

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

EDN: <https://elibrary.ru/ljwvpi>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-4-210-218>

УДК 614.35:615.281.076

© Коллектив авторов, 2024

Шеина Н.И.¹, Бидевкина М.В.², Голубева М.И.³, Буданова Е.В.⁴**Совершенствование подходов к гигиеническому нормированию антимикробных препаратов**¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» имени Н.И. Пирогова Минздрава России», ул. Островитянова, 1, Москва, 117997;²ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, ул. Семашко, 2, Мытищи, Московская обл., 141010;³АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», Старая Купавна, Ногинский район, Московская обл., 142450;⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, 119991

Введение. В настоящее время на химико-фармацевтических предприятиях расширяется производство лекарственных средств, в том числе, обладающих антимикробными свойствами. Однако научные подходы к гигиеническому нормированию специфических антимикробных препаратов в воздухе рабочей зоны до настоящего времени не разработаны.

Цель исследования — обоснование подходов к прогнозированию ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) веществ со специфическим антимикробным эффектом.

Материалы и методы. Исследования были выполнены в 2 этапа. На первом этапе было проведено экспериментальное изучение однократного ингаляционного воздействия антибиотика кларитромицина в концентрациях 54,2; 25,4; 15,3; 9,1; 2,8 и 0,9 мг/м³ на беспородных крыс самок массой 230–250 г. Оценивали показатели токсического (морфо-функциональные показатели нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, биохимические показатели печени и почек, а также состав периферической крови) и специфического действия (качественный и количественный состав микробиоты толстой кишки крыс). На втором этапе был проведен анализ базы данных по гигиеническому нормированию химических веществ, который заключался в поиске гигиенических нормативов (ОБУВ, ПДК), пороговых концентраций по общему токсическому (Lim_{int}) и специфическому (Lim_{bact}) действию антимикробных препаратов.

Результаты. В эксперименте установлен порог острого ингаляционного воздействия (Lim_{acint}) кларитромицина в концентрации 25,4 мг/м³ по общему токсическому действию (показатели периферической крови, функция печени и почек). При воздействии антибиотика в концентрации 2,8 мг/м³ наблюдали нарушение баланса микрофлоры кишечника в отсутствие общего токсического действия, что свидетельствовало о специфическом и избирательном антимикробном действии препарата.

На основе анализа данных литературы определены параметры токсикометрии 21 вещества с антимикробным эффектом, обоснована их репрезентативная выборка и проведен ее регрессионный анализ.

Выводы. На основе экспериментальных и литературных данных установлена достоверно сильная корреляция ($r=0,729$) между величинами ПДК (ОБУВ) и порогом антимикробного действия (Lim_{bact}). Разработано математическое уравнение для прогнозирования безопасных уровней (ОБУВ) антимикробных средств на основании их специфической и избирательной активности.

Этика. Экспериментальное исследование проводилось с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкской декларации 2013 г., ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Приказ МЗ РФ № 188н от 01.04.2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики»). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ключевые слова: гигиеническое нормирование; воздух рабочей зоны; антимикробные препараты; кларитромицин; грамицидин С

Для цитирования: Шеина Н.И., Бидевкина М.В., Голубева М.И., Буданова Е.В. Совершенствование подходов к гигиеническому нормированию антимикробных препаратов. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(4): 210–218. <https://elibrary.ru/ljwvpi> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-4-210-218>

Для корреспонденции: Шеина Наталья Ивановна, e-mail: ni_sheina@mail.ru

Участие авторов:

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

Бидевкина М.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;

Голубева М.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование;

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Инициативная научно-исследовательская работа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 28.03.2024 / Дата принятия к печати: 24.04.2024 / Дата публикации: 20.05.2024

Natalia I. Sheina¹, Marina V. Bidevkina², Margarita I. Golubeva³, Elena V. Budanova⁴

Improving approaches to hygienic rationing of antimicrobial drugs

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

²Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 2, Semashko St., Mytishchi, 141014;

³JSC "All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Compounds", Staraya Kupavna, Noginsky District, Moscow region, 142450;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2, building 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991

Introduction. Currently, the production of medicines, including those with antimicrobial properties, is expanding at chemical and pharmaceutical enterprises. However, scientific approaches to hygienic regulation of the content of specific antimicrobials in the air of the work area are not yet available.

The study aims to substantiate approaches to predicting approximate safe levels of exposure (ASLE) to substances with a specific antimicrobial effect.

Materials and methods. The scientists have carried out the research in two stages. The first stage is an experimental study of the single inhalation effect of an antibiotic clarithromycin at concentrations of 54.2; 25.4; 15.3; 9.1; 2.8 and 0.9 mg/m³ on mongrel female rats weighing 230–250 g. The authors have evaluated the indicators of toxic (morphological and functional parameters of the nervous, cardiovascular and respiratory systems, biochemical parameters of the liver and kidneys, as well as the composition of peripheral blood) and specific effects (qualitative and quantitative composition of the microbiota of the large intestine of rats).

The second stage was the analysis of the database on hygienic rationing of chemicals, which consisted in searching for hygienic standards (ASLE, MPC), threshold concentrations for the general toxic (Lim_{int}) and specific (Lim_{bact}) effects of antimicrobials.

Results. During the experiment, experts have established the threshold of acute inhalation exposure (Lim_{ac.int}) of clarithromycin at a concentration of 25.4 mg/m³ according to the total toxic effects (peripheral blood counts, liver and kidney function). When exposed to an antibiotic at a concentration of 2.8 mg/m³, there was an imbalance of the intestinal microflora in the absence of a general toxic effect, which indicated a specific and selective antimicrobial effect of the drug.

Based on the analysis of literature data, the parameters of toxicometry of 21 substances with antimicrobial effect were determined, their representative sample was justified and its regression analysis was carried out.

Conclusion. Based on experimental and literary data, the authors established a significantly strong correlation ($r=0.729$) between the values of MPC (ASLE) and the threshold of antimicrobial action (Lim_{bact}). They also developed a mathematical equation to predict safe levels of antimicrobials based on their specific and selective activity.

Ethics. The experimental study was conducted in compliance with the necessary regulations (Helsinki Declaration of 2013, GOST 33044-2014 "Principles of good laboratory practice"; Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 188n dated 04/01/2016 "Rules of good laboratory practice"). The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health, Russian Federation.

Keywords: hygienic rationing; work area air; antimicrobials; clarithromycin; gramicidin C

For citation: Sheina N.I., Bidevkina M.V., Golubeva M.I., Budanova E.V. Improving approaches to hygienic rationing of antimicrobial drugs. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(4): 210–218. <https://elibrary.ru/ljwvpi> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-4-210-218> (in Russian)

For correspondence: Natalia I. Sheina, e-mail: ni_sheina@mail.ru

Contribution:

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

Bidevkina M.V. — collection and processing of material, statistical data processing, text writing;

Golubeva M.I. — material collection and processing, statistical data processing, text writing, editing;

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

Funding. The study had no funding. Proactive research work.

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

Received: 28.03.2024 / Accepted: 24.04.2024 / Published: 20.05.2024

Введение. Гигиеническое нормирование химических веществ наряду с оценкой их риска здоровью является одним из приоритетных направлений государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения и обеспечения охраны труда работающих на промышленных предприятиях. Значительным достижением развития методологии анализа риска здоровью являются количественная оценка неканцерогенного и канцерогенного риска химических веществ, а также ряда факторов образа жизни и трудового процесса [1, 2]. Рядом авторов в последнее время предложены новые методы расчёта микробного риска водной среды в зависимости от санитарно-гигиенических условий водопользования и степени контаминации воды при прямом выделении патогенных и условно-патогенных бактерий. Они позволяют рассчитывать и прогнозировать возникновение острых кишечных инфекций на индивидуальном и популяционном уровнях [3]. Вместе с тем методология анализа риска здоровью имеет свои границы применения и не всегда может быть

информативна, например, в случае синтеза и использования в производстве принципиально новых химических соединений (наноматериалы), характер биологического действия которых мало изучен. Можно полагать, что вопросы безопасности химических соединений, обладающих специфическим действием, также пока не могут быть однозначно решены в рамках методологии анализа риска здоровью [4].

В области гигиенического нормирования достаточно давно разработаны подходы к оценке безопасности веществ, обладающих преимущественно гепатотоксическим действием или действием на нервную систему, наконец, избирательным раздражающим, сенсibilизирующим, ольфактивным действием, что достаточно сложно оценить с позиции методологии анализа риска¹ [5]. Выше

¹ Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. МУ № 2196-80. М., МЗ СССР,

сказанное в том числе относится и к веществам, обладающим антибактериальным действием, специфический эффект которых наблюдается на фоне общего токсического действия вещества или в его отсутствии, т. е. избирательно. Актуальность темы данной статьи подтверждается и тем, что настоящее время на химико-фармацевтических предприятиях расширяется производство лекарственных средств, обладающих специфическими антимикробными свойствами, которым необходима оценка безопасности.

Антимикробные препараты обладают бактерицидными, бактериостатическими, спороцидными и другими свойствами и широко используются в медицине, ветеринарии и животноводстве. К этой группе относятся синтетические и природные антибактериальные и противогрибковые препараты, в том числе антибиотики, сульфаниламиды, имидазолы, фторхинолоны, а также некоторые другие лекарственные препараты [6–10]. Несмотря на то, что для многих веществ, обладающих антимикробным действием, утверждены гигиенические нормативы по общетоксическому действию, отсутствует научное обоснование подходов к оценке безопасности в условиях их производства с учётом специфического антимикробного действия. В связи с этим актуальность данного исследования состоит в научном обосновании гигиенического нормирования лекарственных препаратов в воздухе рабочей зоны именно по их специфическому антимикробному эффекту.

Цель исследования — обоснование подходов к прогнозированию безопасных уровней воздействия (ОБУВ) веществ со специфическим антимикробным эффектом.

Материалы и методы. Исследование острого ингаляционного воздействия аэрозоля кларитромицина в концентрациях $54,2 \pm 3,9$; $25,4 \pm 2,2$; $15,3 \pm 2,6$; $9,1 \pm 1,0$; $2,8 \pm 0,3$ и $0,70 \pm 0,04$ мг/м³ проводили на белых беспородных крысах-самках массой 230–250 г в камерах Боярчука динамическим способом в течение 4 час. Отбор проб проводили в течение затравки 6–8 раз из зоны дыхания животных. Регистрацию проявлений интоксикации у животных проводили стандартными методами по функциональным и биохимическим показателям органов и систем: нервной (поведенческие реакции в «открытом поле», ТКСО), сердечно-сосудистой (ЭКГ) и дыхательной (частота дыхания), состав периферической крови, функции печени (общий белок, холестерин, глюкоза, мочевины, АЛТ, АСТ, ЩФ) и почек (диурез, pH мочи, мочевины)². Исследовали качественный и количественный состав микробиоты (кишечная палочка, лактобациллы, бифидобактерии, стрептококки, дрожжеподобные грибы, анаэробные бактерии) толстой кишки крыс путём посева фекалий на селективные питательные среды, последующего культивирования и учёта результатов.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативно-методическими

документами³ и с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики⁴, имеется справка из биоэтического комитета.

Для научного обоснования подходов к гигиеническому нормированию веществ со специфическим эффектом были проанализированы базы данных секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профессиональных заболеваний» и СанПиН 1.2.3685-21⁵. Среди нормированных химических соединений было выделено 21 вещество, обладающее антимикробным действием.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета «Statistica-7». Статистическую значимость сравниваемых показателей устанавливали с использованием *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости 5% ($p < 0,05$) с учётом числа животных, используемых в каждом опыте. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону распределения применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Для определения силы связи между показателями использовали корреляционный анализ. Для углублённого изучения связи токсикологических показателей и построения моделей для расчёта прогностических величин использовали множественную регрессию. Для тестирования использованного алгоритма линейной регрессии, на основании которой получены формулы прогнозирования гигиенических нормативов, применили метод скользящего контроля в модификации *leave-one-out CV*⁶.

Результаты. Изучена острая токсичность при ингаляции кларитромицина, полусинтетического антибиотика эритромицинового ряда, оригинального представителя группы макролидов II поколения. Воздействие аэрозоля кларитромицина в концентрации $54,2$ мг/м³ оказывало выраженное общетоксическое действие, вызывая нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, периферической крови, печени и почек. Зарегистрировано укорочение интервала RR (опыт $0,110 \pm 0,002$ сек., контроль $0,120 \pm 0,002$ сек., $p < 0,05$) на фоне увеличения ЧСС (опыт $545,62 \pm 10,36$ мин., контроль $501,19 \pm 7,10$ мин., $p < 0,05$), снижение содержания лейкоцитов и тромбоцитов (*табл. 1*).

При проведении биохимического анализа в сыворотке крови животных после ингаляции в концентрации

1980.; Методические указания 1.1.578-96 Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы (действующий) М., 1997.; МУ 5051-89 Постановка исследований для обоснования предельно допустимых уровней антибиотиков в воздухе рабочей зоны.

² Методы клинических лабораторных исследований под ред. проф. В.С. Камышникова. 6-е изд., перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2013.; Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: Медпресс-информ, 2004.

³ Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны, МУ №2163-80 от 04.04.80.; Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны, МУ № 4000-85 от 04.11.85.

⁴ ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Приказ МЗ РФ № 188н от 01.04.2016 г. «Правила надлежащей лабораторной практики».

⁵ Архив секции «Промышленная токсикология» НИИ медицины труда имени Н.Ф. Измерова; СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Постановление от 28 января 2021 г., № 2. Зарегистрировано в Минюсте России 29 января 2021 г., № 62296.

⁶ Эфрон Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа: сборник статей / Б. Эфрон / Пер. с англ.; под ред. Ю.П. Адлера. М.: Финансы и статистика; 1988.

Таблица 1 / Table 1

Состав периферической крови и биохимические показатели крови и мочи крыс после однократного ингаляционного воздействия аэрозоля кларитромицина**The composition of peripheral blood and biochemical parameters of rat blood and urine after a single inhalation exposure to clarithromycin aerosol**

Показатель, единица измерения	Контроль	Концентрация, мг/м ³		
		9,1±1,0	25,4±2,2	54,2±3,9
Состав периферической крови				
Гемоглобин, г/л	138,8±5,2	137,7±5,5	136,2±4,4	134,6±4,8
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,86±0,47	5,72±0,42	5,45±0,39	5,32±0,35
Цветной показатель, ед.	0,71±0,07	0,72±0,05	0,75±0,04	0,76±0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	386,5±38,5	385,3±41,4	356,9±31,2	231,6±38,5*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	14,26±0,72	14,11±1,02	12,11±0,45*	11,35±0,53**
Сыворотка крови				
Глюкоза, mM/л	5,19±0,15	5,13±0,14	4,98±0,14	4,68±0,12*
Мочевина, mM/л	6,74±0,18	6,79±0,16	7,05±0,12	7,49±0,17**
Белок общий, г/л	70,0±1,73	70,8±1,12	70,2±0,98	70,4±0,93
Холестерин, mM/л	2,64±0,04	2,68±0,05	2,70±0,07	2,78±0,06
АЛТ, mM/ч.л	1,15±0,09	1,29±0,08	1,41±0,08*	1,54±0,07**
АСТ, mM/ч.л	3,45±0,11	3,53±0,12	3,61±0,08	3,97±0,12**
ЩФ, mM/ч.л	7,20±0,29	7,35±0,21	7,54±0,37	7,54±0,37*
Моча				
Диурез, мл	10,6±0,5	10,2±0,5	9,9±0,3	9,3±0,2*
pH мочи, ед	6,57±0,04	6,58±0,04	6,58±0,04	6,59±0,05
Мочевина, mM/л	439,8±22,9	444,6±37,4	505,7±19,5*	527,2±23,8*
Выведение мочевины, mM	3,59±0,16	3,44±0,26	3,27±0,21	3,10±0,15*
Клиренс мочевины, мл/мин.	0,53±0,04	0,51±0,06	0,46±0,05	0,41±0,02*

Примечание: статистическая значимость * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ по сравнению с контролем.Note: statistical significance * — $p<0.05$, ** — $p<0.01$ compared to the control.

54,2 мг/м³ обнаружено уменьшение концентрации глюкозы, увеличение уровня мочевины, а также увеличение активности ферментов — АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ); в моче наблюдали снижение диуреза, увеличение содержания мочевины, снижение её выведения и клиренса.

При обследовании крыс после ингаляции препарата в концентрации 25,4 мг/м³ число изменённых показателей была значительно меньше: в периферической крови выявлено снижение лейкоцитов, в сыворотке крови отмечено повышение активности АЛТ, в моче — повышение уровня мочевины. Воздействие кларитромицина в концентрации 9,1 мг/м³ не вызывало изменений изученных показателей.

На основе анализа полученных данных концентрацию антибиотика 54,2 мг/м³ следует рассматривать в качестве токсической, в то время как концентрация 25,4 мг/м³ является близкой к порогу острого ингаляционного воздействия ($Lim_{ac\ int}$) по общетоксическому действию. Концентрация кларитромицина 9,1 мг/м³ оказалась недействующей.

Результаты изучения микробиоты толстого кишечника крыс после однократной ингаляции показали, что воздействие кларитромицина в концентрации 0,70 мг/м³ не вызвало существенных изменений изученных показателей микрофлоры толстого кишечника, кроме незначительного снижения бифидобактерий, которое полностью восстанавливалось через 144 часа. При воздействии препарата в концентрациях 2,8 и 15,3 мг/м³ наблюдались значитель-

ные нарушения в микробиоценозе кишечника крыс, наиболее выраженные в большей концентрации. Через 24 часа после воздействия препарата в указанных концентрациях отмечалось значительное снижение количества бифидобактерий и лактобактерий, а также увеличение количества дрожжеподобных грибов. Воздействие кларитромицина в концентрации 15,3 мг/м³ вызывало также незначительное снижение количества кишечных палочек, увеличение числа фекальных стрептококков и коэффициента относительной массы слепой кишки. Через 144 часа после воздействия кларитромицина отмечалось практически полное восстановление показателей микрофлоры толстого кишечника подопытных крыс, однако сниженным оставалось число лактобацилл и бифидобактерий после воздействия кларитромицина в концентрации 15,3 мг/м³ и количество бифидобактерий — после воздействия в концентрации 2,8 мг/м³ (табл. 2). Исходя из полученных данных, концентрацию кларитромицина 2,8 мг/м³ можно определить как пороговую по специфическому антимикробному действию ($Lim_{ac\ bact}$). Зона специфического антимикробного действия ($Z_{sp\ bact}$) кларитромицина составила 9,1 (25,4 мг/м³: 2,8 мг/м³).

Ранее авторами статьи была изучена токсичность и опасность грамицидина, полипептидного антибиотика, продуцируемого спорообразующей палочкой *Bacillus brevis* var. G.-B. [11]. Согласно полученным данным, грамицидин С также обладал специфическим избирательным

Таблица 2 / Table 2

Показатели микрофлоры толстого кишечника крыс после однократного ингаляционного воздействия кларитромицина в концентрации $2,8\pm0,3$ мг/м³
Indicators of the microflora of the large intestine of rats after a single inhalation exposure to clarithromycin at a concentration of 2.8 ± 0.3 mg/m³

Микроорганизмы, lg КОЕ/г	Время после однократного ингаляционного воздействия, часы			
	24		144	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Кишечные палочки	6,14±0,25	5,88±0,31	6,25±0,32	5,67±0,27
Анаэробные бактерии	9,28±0,36	8,45±0,22	8,96±0,29	9,03±0,30
Лактобациллы	8,32±0,26	7,08±0,30*	8,13±0,23	7,34±0,32
Бифидобактерии	8,64±0,28	7,07±0,31**	8,43±0,32	7,40±0,30*
Стрептококки	8,11±0,29	8,88±0,27	8,46±0,33	8,31±0,26
Дрожжеподобные грибы	5,13±0,24	6,01±0,26*	5,25±0,29	5,78±0,24

Примечания: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ по сравнению с контролем.
Note: * — $p<0.05$, ** — $p<0.01$ compared to the control.

Таблица 3 / Table 3

Вещества, обладающие антимикробным действием, с указанием $Lim_{ac\ int}$, Lim_{bact} , $Z_{sp\ bact}$ и ПДК или ОБУВ в воздухе рабочей зоны (СанПиН 1.2.3685-21)
Substances with antimicrobial action, indicating $Lim_{ac\ int}$, Lim_{bact} , $Z_{sp\ bact}$ and MPC or ASLE in the air of the working area (SanPiN 1.2.3685-21)

№ пп.	Название веществ	$Lim_{ac\ int}$	Lim_{bact}	Z_{sp}	ПДК, ОБУВ
1	Диоксацин	30,0	96,0 ↑	0,3	1,0
2	Нистатин	24,0	77,0 ↑	0,3	1,0
3	Сульфобактам	23,0	23,0	0	1,0
4	Кетоконазол	26,6	26,9	0	0,5
5	Грамицидин С гидрохлорид	7,8	4,3 ↓	1,8	0,2
6	Клотримазол	110,0	34,0 ↓	3,2	0,5
7	Левифлоксацин гемигидрат	14,3	8,4 ↓	1,7	0,5
8	Моксифлоксацин гидрохлорид	26,3	6,1 ↓	4,3	0,5
9	Офлоксацин	38,5	9,5 ↓	4,0	0,5
10	Пефлоксацин	—	12,0	—	0,6
11	Пефлоксацин мезилат	40,0	11,4 ↓	3,5	0,6
12	Синтомицин (хлорамфеникол)	40,0	20,7 ↓	1,9	1,0
13	Изопропанольный сольват сульфоксидбензилпенициллина	>64,0	13,0 ↓	>4,9	0,5
14	1,1-Диоксид-6,6-пенициллиновой кислоты натриевая соль	59,0	9,0 ↓	6,6	0,5
15	Кларитромицин	25,4	2,8 ↓	9,1	0,4
16	Фузидиевая кислота	81,0	8,1 ↓	10	0,2
17	Фузидин натрия	43,0	4,0 ↓	10,8	0,2
18	Диэтил(3,4-дифтораминобензол) метилпропандиоат	>13,0	13,0 ↓	>1,0	0,6
19	1,4-Дигидро-6,7-дифтор-4-оксо-1-этилхинолин-3-карбоновая кислота	—	16,0	—	0,6
20	Этил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-гидроксихинолин-3-карбонат	—	14,0	—	0,6
21	Этил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксихинолин-3-карбонат	49,0	11,0 ↓	4,4	0,6

антибактериальным действием, поскольку порог острого действия ($Lim_{ac\ int}$) по общим токсикологическим показателям составил $7,8\text{ мг/м}^3$, а порог специфического антибактериального действия (Lim_{bact}) аэрозоля вещества — $4,3\text{ мг/м}^3$.

С целью оптимизации методических подходов к гигиеническому нормированию и прогнозированию безопасных уровней антимикробных препаратов были проанализированы базы данных секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профессиональных заболеваний». Среди нормированных химических соединений было выявлено 21 вещество, обладающее антимикробным действием. Агрегатное состояние в воздухе рабочей зоны всех представленных в таблице веществ с антимикробным эффектом — аэрозоль (табл. 3).

По величине острой токсичности при введении в желудок отобранные антимикробные препараты относятся к 3–4 классам опасности по ГОСТ 12.1.007-76, при этом DL_{50} для мышей колебалась от 235 до $15\,500\text{ мг/кг}$. Для некоторых препаратов DL_{50} не была установлена из-за низкой токсичности, например, для сульфобактама ($DL_{50} > 15\,000\text{ мг/кг}$). При установлении гигиенических нормативов у всех препаратов проводили оценку аллергенной активности. Препараты, обладавшие этими свойствами, не включали в репрезентативную выборку (тетрациклин, хлортетрациклин, ампициллин и др.).

Пороги однократного общетоксического действия (Lim_{int}) большинства веществ значительно превышали пороги однократного антимикробного (Lim_{bact}) действия (превышение составило от 1,7 для левофлоксацина до 10,8 для фузидина натрия), что свидетельствовало о высокой антимикробной активности этих препаратов. Для некоторых препаратов (сульфобактам, кетоконазол) пороги общетоксического и антимикробного действия находились на одном уровне, а для нистатина и диоксацина

$Lim_{ac\ int}$ был почти в три раза ниже, чем Lim_{bact} . Таким образом, более 80% антимикробных препаратов обладали избирательным специфическим действием.

По величине гигиенических нормативов, установленных в воздухе рабочей зоны, все изученные антимикробные препараты относятся к 2 классу опасности, а их ПДК и ОБУВ находятся в пределах от $0,2\text{ мг/м}^3$ (грамидин С, фузидин натрия) до 1 мг/м^3 (диоксацин, нистатин, синтомицин, сульфобактам).

На основе первичного анализа параметров токсикометрии антимикробных препаратов из базы данных были проведены исследования их взаимосвязи с помощью статистических программ. На основе проведения регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции между ПДК (ОБУВ) и Lim_{bact} была установлена достоверная сильная зависимость между величинами ПДК (ОБУВ) и Lim_{bact} и определена средняя достоверная корреляция между ними, равная $r=0,73$ (рисунок) и значимая на уровне $p<0,05$. Достоверных корреляционных связей между ПДК (ОБУВ) и другими параметрами токсикометрии (DL_{50} , $Lim_{ac\ int}$) выявлено не было. На основании проведенного регрессионного анализа формула расчёта ОБУВ в воздухе рабочей зоны химических соединений с антимикробным действием имеет следующий вид:

$$\lg \text{ОБУВ}_{\text{ps}} = 0,400 \lg Lim_{bact} - 0,730 (\text{мг/м}^3).$$

Таким образом, предложенная математическая формула расчёта ОБУВ изученных веществ с антибактериальным действием с учётом Lim_{bact} показала высокую точность прогнозирования гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны.

Обсуждение. Известно, что в медицине, ветеринарии, животноводстве и в других областях в наши дни применяется немало веществ со специфическим антимикробным действием. При этом анализ литературных данных показал,

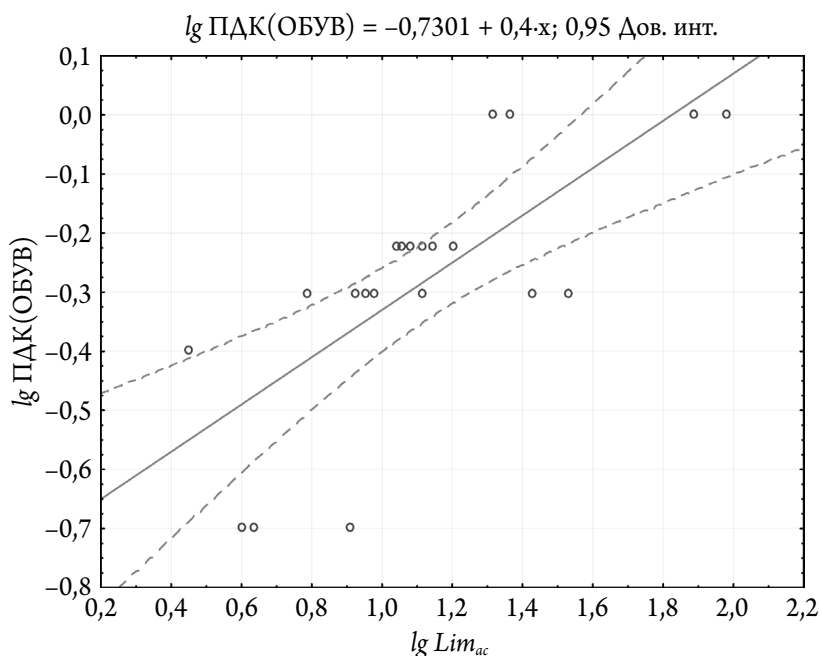


Рисунок. Характеристика связи между ПДК (ОБУВ) и Lim_{bact} для изученных веществ, обладающих специфическим и избирательным антимикробным действием

Figure. Characterization of the relationship between MPC (ASLE) and Lim_{bact} for the studied substances with specific and selective antimicrobial action

что для охраны здоровья работающих, контактирующих на производстве с такими веществами, необходима оптимизация разработки гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны. В связи с этим была изучена острая ингаляционная опасность антимикробных препаратов избирательного характера — кларитромицин из класса макролидов и грамицидин С — полипептидного антибиотика.

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина А. В настоящее время антибиотики класса макролидов продолжают оставаться одним из наиболее часто используемых противомикробных препаратов, поскольку они являются наименее токсичными и обладают широким спектром действия. Кларитромицин, например, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также внутриклеточных паразитов (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы) и поэтому рекомендован для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, дифтерии, коклюша, атипичной пневмонии, кишечных инфекций и т. д. [12–14]. По данным литературы грамицидин С, будучи малоопасным веществом, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на широкий спектр патогенных бактерий: стрептококки, стафилококки, пневмококки, возбудителей анаэробной инфекции и другие микроорганизмы при местном воздействии [15–16].

Проведено исследование антимикробного действия этих антибиотиков на модели микробиоты кишечника крыс, т. е. на сбалансированной микробиологической системе, в которой симбиотная микрофлора находится в состоянии динамического равновесия, формируя микробные ассоциации, занимающие определенную экологическую нишу [17–18]. В эксперименте было установлено, что нарушение микробиоценоза кишечника, включая и условно-патогенных микроорганизмов, находится в прямой зависимости от концентрации аэрозоля изученных веществ, что согласуется с данными литературы. При этом минимальные нарушения со стороны кишечной микробиоты наблюдались при воздействии кларитромицина в концентрации $2,8 \text{ мг/м}^3$ и при воздействии грамицидина С в концентрации $4,3 \text{ мг/м}^3$.

По мнению исследователей, механизм антимикробного эффекта антибиотиков группы макролидов обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах бактерий [14], а механизм действия грамицидина С связан с повышением проницаемости мембран микробной клетки для неорганических катионов за счёт формирования сети каналов в липидных структурах наружной мембраны клеточной стенки [19, 20] что и формирует наблюдаемый нами в эксперименте избирательный антимикробный эффект этих антибиотиков.

Для сравнения полученных результатов по изучению характера действия кларитромицина и грамицидина С на организм животных в эксперименте, было выбрано по данным научной литературы ещё 19 веществ со специфическим антимикробным действием, для которых установлены гигие-

нические нормативы в воздухе рабочей зоны. Использование математико-статистических методов в ходе работы позволило выявить тесную корреляционную связь между пороговыми концентрациями общетоксического и антимикробного действия этих препаратов, и предложить уникальную формулу для расчёта ОБУВ в воздухе рабочей зоны, позволяющую прогнозировать безопасные уровни воздействия веществ со специфическим антимикробным эффектом.

Такой подход к решению проблемы вполне правомерен, поскольку позволяет сократить программу токсикологических исследований и по величине порогового уровня специфического антимикробного действия прогнозировать безопасный уровень вещества в воздухе рабочей зоны. Целесообразность этого определяется также тем, что разработка анализа микробного риска находится пока в стадии разработки и становления. В литературе имеются лишь отдельные работы, касающиеся оценки риска здоровью остаточных количеств антибиотиков в сыром мясе при производстве сырокопчёных колбас или анализа антимикробных препаратов с точки зрения их сравнительной фармако-экономической эффективности и безопасности [21]. Однако они не затрагивают обсуждаемой в статье проблемы безопасности здоровья работающих на производстве антимикробных препаратов.

Ограничения исследования. Количество веществ, обладающих антимикробным эффектом, было ограничено наличием их в базах данных секции «Промышленная токсикология» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» и данных доступной нормативной литературы (СанПиН 1.2.3685-21).

Выводы:

1. В эксперименте при однократной ингаляции беспородным белым крысам-самкам аэрозоля кларитромицина и грамицидина С в различных концентрациях установлены пороги острого общетоксического ($\text{Lim}_{\text{ac int}}$) действия в концентрациях $25,4$ и $7,8 \text{ мг/м}^3$ и антимикробного (Lim_{bact}) действия в концентрациях $2,8$ и $4,3 \text{ мг/м}^3$ соответственно. Показана прямая зависимость «доза-антибактериальный эффект», доказано специфическое и избирательное действие этих антибиотиков на организм по зоне $Z_{\text{сп}}$.

2. Представлена токсиколого-гигиеническая характеристика 21 антибактериального препарата на основе анализа данных по гигиеническому нормированию химических веществ. Обоснована репрезентативная выборка химических веществ, обладающих специфическим антимикробным действием, для проведения регрессионного анализа и установлена достоверно сильная корреляция ($r=0,729$) между величинами ПДК (ОБУВ) и порогом антимикробного действия (Lim_{bact}).

3. На основании экспериментальных исследований, анализа данных доступной нормативной литературы и использования математической модели предложено уравнение для научного прогноза безопасных уровней воздействия (ОБУВ) антимикробных препаратов в воздухе рабочей зоны.

Список литературы

1. Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Май И.В., Шур П.З. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения. *Анализ риска здоровью*. 2022; 3: 4–20.
2. Р 2.2.1766-03 2.2. Гигиена труда. Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки. 2003: 17.
3. Загайнова А.В., Рахманин Ю.А., Талаева Ю.Г. и др. Оценка микробного риска для установления зависимости между качеством воды и заболеваемостью населения кишечными инфекциями. *Гигиена и санитария*. 2010; 3: 28–31.

4. Максимов Г.Г. Промышленная токсикология как важный раздел медицины труда: ретроспектива, реальность и перспективы развития (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2022; 4(30): 206–216.
5. Кротов Ю.А., Дулов С.А., Ерунова Н.В. Принципы нормирования в воздухе рабочей зоны химических соединений, обладающих ольфактивным действием. *Гигиена и санитария*. 2005; 1: 58–59.
6. Мальцева Б.М. Квинабик — перспективный препарат для птицеводства [антимикробный препарат из группы фторхинолонов]. *Ветеринария. Реферативный журнал*. 2003; 4: 1126.
7. Николаенко В., Богачева А. Антимикробное и фунгицидное действие препаратов нового поколения. *Птицеводство*. 2008; 4: 55–56.
8. Багрянцева О.В., Хотимченко С.А., Петренко А.С., Шевелева С.А., Арнаутов О.В., Елизарова Е.В. Антибиотические свойства низина в контексте его применения в качестве пищевой добавки. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(7): 704–711. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-7-704-711>
9. Авдеева О.И., Макарова М.Н., Макаров В.Г. и др. Сравнительная характеристика токсических эффектов фторхинолонов. *Фармация*. 2017; 7(66): 34–39.
10. Царев В.Н., Балмасова И.П., Фомичева Е.М. Антибактериальное и иммуностропное действие антибиотиков: полимиксины и грамицидины (лекция). *Стоматолог*. 2011; 9: 53–62.
11. Голубева М.И., Иванов Н.Г., Бидевкина М.В. и др. Грамицидин С. *Токсикологический вестник*. 2009; 2: 45–47.
12. Козлов Ю.В., Ломидзе М.А. Современное применение и значение макролидов в медицине. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. 2022; 182: 112–131.
13. Новиков Ю.К. Кларитромицин (Кларид СР): антибактериальный и противовоспалительный эффекты. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; 2: 46.
14. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*. 2012; 3: 23–30.
15. Насрулаева Х.Н., Мехтиева Д.Э. Современные представления о препарате грамицидин С и его применение в медицинской практике. В сб.: *Актуальные вопросы фармации, фармакологии и клинической фармакологии*. Дагестан; 2020: 215–221.
16. Waki M., Izumiya N., Waki M., Izumiya N. Recent advances in the biotechnology of β -lactams and microbial bioactive peptides. In: Kleinhaug H, van Dohren H, editors. *Biochemistry of Peptide Antibiotics*. Walter de Gruyter Co.; Berlin; 2009: 205–240.
17. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и её роль в поддержании здоровья человека. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.* 1998; 1: 61–65.
18. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999; 1: 66–70.
19. Kondjewskej L.H., Kondjewskej L.H., Lee D.L., Jelokhani-Niaraki M., Farmer S.W., Hancock R.E., Hodges R.S. Optimization of microbial specificity in cyclic peptides by modulation of hydrophobicity within a defined structural framework. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 67–74.
20. Lohner K., Staudegger E. Are we on the threshold of the post-antibiotics era? In: Lohner K., editor. *Development of Novel Antimicrobial Agents: Emerging Strategies*. Horizon Scientific Press; Wymondham, U.K.; 2011: 149–165.
21. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2019; 2: 35–44.

References

1. Zaitseva N.V., Onishchenko G.G., May I.V., Shur P.Z. Development of health risk analysis methodology in the tasks of public administration of sanitary and epidemiological welfare of the population. *Health risk analysis*. 2022; 3: 4–20 (in Russian).
2. R 2.2.1766-03 2.2. Labor hygiene. Guidance on occupational health risk assessment for workers. Organizational and methodological foundations, principles and evaluation criteria. 2003: 17 (in Russian).
3. Zagainova A.V., Rakhmanin Yu.A., Talaeva Yu.G. and others. Assessment of microbial risk to establish the relationship between water quality and the incidence of intestinal infections in the population. *Hygiene and Sanitation*. 2010; 3: 28–31 (in Russian).
4. Maksimov G.G. Industrial toxicology as an important branch of occupational medicine: retrospective, reality and development prospects (literature review). *Toxicological Bulletin*. 2022; 4(30): 206–216 (in Russian).
5. Krotov Yu.A., Dulov S.A., Erunova N.V. Principles of rationing in the air of the working zone of chemical compounds with olfactive action. *Hygiene and Sanitation*. 2005; 1: 58–59 (in Russian).
6. Maltseva B.M. Quinabic is a promising drug for poultry farming [an antimicrobial drug from the group of fluoroquinolones]. *Veterinary Medicine. Abstract journal*. 2003; 4: 1126 (in Russian).
7. Nikolaenko V., Bogacheva A. Antimicrobial and fungicidal action of new generation drugs. *Poultry*. 2008; 4: 55–56 (in Russian).
8. Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A., Petrenko A.S. et al. Antibiotic properties of nisin in the context of its use as a food additive. *Hygiene and sanitation, Russian journal*. 2020; 7(99): 704–711. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-7-704-711> (in Russian).
9. Avdeeva O.I., Makarova M.N., Makarov V.G. and others. Comparative characteristics of the toxic effects of fluoroquinolones. *Pharmacy*. 2017; 7(66): 34–39 (in Russian).
10. Tsarev V.N., Balmasova I.P., Fomicheva E.M. Antibacterial and immunotropic action of antibiotics: polymyxins and gramicidins (lecture). *Dentist*. 2011; 9: 53–62 (in Russian).
11. Golubeva M.I., Ivanov N.G., Bidevkina M.V. et al. Gramicidin C. *Toxicological Bulletin*. 2009; 2: 45–47 (in Russian).
12. Kozlov Yu.V., Lomidze M.A. Modern application and significance of macrolides in medicine. *Polythematic network electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University*. 2022; 182: 112–131 (in Russian).
13. Novikov Yu.K. Clarithromycin (Clarid SR): antibacterial and anti-inflammatory effects. *Atmosphere. Pulmonology and Allergy*. 2005; 2: 46 (in Russian).
14. Sinopalnikov A.I., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Safety of macrolide antibiotics: a critical analysis. *Clinical medicine*. 2012; 3: 23–30 (in Russian).
15. Nasrulaeva Kh.N., Mekhtieva DE. Modern ideas about the drug gramicidin C and its use in medical practice. In the coll.: *Actual issues of pharmacy, pharmacology and clinical pharmacology*. Dagestan; 2020: 215–221 (in Russian).
16. Waki M., Izumiya N. Waki M., Izumiya N. Recent advances in the biotechnology of β -lactams and microbial bioactive peptides. In: Kleinhaug H, van Dohren H, editors. *Biochemistry of Peptide Antibiotics*. Walter de Gruyter Co.; Berlin; 2009: 205–240.
17. Shenderov B.A. Normal microflora and its role in maintaining human health. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998; 1: 61–65 (in Russian).
18. Bondarenko V.M., Boev B.V., Lykova E.A., Vorobyov A.A. Gastrointestinal tract dysbiosis. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1999; 1: 66–70 (in Russian).
19. Kondjewskej L.H., Kondjewskej L.H., Lee D.L., Jelokhani-Niaraki M., Farmer S.W., Hancock R.E., Hodges R.S.

- Optimization of microbial specificity in cyclic peptides by modulation of hydrophobicity within a defined structural framework. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 67–74.
20. Lohner K., Staudegger E. Are we on the threshold of the post-antibiotics era? In: Lohner K., editor. *Development of Novel Antimicrobial Agents: Emerging Strategies*. Horizon Scientific Press; Wymondham, U.K.; 2011: 149–165.
21. Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Mazurenko S.O. Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs. *Quality clinical practice*. 2019; 2: 35–44 (in Russian).

Информация об авторах:

- Шеина Наталья Ивановна** профессор кафедры гигиены РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д-р биол. наук, проф.
E-mail: ni_sheina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2314-183X>
- Бидевкина Марина Васильевна** заведующий отделом токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, д-р мед. наук.
E-mail: mbidevkinaMV@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6433-899X>
- Голубева Маргарита Ивановна** заведующий лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», канд. биол. наук.
E-mail: golubevamargo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6457-8042>
- Буданова Елена Вячеславовна** доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); канд. мед. наук, доцент.
E-mail: e.v.budanova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>

Information about the authors:

- Natalia I. Sheina** Professor of the Department of Hygiene, Pirogov Russian National Research Medical University; Dr. of Sci. (Biol.), Professor.
E-mail: ni_sheina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2314-183X>
- Marina V. Bidevkina** Head of the Department of Toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Dr. of Sci. (Med.).
E-mail: mbidevkinaMV@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6433-899X>
- Margarita I. Golubeva** Head of the Laboratory of Preventive Toxicology and Hygiene, JSC "All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Compounds", Cand. of Sci. (Biol.).
E-mail: golubevamargo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6457-8042>
- Elena V. Budanova** Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Institute of Public Health named after. F.F. Erisman, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor.
E-mail: e.v.budanova@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>