. A., Potapnev M. P., Semenov I. P., Letkovskaya T. A., Nerovnya A. M., Butko L. V., Makarevich Zh. A., Chegodaeva E. V., Matlakova M. A., Fedoseeva O. Yu., Lagoda O. Yu., Lepeshko P. N., Arabey S. V.

STUDYING THE ABILITY OF THE DOMESTIC VACCINE FOR MEDICAL PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION BELCOVIDVAK TO CAUSE SYSTEMIC ACTIVE ANAPHYLAXIA IN GUINEA PIGS

Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

The purpose of this study was to evaluate the ability of samples of the pilot batch of the BelCovidVac vaccine to induce systemic active anaphylaxis in guinea pigs. Sensitization with a low and high dose of the BelCovidVac vaccine (respectively 1/10 and 1.0 of the dose indicated on the ampoule) was performed three times: subcutaneously on the first, intramuscularly on the third and fifth days; permissive doses were administered intracardially twice on the 19th and 26th days. Laboratory animals of the control experimental groups were injected with a 0.9 % NaCl solution (negative control for anaphylaxis) and a 10 % solution of human albumin (positive control for anaphylaxis) at the same time and using the same method of administration. Administration of the BelCovidVac vaccine to guinea pigs in both doses tested did not cause a systemic active anaphylaxis reaction. Anaphylactic index (AI) according to the Weigle W. O. scale, was 0.0 points in the experimental groups of males and females sensitized with a high and low dose of the BelCovidVac vaccine. At the same time, in the experimental groups of positive control of anaphylaxis with a 10 % solution of human albumin, high reactogenicity of laboratory animals was observed (AI on day 19: for males — 1.2 points, for females — 2.2 points; on day 26: for males — 2 .1 points, for females — 2.0 points).

Keywords: vaccine for medical prevention of COVID-19, preclinical studies, systemic active anaphylaxis, guinea pigs.

References.

1. Guide for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. Minsk; 2012 (in Russian)

2. Guide for conducting preclinical studies of medicinal products (Immunobiological medicinal products). Part 2. Minsk, 2013 (in Russian)

3. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 23, 2021 № 99 “On approval of the clinical protocol “Providing medical care to patients in critical life conditions”. Available

at: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_anesteziologii/2022–1/3–22/post-99 (accessed 21 June 2022) (in Russian)

4. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research — Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 [Electronic resource]. — Available at: https://www.fda.gov/media/139638/download. — Accessed: 23.07.2021.

5. Resolution of the Ministry of Agriculture and Food of the Republic of Belarus № 36 "On approval of Veterinary and Sanitary Rules for the reception, care and dissection of experimental animals in vivariums of research institutes, stations, laboratories, educational institutions, as well as in nurseries. Minsk, 2010. Available at: https://www.mshp.gov.by/special/ru/technical-acts-ru/view/veterinarno-sanitarnye-pravila-po-priemu-uxodu-i-vskrytiju-podopytnyx-zhivotnyx-v-vivarijax-nauchno-issled-4047/download (accessed 23 July 2021) (in Russian).

6. Weigle W. O., Cochrane C. G., Dixon F. J. Anaphylactogenic Properties of Soluble Antigen-Antibody Complexes in the Guinea Pig and Rabbit. *J. Immunol*. 1960; 85: 469–77.

7. Huang Z., Li Y., Yi H. et al. Absence of active systemic anaphylaxis in guinea pigs upon intramuscular injection of inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cells). *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2022; 44(5):633–40.

8. Kozlovskaya L. I., Piniaeva A. N., Ignatyev G. M. et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *Emerg. Microbes Infect*. 2021; 10(1):1790–806.

e-mail для переписки*: zabrrr2008@rambler.ru*

Поступила 25.10.2023

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 1. ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Баслык А.Ю., Соловьева И.В., Арбузов И.В., Кравцов А.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ УРОВНЕЙ ШУМА, СОЗДАВАЕМОГО ПРИ ДВИЖЕНИИ ТРАНСПОРТА ПО ВТОРОЙ КОЛЬЦЕВОЙ АВТОМОБИЛЬНОЙ ДОРОГЕ ВОКРУГ Г. МИНСКА 3

Дроздова Е.В.
ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СОСТАВУ В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР: МЕТОДОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ, ПРИМЕНЕНИЕ 10

Николаева Е.А.
ФАКТОРЫ СРЕДЫ СПЕЛЕОСТАЦИОНАРА В КАЛИЙНЫХ РУДНИКАХ БЕЛАРУСИ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ПРЕБЫВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ 23

Соловьев В.В., Пшегрода А.Е., Сычик С.И., Соколов С.М., Гриценко Т.Д.
КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛАНИРОВОЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ТЕРРИТОРИИ, РАСПОЛОЖЕННОЙ В ЗОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СТАЦИОНАРНЫХ ИСТОЧНИКОВ ВЫБРОСОВ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНЫЙ ВОЗДУХ 30

Соловьев В.В., Пшегрода А.Е., Соколов С.М., Гриценко Т.Д.
САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЕКТНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ КОРРЕКТИРОВКЕ ОБЪЕДИНЕННОЙ САНИТАРНО-ЗАЩИТНОЙ ЗОНЫ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА 38

Суровец Т.З., Дроздова Е.В., Журихина Л.Н.
ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВОД РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НА *TETRAHYMENA PYRIFORMIS* 45

РАЗДЕЛ 2. РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

Николаенко Е.В., Кляус В.В., Бабич Е.А., Седукова Г.В.
УРОВНИ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ В ЗОНЕ НАБЛЮДЕНИЯ ИГНАЛИНСКОЙ АЭС И ДОЗЫ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ 54

Ошуркевич А.Ю., Ли Т.Ш.
ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРА ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ ИОНИЗИРУЮЩИМ ОБЛУЧЕНИЕМ ПОВРЕЖДЕНИЙ В КЛЕТКАХ ОРГАНИЗМА 59

Шлыгин В.В., Киселев С.М., Зозуль Ю.Н., Ахромеев С.В.
РАЗРАБОТКА ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКИ В РАЙОНАХ РАСПОЛОЖЕНИЯ РАДИАЦИОННО-ОПАСНЫХ ОБЪЕКТОВ 64

РАЗДЕЛ 3. ГИГИЕНА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Волох Е.В., Гиндюк А.В.
ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ОБРАЗА ЖИЗНИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ 71

Карпович Н.В., Грекова Н.А., Полянская Ю.Н.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И ОСОБЕННОСТИ РЕЖИМА ДНЯ СОВРЕМЕННЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ 75

РАЗДЕЛ 4. ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Дурманова С.А., Цемборевич Н.В., Филипповская Ж.А.

ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕР ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ ЗДОРОВЬЮ, АССОЦИИРОВАННЫМ С СОДЕРЖАНИЕМ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ ИНГРЕДИЕНТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АЛЛЕРГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ, ПРИ ЕЕ ПРОИЗВОДСТВЕ 82

Журихина Л.Н., Свинтилова Т.Н., Бондарук А.М., Цыганков В.Г., Хоченков А.А., Ходосовский Д.Н., Петрушко А.С.

ОЦЕНКА БЕЗВРЕДНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СЕМЯН РАПСА КОРМОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ ПРИ БИОТЕСТИРОВАНИИ НА *TETRAHYMENA PYRIFORMIS* 87

Лисок Е.С., Наумов И.А.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НУТРИЕНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ ЖЕНЩИН, ПЛАНИРОВАВШИХ БЕРЕМЕННОСТЬ 94

Осипова Т.С., Федоренко Е.В., Чеботкова Д.В., Лебединская К.С.

ОЦЕНКА АЛИМЕНТАРНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ОТДЕЛЬНЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПОЛИЛАКТИДНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ, КОНТАКТИРУЮЩИМИ С ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИЕЙ 100

Федоренко Е.В., Цыганков В.Г., Цемборевич Н.В., Бондарук А.М.

МЕТОДОЛОГИЯ РАНЖИРОВАНИЯ (ПРОФИЛИРОВАНИЯ) ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ — ПРАКТИЧЕСКАЯ АППЛИКАЦИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ 108

РАЗДЕЛ 5. МЕДИЦИНА ТРУДА

Безрукова Г.А., Новикова Т.А., Мигачева А.Г.

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО СЕКТОРА ЭКОНОМИКИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТЯЖЕСТЬЮ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА 117

Клебанов Р.Д., Мадекша И.В., Николаева Е.А.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНТЕНСИВНОСТИ И СПЕКТРАЛЬНОГО СОСТАВА ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЯ НАГРЕВАЮЩЕГО МИКРОКЛИМАТА 125

РАЗДЕЛ 6. ТОКСИКОЛОГИЯ

Богданов Р.В., Василькевич В.М., Чернышова Е.В., Евтерева А.А., Крымская Т.П.

ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭМИССИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЯЮЩИХСЯ ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ И ПОЛИМЕРСОДЕРЖАЩИХ СТРОИТЕЛЬНЫХ ОТДЕЛОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ 132

Васильева Е.Н., Бартош М.А., Мельник Д.К., Елисеенко А.Н., Карпенко Е.А., Парахня Е.В., Потапова О.А., Климович О.М., Андреев С.В., Гапанович В.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ЦЕФЕПИМА ГИДРОХЛОРИД В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 140

Василькевич В.М., Богданов Р.В., Куликовская В.И., Гилевская К.С.

ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАНОКОМПОЗИТОВ ХИТОЗАН-СЕРЕБРО (РЕЗУЛЬТАТЫ ПОДОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА) 148

Гапанович В.Н., Бердина Е.Л., Андреев С.В., Филонюк В.А., Павлов К.И., Горбунов В.А., Дронина А.М., Красько А.Г., Васильева Е.Н., Елисеенко А.Н., Мельник Д.К., Карпенко Е.А.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОВТОРНЫХ ВНУТРИМЫШЕЧНЫХ ВВЕДЕНИЙ (ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ) ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ЦЕЛЬНОВИРИОННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 НА ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ И ПОКАЗАТЕЛИ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ГОМЕОСТАЗА НА ТЕСТ-МОДЕЛИ КРЫС ЛИНИИ SPRAGUE-DAWLEY. СООБЩЕНИЕ 1 155

Гапанович В.Н., Мельник Д.К., Елисеенко А.Н., Васильева Е.Н., Бартош М.А., Бердина Е.Л., Карпенко Е.А., Андреев С.В., Климович О.М.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИД В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРЫ 163

Капустин М.А., Чубарова А.С., Журихина Л.Н., Курченко В.П., Цыганков В.Г.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАНОСТРУКТУР КУРКУМИНОИДОВ С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ 170

Карпенко Е.А., Васильева Е.Н., Елисеенко А.Н., Мельник Д.К., Бердина Е.Л., Климович О.М., Андреев С.В., Гапанович В.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ И СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 177

Климович О.М., Васильева Е.Н., Мельник Д.К., Парахня Е.В., Бердина Е.Л., Андреев С.В., Гапанович В.Н.

ИЗУЧЕНИЕ КУМУЛЯТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СУБСТАНЦИИ ЦЕФЕПИМА ГИДРОХЛОРИД НА КРЫСАХ ЛИНИИ ВИСТАР 184

Лобан И.Е., Праводелова А.О., Соболь И.А., Нашенкин В.В.

СМЕРТЕЛЬНЫЕ ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАДОНОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2014–2022 ГГ. 190

Чернышова Е.В., Шевляков В.В., Филонюк В.А., Богданов Р.В., Баранов С.А., Студеничник Т.С.

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО БИОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭНТОМОПАТОГЕННОГО ГРИБА *BEAUVERIA BASSIANA* (BALS.) VUILL. 20-08 195

РАЗДЕЛ 7. САНИТАРНАЯ И АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Баранов С.А., Кузовкова А.А., Маскалевич Н.В., Шевляков В.В.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОНИТОРИНГА УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ АЭРОЗОЛЯМИ СУХИХ ПРОДУКТОВ, СОДЕРЖАЩИМИ МОЛОЧНЫЕ ПРОТЕИНЫ 201

Кузовкова А.А., Турко М.С., Крымская Т.П.

УРОВНИ МИГРАЦИИ РЯДА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ДОБАВОК ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В МОДЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ, ИМИТИРУЮЩИЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ И СЛЮНУ ЧЕЛОВЕКА 208

Михайлова Н.И., Лукашов Р.И., Дробышевская И.А.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ПРОЦЕССА ХИМИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИИ ВОДНОГО РАСТВОРА ЦЕФТРИАКСОНА 214

Фенько Л.А., Самосюк О.А., Леончикова Е.Г., Вершинина Г.А.

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ МАССОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИДА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ 218

РАЗДЕЛ 8. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Дудчик Н.В., Емельянова О.А.
ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ АНТИМИКРОБНОГО ПОТЕНЦИАЛА НЕТКАНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИМЕР-НЕОРГАНИЧЕСКИМИ ПОКРЫТИЯМИ 224

Дудчик Н.В., Емельянова О.А., Адамович А.В., Науменко С.А.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КУЛЬТУРАЛЬНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБНАРУЖЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ РОДА *SALMONELLA* 228

Емельянова О.А., Дудчик Н.В., Жабровская А.И., Науменко С.А.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И ТАКСОНОМИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ НА СРЕДСТВАХ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ 233

Емельянова О.А., Дудчик Н.В., Жабровская А.И., Симончик Л.В., Казак А.В.
ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРАВНОВЕСНОЙ ПЛАЗМЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ 237

Миклис Н.И., Бурак И.И.
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ДЕЗИНФЕКЦИИ 243

Павлов К.И., Метелица Т.Г., Филонюк В.А., Потапнёв М.П., Семёнов И.П., Летковская Т.А., Неровня А.М., Бутько Л.В., Макаревич Ж.А., Чегодаева Е.В., Матлакова М.А., Федосеева О.Ю., Лагода О.Ю., Лепешко П.Н., Арабей С.В.
ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕЛКОВИДВАК ВЫЗЫВАТЬ СИСТЕМНУЮ АКТИВНУЮ АНАФИЛАКСИЮ У МОРСКИХ СВИНОК 252

Научное издание

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА
СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Выпуск 33

Ответственный за выпуск *Т. Ф. Рослик*
Редактор *Т. Ф. Рослик*
Корректор *Н. Б. Кучмель*
Компьютерная верстка *О. М. Крупской*

Подписано в печать 26.12.2023. Формат 60×84 1/8. Цифровая печать.
Усл. печ. л. 31,62. Уч.-изд. л. 25,19. Тираж 110 экз. Заказ 356.

Издатель и полиграфическое исполнение:
республиканское унитарное предприятие
«Издательский центр Белорусского государственного университета».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/159 от 27.01.2014, № 2/63 от 19.03.2014.
Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.