

EDN: <https://elibrary.ru/lvfpjw>

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-767-773>

УДК 615-06

Коллектив авторов, 2022

Голубева М.И.¹, Бидевкина М.В.², Шеина Н.И.³, Буданова Е.В.⁴, Виноградова А.И.², Бобринева И.А.¹, Федорова Э.А.¹

Токсиколого-гигиеническое изучение имидамочевины, антибактериального консерванта для фармацевтических и косметических средств

¹АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», ул. Кирова, 23, г. Старая Купавна, 142450;

²Институт дезинфектологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, ул. Научный проезд, 18, Москва, 117246;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, 119991

Введение. Имидамочевину широко используют в качестве антибактериального консерванта в фармацевтической и косметической промышленности. Имеются данные литературы о токсичности и специфическом действии вещества, но отсутствуют гигиенические нормативы в воздухе рабочей зоны, необходимые для охраны здоровья работающих.

Цель исследования — обоснование ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) имидамочевины в воздухе рабочей зоны на основе изучения характера биологического действия при различных путях поступления в организм.

Материалы и методы. Методы исследования функций органов и систем подопытных животных после однократной ингаляции вещества в концентрациях $35,3 \pm 5,7$ мг/м³ и $6,1 \pm 1,7$ мг/м³ выбирали с учётом данных литературы о биологически действии изучаемого соединения. Антимикробное действие вещества на микробиоту кишечника крыс изучали через 24 ч и 144 ч после ингаляционного воздействия.

Результаты. При ингаляции вещества в обеих концентрациях наблюдали нарушения баланса микрофлоры кишечника, которые характеризовались изменением показателей численности отдельных представителей нормальной микробиоты, что соответствует начальным признакам дисбиоза 1 степени. Через 144 часа после воздействия баланс микрофлоры был практически восстановлен. При ингаляционном воздействии имидамочевины в концентрации $35,3$ мг/м³ выявлены также изменения функциональных показателей печени (снижение активности щелочной фосфатазы и концентрации глюкозы в сыворотке крови) и почек (снижение содержания и скорости выведения белка в моче).

Заключение. Имидамочевина при ингаляционном пути поступления оказывает общетоксическое, сенсибилизирующее, слабое антимикробное действие. Рекомендован ОБУВ имидамочевины в воздухе рабочей зоны $1,5$ мг/м³ (аэрозоль).

Этика. Комиссия по этике АО «ВНЦ БАВ» приняла и утвердила программу исследования имидамочевины (протокол № 3 от 11.02.2020 г.).

Ключевые слова: имидамочевина; антимикробное действие; токсичность; гигиеническое нормирование; микробиота кишечника

Для цитирования: Голубева М.И., Бидевкина М.В., Шеина Н.И., Буданова Е.В., Виноградова А.И., Бобринева И.А., Федорова Э.А. Токсиколого-гигиеническое изучение имидамочевины, антибактериального консерванта для фармацевтических и косметических средств. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(11): 767–773. <https://elibrary.ru/lvfpjw> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-767-773>

Для корреспонденции: Виноградова Арина Игоревна, науч. сотр. отдела токсикологии Института дезинфектологии. E-mail: vinney93@mail.ru

Участие авторов:

Голубева М.И. — концепция и дизайн, сбор, обработка материала, написание текста, редактирование;

Бидевкина М.В. — концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Шеина Н.И. — концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Буданова Е.В. — сбор, обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование;

Виноградова А.И. — сбор, обработка материала, статистическая обработка;

Бобринева И.А. — сбор, обработка материала;

Федорова Э.А. — статистическая обработка.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 27.10.2022 / Дата принятия к печати: 24.11.2022 / Дата публикации: 12.12.2022

Margarita I. Golubeva¹, Marina V. Bidevkina², Natalia I. Sheina³, Elena V. Budanova⁴, Arina I. Vinogradova², Irina A. Bobrineva¹, Emma A. Fedorova¹

Toxicological and hygienic study of imidourea as antibacterial preservative for pharmaceutical and cosmetic products

¹All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Compounds, 23, Kirova St., Staraya Kupavna, 142450;

²Disinfectology Institute of Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Rospotrebnadzor, 18, Nauchnyj Proezd, Moscow, 117246;

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991

Introduction. Imidourea is widely used as an antibacterial preservative in the pharmaceutical and cosmetic industries. There are literature data on the toxicity and specific effect of the substance, but there are no hygienic standards in the air of the working area necessary to protect the health of workers.

The study aims to substantiate the approximate safe level of exposure (ASLE) of imidourea in the air of the working area based on the study of the nature of biological action in various ways of entry into the body.

Materials and methods. The researchers chose the methods for studying the functions of organs and systems of experimental animals after a single inhalation of the substance at concentrations of $35.3 \pm 5.7 \text{ mg/m}^3$ and $6.1 \pm 1.7 \text{ mg/m}^3$ taking into account the literature data on the biological effect of the compound under study. We studied the antimicrobial effect of the substance on the intestinal microbiota of rats after 24 hours and 144 hours after inhalation exposure.

Results. During inhalation of the substance in both concentrations, the researchers observed disturbances in the balance of the intestinal microflora, which were characterized by changes in the number of individual representatives of the normal microbiota, which corresponds to the initial signs of dysbiosis of the 1st degree. 144 hours after exposure, the microflora balance was almost restored. Inhalation exposure to imidourea at a concentration of 35.3 mg/m^3 also revealed changes in the functional parameters of the liver (decreased activity of alkaline phosphatase and glucose concentration in blood serum) and kidneys (decreased content and rate of protein excretion in urine).

Conclusion. Imidourea in the inhalation route of admission has a general toxic, sensitizing, weak antimicrobial effect. We recommend to use the ASLE of imidourea in the air of the working area of 1.5 mg/m^3 (aerosol).

Ethics. The Ethics Commission of JSC "VNC BAS" adopted and approved the imidourea research program (Protocol No. 3 of 11.02.2020).

Keywords: imidourea; antimicrobial action; toxicity; hygienic rationing; intestinal microbiota

For citation: Golubeva M.I., Bidevkina M.V., Sheina N.I., Budanova E.V., Vinogradova A.I., Bobrineva I.A., Fedorova E.A. Toxicological and hygienic study of imidourea as antibacterial preservative for pharmaceutical and cosmetic products. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(11): 767–773. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-767-773> <https://elibrary.ru/lvfpjw> (in Russian)

For correspondence: Arina I. Vinogradova, the researcher of the Toxicology Department, Institute of Disinfection. E-mail: vinney93@mail.ru

Information about the authors: Golubeva M.I. <https://orcid.org/0000-0002-6457-8042>
Bidevkina M.V. <https://orcid.org/0000-0001-6433-899X>
Sheina N.I. <https://orcid.org/0000-0002-2314-183X>
Budanova E.V. <https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>
Vinogradova A.I. <https://orcid.org/0000-0002-3253-4571>
Bobrineva I.A. <https://orcid.org/0000-0002-9884-9568>
Fedorova E.A. <https://orcid.org/0000-0002-5139-6653>

Contribution:

Golubeva M.I. — concept and design, collection and processing of material, writing the text, editing;

Bidevkina M.V. — concept and design, writing the text, editing;

Sheina N.I. — concept and design, writing the text, editing;

Budanova E.V. — collection and processing of material, statistical processing, writing the text, editing;

Vinogradova A.I. — collection and processing of material, statistical processing;

Bobrineva I.A. — collection and processing of material;

Fedorova E.A. — statistical processing.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 27.10.2022 / Accepted: 24.11.2022 / Published: 12.12.2022

Введение. Имидомочевина применяется в фармацевтической и косметической промышленности в качестве антибактериального консерванта в количестве 0,3–0,6% и является одним из наиболее широко используемых консервантов благодаря низкому сенсibilизирующему потенциалу. Имидомочевина проявляет антимикробную активность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, плесени и микроскопических грибов, однако более активна против бактерий. Механизм антимикробного действия имидомочевины обусловлен медленным и устойчивым разложением молекулы в водном растворе после гидролиза двух гидроксиметильных групп ($-NCH_2OH$), что приводит к постепенному высвобождению гидратированной формы формальдегида — метиленагликоля, который денатурирует белки клеточной стенки, мембраны и цитоплазмы микроорганизмов^{1,2,3,4} [1, 2].

В литературе имеются данные об острой токсичности имидомочевины при различных путях поступления в организм. DL_{50} вещества при внутрижелудочном введении варьирует от 2600 мг/кг до 11 300 мг/кг (3 класс опасности), при нанесении на кожу кроликов DL_{50} составляет более 5000 мг/кг (4 класс опасности), CL_{50} — более 5500 мг/м³ при воздействии в течение 1 часа (3 класс опасности)^{3,5}.

Имидомочевина не фототоксична, не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаза⁴, однако в отдельных случаях может вызывать слабую или умеренную гиперемию и очаговые изъязвления. Исследования сенсibilизирующей активности вещества, проведенные на добровольцах и лабораторных животных, противоречивы. Так, в двух независимых исследованиях были обнаружены положительные реакции на имидомочевину в виде контактного дерматита у 1,9% и 3,2% пациентов, также в эксперименте выявлена сенсibilизация 60–70% самок морских свинок. Имидомочевина вызывала аллергический контактный дерматит, однако механизм до сих пор не выяснен. У мышей она индуцировала анафилактическую реакцию через MRGPRX2 и в дальнейшем вызывала негистаминергический контактный дерматит [3]. Выявлены аллергизирующие свойства имидомочевины с использованием ряда тестов на сенсibilизацию кожи *human cell line activation test (h-CLAT) in vitro*, которые основаны на экспрессии маркеров CD86 и CD54 [4]. В то же время повторные испытания пластыря с 10% водным раствором имидомочевины на 200 здоровых добровольцах

не выявили раздражения кожи и сенсibilизации, имидомочевина также не была сенсibilизатором для морских свинок при изучении сенсibilизирующего действия путем внутрикожных инъекций.

Недавние сообщения свидетельствуют о том, что имидомочевина может обладать клеточной и системной токсичностью в высоких концентрациях *in vitro*. Также имидомочевина в высоких концентрациях может вызывать нейронную токсичность в мозге крыс посредством индукции АФК и апоптоза [5]. Данные о субхронической токсичности немногочисленны. Имеются сведения о дозе, характеризующей отсутствие наблюдаемого побочного эффекта ($NOAEL=28$ мг/кг), и наименьшей дозе наблюдаемого побочного эффекта ($LOAEL=500$ мг/кг) при пероральном введении крысам в течение 90 дней. $NOAEL$ при повторных аппликациях на кожу кроликов в течение 21 дня составила 200 мг/кг.

Анализ данных литературы по характеру биологического действия имидомочевины показал невозможность однозначного решения в отношении обоснования безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны в силу отсутствия и/или противоречивости сведений об ингаляционном воздействии, специфических эффектах (раздражающего, сенсibilизирующего, антимикробного).

Цель исследования — обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) имидомочевины в воздухе рабочей зоны на основе изучения характера биологического действия на организм при различных путях поступления.

Материалы и методы. Имидомочевина представляет собой белый кристаллический гигроскопичный порошок без запаха. МНН: Имидазолидинилмочевина (*Imidazolidinylurea*); химическое название по номенклатуре IUPAC: *N,N'*-метиленис[*N'*-[3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-имидазолидинил]мочевина]. Регистрационный номер CAS: 39236-46-9. Эмпирическая формула: $C_{11}H_{16}N_8O_8$. Молекулярная масса: 388,29 г/моль. Растворима в воде, ДМСО, этиленгликоле, пропиленгликоле, глицерине.

Изученный образец вещества практически однороден по размеру частиц, представлен кристаллами в виде призм с размерами 5–10 мкм (до 90% от всех частиц) и их единичными обломками неправильной формы (около 10%) с размерами меньше 5 мкм или больше (до 20 мкм).

Содержание имидомочевины в воздухе определяли спектрофотометрическим методом. Диапазон измерения массовых концентраций имидомочевины в воздухе 0,7–3,5 мг/м³.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативно-методическими документами⁶ и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных

¹ Imidazolidinyl urea 39236-46-9 December 17, 2003 (дата обращения: 18.10.2022 г.) https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/imidazolidinylurea_508.pdf

² Info Preservative A15. Safe antimicrobial for cosmetics and pharmaceuticals. AKEMA Fine Chemicals. Italia. 12/11/08 Version 05 (дата обращения: 18.10.2022 г.) <http://www.nardev.com/UploadSection/ProdCat-141-1444020168.pdf>

³ GERMALL 115. SAFETY DATA SHEET (1907/2006) International Specialty Products. Revision Date: 01/06/2012 (дата обращения: 18.10.2022 г.) <https://safety365.sevtron.co.uk/substances/accessSDS/SDS-7011-57236a44302ad5.96878468>

⁴ Cell Save Preservative 20 Tubes. SAFETY DATA SHEET. SDS Number: 100000011150. Menarini Silicon Biosystems, Inc. Revision Date: 09.01.2018. Version 1.11 (дата обращения: 18.10.2022 г.) https://www.cellsearchctc.com/sites/default/files/docs/9528_20_Australia_EN.pdf

⁵ ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности»

⁶ Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны, МУ № 2163-80 от 04.04.80, 20 с.

Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны, МУ № 4000-85 от 04.11.85, 34 с.

Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны, МУ № 1.1.578-96 от 21.10.96, 24 с.

целях⁷. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики⁸.

Исследование проведено на 60 неинбредных белых крысах самцах, 80 неинбредных белых мышах обоего пола, 16 морских свинок белой масти, 6 кроликах породы «Советская шиншилла». Статистические группы животных состояли из 6–10 особей, для оценки раздражающего действия — из 3 особей. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Средние смертельные дозы определяли при однократном введении вещества в водном растворе в желудок, раздражающее действие изучали на кроликах, кожно-резорбтивное действие оценивали на мышах «пробирочным методом». Кумулятивные свойства изучали на мышах при ежедневном внутрижелудочном введении вещества в дозе 1000 мг/кг в течение 28 дней. Изучение сенсibiliзирующего действия проводили путём внутрикожных и кожных аппликаций по методу О.Г. Алексеевой и А.И. Петкевич на морских свинках. Для выявления сенсibiliзации использовали провокационную кожную пробу и реакцию специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ).

Ингаляционные затравки животных проводили в затравочных камерах объёмом 200 литров динамическим способом; продолжительность затравки — 4 часа. Изучено антимикробное действие вещества на микробиоту кишечника крыс, которое оценивали через 24 ч (1 сутки) и 144 ч (6 суток) после острого ингаляционного воздействия. Серию десятикратных разведений фекалий высевали на набор селективных питательных сред для последующего культивирования [6–7]. После инкубации производили подсчёт колоний выросших микроорганизмов, которые идентифицировали до рода. Определяли частоту высеваемости и концентрацию микроорганизмов резидентной микробиоты (лактобациллы, бифидобактерии) и представителей условно-патогенной микрофлоры (кишечная палочка, стафилококки, протеи, кластридии, грибы рода *Candida*) кишечника крыс [8–12]. Количество микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма колониеобразующих единиц (lg КОЕ/г фекалий). В качестве интегральных показателей интоксикации у крыс регистрировали частоту дыхания, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, ректальную температуру. Состояние нервной системы оценивали по изменению поведенческих реакций и порога нервно-мышечной возбудимости. Для оценки функционального состояния печени в сыворотке крови исследовали активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и холинэстеразы, определяли уровень глюкозы, общего белка, альбуминов, глобулинов, холестерина. Функцию почек оценивали по величине диуреза, рН мочи, содержанию в моче общего белка и хлоридов, а также по содержанию мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция в сыворотке крови и в моче. Регистрировали состав периферической крови.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе *Statistica 6.0 (StatSoft, USA)* и *Microsoft Office Excel 2007*. Результаты были статистически достоверными при $p < 0,05$.

⁷ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. <https://base.garant.ru/70350564/> (дата обращения 18.10.2022 г.)

⁸ ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» Приказ МЗ РФ № 188н от 01.04.2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики»

Результаты. В результате проведённых исследований установлено, что имидамочевина является малотоксичным и малоопасным веществом при внутрижелудочном введении в организм и накожном нанесении. DL_{50} при введении в желудок для мышей превышает 10 000 мг/кг, для крыс — более 7500 мг/кг (4 класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76). Вещество не раздражает кожу и слизистые оболочки глаз, не обладает кожно-резорбтивным и кумулятивным действиями.

При изучении сенсibiliзирующего действия первичное и вторичное тестирование после нанесения 7 дополнительных эпилептичных аппликаций на кожу бока морской свинки 75% водного раствора имидамочевины не выявило сенсibiliзирующего эффекта. Постановка РСЛЛ у морских свинок также не выявила статистически достоверного отличия между подопытной и контрольной группами. Однако, при оценке индивидуальных значений в подопытной группе в 2 случаях (из 8) отмечено увеличение показателя РСЛЛ до 10,6% и 11,9%, что можно расценивать как индивидуальную чувствительность или слабо положительную реакцию.

Для определения минимально эффективной концентрации (Lim_{ac}) аэрозоля имидамочевины по общетоксическому и антимикробному действию крысы подвергались ингаляционному воздействию вещества в двух концентрациях: $35,3 \pm 5,7$ мг/м³ и $6,1 \pm 1,7$ мг/м³ в течение 4-х часов.

Анализ частоты высеваемости отдельных групп микроорганизмов из фекалий крыс в контрольной и подопытных группах позволил выявить что, через 24 часа после воздействия имидамочевины в обеих концентрациях наблюдалось увеличение высеваемости лактозоположительных кишечных палочек (15%), при воздействии вещества в концентрации 35,3 мг/м³ было отмечено увеличение (12%) частоты высеваемости плесневых (мицелиальных) грибов, а через 144 часов микромицеты встречались уже в более 50% случаев (**табл. 1**).

Концентрация представителей микрофлоры кишечника экспериментальных животных через 24 и 144 часа после острого ингаляционного воздействия имидамочевины значимо не отличалась от таковой контрольных животных (**табл. 2**). Вместе с тем, через 24 часа после воздействия имидамочевины в концентрации 6,1 мг/м³ отмечено увеличение лактозопозитивных эшерихий (*E. coli*) на 1,5 lg КОЕ. При воздействии обеих концентраций вещества выявлено повышение концентрации стафилококков, грибов рода *Candida* и кластридий, а также снижение бифидобактерий (в пределах физиологических колебаний в 0,5–1,0 lg КОЕ).

Через 144 часа у крыс, подвергшихся острому ингаляционному воздействию в концентрациях 6,1 и 35,3 мг/м³, наблюдалось полное восстановление баланса микрофлоры кишечника крыс. Следует отметить, что на фоне восстановления отмеченных ранее нарушений микрофлоры кишечника у большинства животных (более 50%) при воздействии большой концентрации вещества отмечена высокая высеваемость колоний мицелиальных грибов (концентрация колебалась от 4,3 до 6,6 lg КОЕ). Это может свидетельствовать о вероятном негативном влиянии имидамочевины на резидентную микрофлору и компенсаторном сдвиге в составе микробиоценоза в пользу условно-патогенных микроорганизмов, что способствовало размножению гифальных грибов.

Также, имидамочевина в концентрации 35,3 мг/м³ оказывала влияние на показатели функционального состояния

Таблица 1 / Table 1

Частота высеваемости отдельных групп микроорганизмов из фекалий крыс после однократной ингаляции аэрозоля имидомочевины
The frequency of inoculation of certain groups of microorganisms from the faeces of rats after a single inhalation of an aerosol of imido urea

Концентрация, мг/м ³		Лактозопозитивные <i>E. coli</i>	Другие энтеробактерии	Протеи	Стафилококки	Энтерококки	Лактобациллы	Бифидобактерии	Грибы рода <i>Candida</i>	Гифальные грибы	Клостридии
24 часа	Контроль	6/8	0/8	0/8	8/8	8/8	0/8	8/8	0/8	0/8	8/8
	6,1±1,7	8/8	0/8	0/8	8/8	8/8	0/8	8/8	0/8	0/8	8/8
	35,3±5,7	8/8	0/8	0/8	8/8	8/8	0/8	8/8	0/8	1/8	8/8
144 часа	Контроль	8/8	0/8	0/8	8/8	8/8	0/8	8/8	0/8	0/8	7/8
	6,1	8/8	0/8	0/8	8/8	8/8	0/8	8/8	0/8	0/8	6/8
	35,3	8/8	0/8	0/8	8/8	8/8	0/8	8/8	0/8	6/8	8/8

Примечания: в числителе — частота обнаружения (высеваемости) в группе; в знаменателе — общее количество животных в группе.
 Notes: numerator — frequency of detection (seeding) in the group; denominator — total number of animals in the group.

Таблица 2 / Table 2

Концентрация представителей микрофлоры кишечника крыс после острого ингаляционного воздействия имидомочевины, $M \pm m$
The concentration of representatives of the intestinal microflora of rats after acute inhalation exposure to imido urea, $M \pm m$

Показатели	Контроль	Концентрация, мг/м ³	
		6,1±1,7	35,3±5,7
через 24 часа после острой ингаляции			
Лактозопозитивные <i>E. coli</i>	5,85±0,33	6,24±0,28	5,95±0,31
Другие энтеробактерии	0	0	0
Стафилококки	5,71±0,44	6,48±0,23	6,20±0,13
Энтерококки	7,55±0,38	7,37±0,39	7,66±0,46
Лактобациллы	10,42±0,26	10,28±0,35	10,07±0,58
Грибы рода <i>Candida</i>	6,78±0,23	7,39±0,26	7,33±0,27
Бифидобактерии	10,20±0,22	9,35±0,37	9,40±0,26
Клостридии	1,20±0,20	2,40±0,40	2,20±0,37
через 144 часа после ингаляции			
Лактозопозитивные <i>E. coli</i>	5,68±0,47	5,87±0,40	5,86±0,24
Другие энтеробактерии	0	0	0
Стафилококки	6,74±0,08	6,82±0,16	6,90±0,21
Энтерококки	7,72±0,42	7,29±0,50	7,24±0,22
Лактобациллы	10,13±0,31	10,58±0,08	10,35±0,12
Грибы рода <i>Candida</i>	7,44±0,15	6,70±0,34	6,87±0,25
Бифидобактерии	9,60±0,24	9,80±0,20	9,80±0,20
Клостридии	1,18±0,50	1,38±0,41	1,40±0,40

печени и почек. В сыворотке крови отмечено снижение активности щелочной фосфатазы (опыт: 197,3±5,0 Е/л, контроль: 219,2±4,3 Е/л, $p < 0,01$) и содержания глюкозы (опыт: 4,1±0,2 мМ/л, контроль: 4,8±0,2 мМ/л, $p < 0,05$). В моче зарегистрировано снижение содержания белка (опыт: 8,7±0,5 мг%, контроль: 10,5±0,6 мг%, $p < 0,05$). Кроме того, при оценке функциональной активности почек наблюдали снижение скорости выведения белка, тенденцию к уменьшению клиренса и выведения креатинина в подопытной группе по сравнению с контролем. Остальные изученные показатели в опытных группах не отличались от контроля.

Ингаляция аэрозоля имидомочевины в концентрации 6,1 мг/м³ не вызвала изменений показателей, отражающих состояние печени и почек. Таким образом, минимально действующая концентрация имидомочевины находится на уровне 35,3 мг/м³ по влиянию на функциональную активность печени и почек. Исходя из порога острого действия и характера биологического действия, обоснован ОБУВ имидомочевины в воздухе рабочей зоны на уровне 1,5 мг/м³.

Обсуждение. Результаты свидетельствуют о том, что при ингаляционном воздействии имидомочевины наблюдаются изменения состава микробиоты кишечника,

характеризующие слабое антимикробное действие. Через 24 часа после ингаляционного воздействия имидамочевина в обеих изученных концентрациях наблюдали дисбактериальные реакции в виде слабого нарушения баланса микрофлоры кишечника, характеризующиеся изменением показателей численности отдельных представителей нормальной микрофлоры, что соответствует начальным признакам дисбиоза 1 степени [13–15]. Через 144 часа после воздействия баланс микрофлоры был практически восстановлен.

При сравнении эффектов различных концентраций имидамочевина на микрофлору кишечника наиболее выраженными были изменения при воздействии вещества в большей концентрации (35,3 мг/м³), поскольку при воздействии малой концентрации менее выраженное негативное влияние происходит, возможно, за счёт увеличения частоты встречаемости и концентрации лактозоположительных кишечных палочек.

Вопрос о повышении частоты высеваемости и содержания мицелиальных грибов в фекалиях подопытных крыс, подвергавшихся воздействию имидамочевина в большей концентрации, остаётся неясным и дискуссионным и, по-видимому, требует дальнейших исследований. Можно предположить, что слабые дисбактериальные реакции при ингаляции имидамочевина предоставляют опустевшую экологическую нишу для развития микромицетов [14, 15], либо эти результаты исследования являются артефактом.

Полагаем, что слабое антимикробное действие имидамочевина опосредовано общетоксическим действием вещества. И действительно в процессе исследования были выявлены также функциональные изменения показателей печени (снижение активности щелочной фосфатазы и содержания глюкозы в сыворотке крови) и почек (снижение содержания и скорости выведения белка мочи) при ингаляционном воздействии имидамочевина в концентрации 35,3 мг/м³.

Обсуждая вопрос специфичности действия вещества, можно предположить, что именно при непосредственном контакте он проявляет антибактериальные свойства, поэтому вещество и рекомендуется применять в качестве

антибактериального консерванта для приготовления мази в фармацевтической и косметической промышленности [16–19]. При ингаляционном воздействии вещество не обладает такой специфичностью, действует опосредованно, и расчётная специфическая зона (Z_{sp}) по антимикробному действию составляет 1, т. е. имидамочевина не обладает специфическим действием на микрофлору кишечника при ингаляции.

Данный вывод очень важен, поскольку отсутствие специфичности изучаемого вещества позволяет нормировать его в воздухе рабочей зоны по общетоксическому действию и тем самым делает гигиенический стандарт имидамочевина перспективным для охраны здоровья работающих в условиях производства и использования в различных отраслях промышленности.

В литературе обсуждается вопрос о сенсибилизирующих свойствах имидамочевина [3, 4, 16]. В собственных исследованиях также были выявлены индивидуальные положительные реакции морских свинок на воздействие имидамочевина. Однако, в использованной тест-системе (внутрикожные и кожные аппликации морским свинкам) вещество не проявляет выраженных сенсибилизирующих свойств, полученные результаты можно трактовать как слабую реакцию на сенсибилизатор или индивидуальную чувствительность организма.

В связи с этим гигиенический норматив имидамочевина был обоснован и разработан на основе параметров токсикометрии и агрегатного состояния вещества в воздухе.

Заключение. *Имидамочевина при ингаляционном пути поступления оказывает общетоксическое и слабое антимикробное действие, которое соответствует начальным признакам дисбиоза 1 степени. Исследование сенсибилизирующих свойств имидамочевина выявило слабую положительную реакцию, которую можно интерпретировать как индивидуальную чувствительность организма. Гигиенический норматив имидамочевина в воздухе рабочей зоны был обоснован и разработан на основе параметров токсикометрии при различных путях поступления в организм. В качестве ОБУВ имидамочевина (N,N'-метиленис[N'-[3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-имидазолдинил] мочевины]) в воздухе рабочей зоны рекомендуется 1,5 мг/м³ (аэрозоль).*

Список литературы

- Lehmann S.V. et al. Characterization and chemistry of imidazolidinyl urea and diazolidinyl urea. *Contact Dermatitis*. 2006, 54(1): 50–8. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00735.x>
- Cosmetic Ingredients Review Expert Panel (1980) Final report of the safety assessment for imidazolidinyl urea. In *Cosmetic Ingredients: Their Safety Assessment*. Forest Park South, Illinois: Pathotox Publishers: 133–46.
- Gao J. et al. Imidazolidinyl urea activates mast cells via MRGPRX2 to induce non-histaminergic allergy. *Toxicol Res (Camb)*. 2021 Apr 29; 10(3): 467–75. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfab035>
- Mitachi T. et al. Acidic conditions induce the suppression of CD86 and CD54 expression in THP-1 cells. *J Toxicol Sci*. 2018; 43(5): 299–309. <https://doi.org/10.2131/jts.43.299>
- Ryu O. et al. Effects of Several Cosmetic Preservatives on ROS-Dependent Apoptosis of Rat Neural Progenitor Cells. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Nov 1; 26(6): 608–15. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.221>
- Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С. *Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований*. СПб: Лань; 2022.
- Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С. *Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований*. СПб: Лань; 2017.
- Дж. Хоулта, Н. Крига и др. *Определитель бактерий Берджи*. М.: Мир; 1997; 2: 631–2.
- Шейна Н.И., Буданова Е.В., Колесникова В.В., Мясина Л.И., Сазонова Л.П. Микробиота кишечника крыс при воздействии биотехнологических микроорганизмов различного таксономического положения. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(3): 234–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-234-239>
- Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология и функциональное питание*. Том 1: Микрофлора человека и животных и её функции. М.: Грантъ; 1998.
- Бухарин О.В., Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Никифоров И.А. Функциональные группы бифидобактерий кишечной микрофлоры в ассоциативном симбиозе человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 1: 3–9.
- Ракитянская П., Антипова А.Ф., Варфоломеева В.Н., Тюнева Н.И. Обнаружение факультативной микрофлоры при ис-

- следованиях на кишечный дисбактериоз. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(3): 102.
13. Лобзин Ю.В., Макарова В.Г., Корвякова Е.Р., Захаренко С.М. *Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение)*. Руководство для врачей. СПб: Издательство Фолиант; 2003.
 14. Завгородняя Е.Ф. Дисбактериоз кишечника (обзор). *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2010; 16: 131–41.
 15. Алешукина А.В. Патогенез дисбактериоза кишечника. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 3: 74–8.
 16. Mishra A., Batra S. Thiourea and guanidine derivatives as antimalarial and antimicrobial agents. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13(16): 2011–25. <https://doi.org/10.2174/15680266113139990126> PMID: 23895095.
 17. Kim S.H., Semenya D., Castagnolo D. Antimicrobial drugs bearing guanidine moieties: A review. *Eur J Med Chem*. 2021 Apr 15; 216: 113293. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113293>
 18. Bielenica A. et al. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporating 3-(trifluoromethyl) phenyl moiety. *Eur J Med Chem*. 2015 Aug 28; 101: 111–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.027>
 19. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 38258, Imidazolidinyl urea. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imidazolidinyl-urea>

References

1. Lehmann S.V. et al. Characterization and chemistry of imidazolidinyl urea and diazolidinyl urea. *Contact Dermatitis*. 2006, 54(1): 50–8. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00735.x>
2. Cosmetic Ingredients Review Expert Panel (1980) Final report of the safety assessment for imidazolidinyl urea. In *Cosmetic Ingredients: Their Safety Assessment*. Forest Park South, Illinois: Pathotox Publishers: 133–46.
3. Gao J. et al. Imidazolidinyl urea activates mast cells via MRGPRX2 to induce non-histaminergic allergy. *Toxicol Res (Camb)*. 2021 Apr 29; 10(3): 467–75. <https://doi.org/10.1093/toxres/taab035>
4. Mitachi T. et al. Acidic conditions induce the suppression of CD86 and CD54 expression in THP-1 cells. *J Toxicol Sci*. 2018; 43(5): 299–309. <https://doi.org/10.2131/jts.43.299>
5. Ryu O. et al. Effects of Several Cosmetic Preservatives on ROS-Dependent Apoptosis of Rat Neural Progenitor Cells. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Nov 1; 26(6): 608–15. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.221>
6. Labinskaja A.S., Blinkova L.P., Eshhina A.S. *General and sanitary microbiology with microbiological research techniques*. SPb: Lan'; 2022 (in Russian).
7. Labinskaja A.S., Blinkova L.P., Eshhina A.S. *Private medical microbiology with microbiological research techniques*. SPb: Lan'; 2017 (in Russian).
8. Dzh. Houlta, N. Kriga i dr. *The determinant of bacteria Bergi*. M.: Mir; 1997; 2: 631–2 (in Russian).
9. Sheina N.I., Budanova E.V., Kolesnikova V.V., Mjalina L.I., Sazonova L.P. Microbiota of rat intestines under the influence of biotechnological microorganisms of different taxonomic position. *Gigiena i sanitarija*. 2021; 100(3): 234–9. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-3-234-239> (in Russian).
10. Shenderov B.A. *Medical microbial ecology and functional nutrition*. Volume 1: Human and animal microflora and its functions. M.: Grant; 1998 (in Russian).
11. Buharin O.V., Ivanova E.V., Perunova N.B., Nikiforov I.A. Functional groups of intestinal microbiota bifidobacteria in human associative symbiosis. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2018; 1: 3–9 (in Russian).
12. Rakitjanskaja P., Antipova A.F., Varfolomeeva V.N., Tjuneva N.I. Detection of facultative microflora in studies for intestinal dysbiosis. *Infekcija i immunitet*. 2016; 6(3): 102 (in Russian).
13. Lobzin Ju.V., Makarova V.G., Korvjakova E.R., Zaharenko S.M. *Intestinal dysbiosis (clinic, diagnosis, treatment)*. A guide for doctors. SPb: Izdatel'stvo Foliant; 2003 (in Russian).
14. Zavgorodnjaja E.F. Intestinal dysbiosis (review). *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2010; 16: 131–41 (in Russian).
15. Alshukina A.V. Pathogenesis of intestinal dysbiosis. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2012; 3: 74–8 (in Russian).
16. Mishra A., Batra S. Thiourea and guanidine derivatives as antimalarial and antimicrobial agents. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13(16): 2011–25. <https://doi.org/10.2174/15680266113139990126>
17. Kim S.H., Semenya D., Castagnolo D. Antimicrobial drugs bearing guanidine moieties: A review. *Eur J Med Chem*. 2021 Apr 15; 216: 113293. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113293>
18. Bielenica A. et al. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporating 3-(trifluoromethyl) phenyl moiety. *Eur J Med Chem*. 2015 Aug 28; 101: 111–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.027>
19. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 38258, Imidazolidinyl urea. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imidazolidinyl-urea>