

*В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Ю. А. Соболев,
Н. В. Дудчик, В. Ю. Зиновкина*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ ШТАММА *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* Л153

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск

*На экспериментальной модели субхронического ингаляционного воздействия на белых крыс установлены дозозависимые закономерности характера и выраженности биологического действия на организм белых крыс хлебопекарных дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 и по лимитирующему показателю аллергического вредного действия на организм обоснована их предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны на уровне 1000 микробных клеток/м³, III класс опасности с отметкой «аллерген».*

Ключевые слова: *дрожжевые хлебопекарные грибы *Saccharomyces cerevisiae* Л153, токсические, аллергенные, иммунотоксические эффекты при ингаляционном воздействии на белых крыс, гигиенический норматив в воздухе рабочей зоны.*

V. A. Filanyuk, V. V. Shevlaykov, G. I. Erm,
Y. A. Sobol, N. V. Dudchik, V. Y. Zinovkina

**EXPERIMENTAL JUSTIFICATION
OF THE LIMIT PERMISSIBLE CONCENTRATION
IN THE AIR OF THE WORKING AREA OF YEAST STRAIN
SACCHAROMYCES CEREVISIAE L153**

On the experimental model of chronic inhalation exposure to white rats dose-dependent regularities of the nature and severity of biological effects on the body of white rats of bakery yeast strain Saccharomyces cerevisiae L153 were established, and according to the limiting indicator of allergic harmful effects on the body, their maximum permissible concentration in the air of the working area is justified at the level of 1000 cells/m³, III hazard class with the mark "allergen".

Key words: yeast baking mushrooms Saccharomyces cerevisiae L153, toxic, allergenic, immunotoxic effects with inhalation exposure to white rats, hygienic standard in the air of the working area.

Ряд быстро развивающихся в республике приоритетных направлений промышленной и медицинской биотехнологии основаны на использовании различных видов и родов штаммов и серотипов селективных или мутантных (полученных методом генной инженерии) микроорганизмов в качестве продуцентов белка (биомасса, кормовые добавки), химических продуктов (полисахариды, органические кислоты, спирты, биокатализ), биологически активных веществ (амилолитические, протеолитические, пектолитические, целлюлолитические и другие ферменты, гормоны, антибиотики, аминокислоты, витамины), фармацевтических субстанций и диагностических систем, которые нельзя получить другим путем [1, 2].

Вместе с реальным положительным эффектом применения продуктов современной биотехнологии, при производстве и использовании микроорганизмов-продуцентов и биопрепаратов на их основе возможно загрязнение ими производственной среды, выделение в воздух рабочей зоны и атмосферы с вредным воздействием на здоровье работников и населения, прежде всего, за счет их гетероантигенности и формирования в организме аллергических и иммунотоксических эффектов [3]. Главными направлениями обеспечения безопасности производственной среды для человека являются гигиеническая регламентация вредных факторов и с этих позиций поэтапная разработка предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны (далее – ПДКврз) и аттестованных методов контроля наиболее широко производимых и используемых штаммов микроорганизмов и микробных препаратов является весьма актуальной [4, 5].

К таким приоритетным промышленным штаммам микроорганизмов относятся, в том числе, хлебопекарные дрожжи Saccharomyces cerevisiae, которые очень широко используют в натуральном и сухом виде для производства хлебобулочной, сыро-молочной, алкогольной, пивоваренной продукции и с которыми контактирует в процессе производства и применения большой контингент работников. Нами у работающих в условиях профессионального воздействия аэрозоля хлебопекарных дрожжевых грибов штамма Saccharomyces cerevisiae L153 (далее – ХДГ) установлены высокая распространенность нарушений здоровья, преимущественно аллергического и иммунопатологического характера, обусловленных выраженными сдвигами и дисбалансом гуморальных и кле-

точных показателей системы иммунитета, формированием в организме механизмов аллергических реакций профессионального генеза [6, 7]. Следовательно, гигиеническое нормирование ХДГ в воздухе рабочей зоны является насущной необходимостью.

Цель работы – на основании установленных в модельных ингаляционных экспериментах особенностей дозозависимого биологического действия на организм белых крыс, критериев и лимитирующих показателей вредных эффектов обосновать ПДК в воздухе рабочей зоны аэрозоля хлебопекарных дрожжевых грибов.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнялись в унифицированной постановке в соответствии с положениями инструкции по применению № 009-1015 [8] на рандомизированных по полу и массе белых крысах при месячном ингаляционном воздействии ХДГ на организм на модели интраназального динамического введения суспензии дрожжевых клеток в объеме по 0,1 см³/животное в последовательно снижающихся концентрациях: 1-я опытная группа – максимальная стандартная концентрация на уровне 1,0x10⁹ м. кл./м³; 2-я опытная группа – концентрация на уровне 1,0x10⁷ м. кл./м³; 3-я опытная группа – концентрация на уровне 1,0x10³ м. кл./м³; контрольная группа животных – введение стерильного физиологического раствора.

Для выявления и оценки характера и выраженности биологического действия ХДГ на организм использовали широкий комплекс интегральных, токсикологических, биохимических, гематологических, иммунологических, аллергологических и микробиологических методов и приемов исследования [8, 9], информативно характеризующих морфофункциональное состояние организма и его отдельных систем и органов.

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

Результаты исследования подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета статистической программы STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение

Ранее выполненными экспериментальными исследованиями установлено, что ХДГ в острых опытах при всех изученных путях поступления в организм животных разных видов не проявлял существенных патогенных (IV класс опасности), токсигенных, токсических и раздражающих кожную и слизистые оболочки свойств, обладает выраженной сенсибилизирующей способностью (2 класс аллергенной активности) [10].

В ингаляционных экспериментах установлено, что интегральный показатель прироста массы тела у животных опытных групп после месячной воздействия ХДГ находился в пределах колебаний средних величин в контроле (таблица 1). Со стороны относительных коэффициентов массы внутренних органов у животных 1-й опытной группы установлено достоверное снижение ОКМ печени и почки. У белых крыс 2-й опытной группы выявлена только статистическая тенденция к снижению ОКМ печени.

Величины изученных биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние гепатобилиарной системы, у животных опытных групп мало отличались от таковых в контрольной группе за исключением существенного снижения содержания в сыворотке крови белых крыс 1-й опытной группы общего холестерина (на 36,4% к контролю, $p < 0,05$) при нормальном содержании липидов высокой и низкой плотности, а также тенденция к возрастанию активности фермента креатининкиназы, хотя концентрация в сыворотке крови креатинина не отличалась от таковой у животных контрольной группы.

Кроме того, выявлено существенное возрастание в сыворотке крови белых крыс 2-й опытной группы содержания мочевины, тогда как все другие биохимические показатели находились в пределах колебания контрольных величин.

Ингаляционное поступление в организм белых крыс препарата дрожжевых грибов во всех изученных концентрациях не сопровождалось сдвигами со стороны показателей гемолитизатов крови, отражающих состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (таблица 1). Со стороны изученного комплекса функциональных показателей мочевыделительной системы у животных всех опытных групп также не выявлено существенных сдвигов по отношению к таковым в контрольной группе животных.

В то же время, ингаляционное воздействие ХДГ в фактической концентрации на уровне $1,0 \times 10^9$ м. кл./м³ вызывало индукцию у всех животных 1-й опытной группы выраженной аллергической реакции анафилактического типа, выявленной по высокому уровню показателя активной кожной анафилаксии (АКА), превышающего таковой у животных контрольной группы в 2,3 раза ($p < 0,001$) (таблица 2). Однако уровни специфической дегрануляции тучных клеток (РДТК) у животных 1-й опытной группы были даже несколько ниже, чем в контроле, возможно, вследствие их истощения при реализации гипериммунного ответа немедленного типа.

Одновременно у большинства (у 8 из 11) животных 1-й опытной группы установлены положительные кожные реакции на провокационное тестирование, причем абсолютный и относительный показатели внутрикожного теста опухания лапы (ВТОЛ) превышали таковые в контроле соответственно в 2,8 и 8 раза ($p < 0,01$ по крите-

риям t и X), что указывает на формирование у животных высокого уровня гипериммунного ответа по замедленному типу гиперчувствительности.

Уровень реакции специфического лейколизиса (РСЛЛ) у животных 1-й опытной группы в 2,2 раза превышал таковой в контроле, но не имел значимых отличий ($p > 0,05$), тогда как выраженность комплементарной активности сыворотки крови опытных животных достоверно ($p < 0,01$) превышала контрольный уровень на 112,7%. Это свидетельствует о развитии в организме опытных животных механизма комплементзависимого цитотоксического типа аллергических реакций.

Следует отметить, что, возможно, активизация системы комплемента в организме опытных крыс при воздействии белково-антигенных комплексов штамма дрожжей *S. cerevisiae* Л153 осуществлялось и альтернативным путем, поскольку выявлена существенная активация в сыворотке их крови агрессивных компонентов комплемента С3 и С4 (на 38,3% и 52,9% выше таковых у животных контрольной группы).

Выраженное формирование аллергических процессов смешанного иммуногенеза у животных 1-й опытной группы на антигены дрожжевых клеток подтверждают высокие величины возрастания по отношению к контролю индекса специфической стимуляции в гранулоцитах крови кислородного метаболизма при их инкубации с *S. cerevisiae* Л153 (на 9,3%, $p < 0,01$).

Обращает внимание дисбаланс показателей фагоцитарно-клеточного звена иммунитета у животных 1-й опытной группы, что проявилось тенденцией к угнетению спонтанного уровня кислородного метаболизма в гранулоцитах (на 39,9% по сравнению с контролем, $p < 0,1$), но компенсаторным возрастанием продукции в них активных форм кислорода при неспецифической стимуляции известным активатором «кислородного взрыва» в фагоцитах опсонизированным зимозаном – индекс стимуляции был на 17% выше контрольной величины ($p < 0,1$), что отразилось и на увеличении в 1,7 раза величины фагоцитарного резерва макрофагально-гранулоцитарных клеток крови по сравнению с контрольными животными ($p < 0,1$).

Со стороны показателей гуморальной иммунологической резистентности крови следует отметить у животных 1-й опытной группы значимое по отношению к контролю повышение активности лизоцима (на 16,7%, $p < 0,01$) при мало отличающихся от контроля уровней сывороточных иммуноглобулинов и интегрального показателя бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК).

У белых крыс 1-й опытной группы установлены значимое снижение количества эритроцитов в крови (на 16,4% по отношению к контролю, $p < 0,01$), что отразилось и на существенном снижении содержания гемоглобина (на 14,6% по отношению к контролю, $p < 0,01$), и соответственно на низком уровне показателя гематокрит ($p < 0,01$). Со стороны клеточных элементов периферической крови обращает на себя внимание только существенное увеличение абсолютного количества нейтрофилов и тенденция к снижению относительной доли лимфоцитов у животных 1-й опытной группы.

Ингаляционное воздействие ХДГ в концентрации на уровне $1,0 \times 10^7$ м. кл./м³ формировало развитие в организме белых крыс 2-й опытной группы аллергических реакций только немедленного и замедленного типов.

Таблица 1. Морфофункциональные показатели у белых крыс после месячного ингаляционного воздействия дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в снижающихся концентрациях

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения (M ± m), кол-во животных в группе			
	контрольная, n = 10	1-я опытная, 1,0×10 ⁹ кл./м ³ n = 10	2-я опытная, 1,0×10 ⁷ кл./м ³ n = 10	3-я опытная, 1,0×10 ³ кл./м ³ n = 10
Интегральные показатели				
Прирост массы тела, % к исходной	20,2 ± 2,16	24,9 ± 3,18	20,9 ± 2,27	20,5 ± 2,84
Относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ), усл. ед.				
легкое	0,74 ± 0,05	0,86 ± 0,04*	0,77 ± 0,05	0,85 ± 0,07
сердце	0,33 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,34 ± 0,01
печень	4,35 ± 0,16	3,72 ± 0,09***	3,98 ± 0,11*	4,46 ± 0,12
почки	0,71 ± 0,02	0,66 ± 0,015**	0,71 ± 0,03	0,67 ± 0,02*
селезенка	0,48 ± 0,02	0,46 ± 0,03	0,49 ± 0,06	0,46 ± 0,03
надпочечники	0,026 ± 0,003	0,022 ± 0,001	0,021 ± 0,001	0,022 ± 0,001
Показатели сыворотки крови				
Общий билирубин, мкмоль/л	5,28 ± 0,24	5,31 ± 0,43	5,23 ± 0,51	5,89 ± 0,67
Глюкоза, ммоль/л	5,41 ± 0,32	5,57 ± 0,31	5,45 ± 0,21	5,40 ± 0,25
Белок, ммоль/л	58,2 ± 5,40	64,0 ± 6,20	55,5 ± 3,85	57,7 ± 3,78
Мочевина, ммоль/л	15,2 ± 0,19	15,5 ± 0,11	16,5 ± 0,31**	14,9 ± 0,25
Креатинин, мкмоль/л	53,4 ± 1,89	53,1 ± 1,72	55,5 ± 1,94	52,6 ± 2,27
Креатининкиназа, ед./л	257,9 ± 24,6	270,5 ± 12,8*	262,5 ± 18,6	260,3 ± 13,1
Фосфокиназа, ед./л	1009,0 ± 109,1	991,3 ± 117,2	993,8 ± 157,6	1088,0 ± 128,4
Гамма-глутамилтранс-фераза, ед./л	9,74 ± 0,14	9,77 ± 0,16	9,90 ± 0,35	9,77 ± 0,15
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ед./л	1748,0 ± 121,8	1682,0 ± 219,2	1707,0 ± 109,2	1720,0 ± 191,7
Щелочная фосфатаза (ЩФ), ед./л	105,5 ± 4,60	103,6 ± 3,88	106,2 ± 4,73	105,1 ± 2,76
Аланинаминотрансфераза (АлАТ), ед./л	93,5 ± 9,30	89,1 ± 5,64	96,7 ± 8,64	93,4 ± 3,53
Аспаратаминотрансфераза (АсАТ), ед./л	306,5 ± 13,8	291,3 ± 12,6	306,9 ± 10,6	307,4 ± 11,6
Холинэстераза, ед./л	11711 ± 102,5	11658 ± 79,0	11719 ± 107,0	11798 ± 158,4
Холестерин, ммоль/л	1,73 ± 0,19	1,10 ± 0,14**	1,38 ± 0,22	1,60 ± 0,22
Липиды низ. пл., г/мл	2,50 ± 0,01	2,54 ± 0,04	2,52 ± 0,01	2,51 ± 0,02
Гемолизат крови				
Супероксиддисмутаза (СОД), мкг/мл	37,9 ± 4,03	45,6 ± 5,61	36,9 ± 3,34	38,1 ± 2,68
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (ГФДГ), мкМ НАДФН/минмгНв	86,4 ± 2,93	87,2 ± 2,83	84,3 ± 1,76	84,3 ± 1,77
SH-группы, мкМ/мг Нв	142,9 ± 3,11	134,6 ± 3,06*	142,0 ± 3,73	143,5 ± 3,30
Глутатион восстановл., мкМ/мг Нв	19,7 ± 0,34	19,0 ± 0,43	20,4 ± 0,61	22,5 ± 0,63
Показатели мочи				
Уд. масса, г/см ³	1,015 ± 0,001	1,016 ± 0,002	1,017 ± 0,002	1,015 ± 0,002
Величина рН, ед.	6,71 ± 0,23	6,79 ± 0,23	6,67 ± 0,17	6,71 ± 0,13
Общ.белок, г/л	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Билирубин, мг/л	0	0	0	0
Уробилин, мг/л	0	0	0	0
Нитриты, мг/л	0	0	0	0
Кетоны, мг/л	0,83 ± 0,56	5,83 ± 4,17	0,83 ± 0,56	0,83 ± 0,56
Глюкоза, г/л	0	0	0	0
Аскорбин.кислота, мг/л	1,67 ± 1,12	2,92 ± 2,17	3,33 ± 1,42	1,67 ± 1,12
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0	0	0	0
Эритроциты, 10 ¹² /л	55,8 ± 26,8	85,0 ± 29,3	89,6 ± 28,4	59,6 ± 18,0

* – Статистическая тенденция различия с контролем при p < 0,1 по критерию Стьюдента;

** – Достоверные различия с контролем при p < 0,05 по критерию Стьюдента;

*** – Достоверные различия с контролем при p < 0,01 по критерию Стьюдента.

Их частота и выраженность была ниже, чем у животных 1-й опытной группы, однако уровень анафилактической реакции по АКА превышал таковой у контрольных животных в 2,1 раза (p < 0,05), а клеточноопосредованные аллергические реакции выявлены у 60% опытных крыс

с существенным превышением величин абсолютного и относительного показателей ВТОЛ контрольных уровней, соответственно, в 2,052 и 4,71 раз (p < 0,05).

Со стороны изученных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также гематологических

Таблица 2. Аллергологические и иммуно-гематологические показатели у белых крыс после месячного ингаляционного воздействия дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* L153 в снижающихся концентрациях

Показатели, единицы измерения		Группы сравнения (M ± m), кол-во животных в группе			
		Контрольная, n = 12	1-я опытная, 1,0×10 ⁹ кл./м ³ n = 11	2-я опытная, 1,0×10 ⁷ кл./м ³ n = 10	3-я опытная, 1,0×10 ³ кл./м ³ n = 12
ВТОЛ:					
АКА	10 ⁻² мм	10,3 ± 2,37	24,0 ± 3,75***	21,8 ± 4,05**	11,3 ± 2,00
ГЗТ:	10 ⁻² мм	6,16 ± 1,60	17,0 ± 3,42***	12,6 ± 2,39**	7,77 ± 1,78
	Н	2/12	8/11	6/10	5/12
	Балл	0,17 ± 0,11	1,36 ± 0,31****	0,80 ± 0,25**	0,42 ± 0,15
РСЛЛ:	Н	2/10	4/10	5/10	3/10
	%	5,17 ± 2,57	11,6 ± 3,11	10,7 ± 4,14	8,36 ± 3,57
РДТК,	усл. ед.	0,40 ± 0,16	0,21 ± 0,07	0,29 ± 0,12	0,15 ± 0,05
ЦИК,	усл. ед.	47,8 ± 5,01	43,3 ± 4,00	42,3 ± 3,45	41,0 ± 1,97
РСНСТ:					
возр. к контр.,	%	17,7 ± 2,87	20,8 ± 4,63	17,6 ± 2,41	16,9 ± 1,13
индекс стимул.,	усл. ед.	0,97 ± 0,014	1,06 ± 0,02***	0,98 ± 0,013	0,98 ± 0,01
Комплементарная акт-ть сыв. кр., усл. ед.		5,83 ± 0,50	12,4 ± 2,05***	8,47 ± 1,53	6,11 ± 0,67
Компоненты комплемен-та в сыв. крови, мг/л					
С3		49,1 ± 2,45	67,9 ± 8,21**	50,6 ± 5,83	50,4 ± 5,37
С4		20,4 ± 5,96	31,2 ± 4,37*	20,6 ± 4,92	20,7 ± 4,28
Лизоцим в сыв. крови, %		43,9 ± 1,48	51,2 ± 1,65***	48,5 ± 1,44**	46,7 ± 0,72
БАСК, %		57,0 ± 3,43	61,7 ± 2,86	57,4 ± 2,94	54,0 ± 4,77
Сывороточные иммуно-глобулины, мг/л					
IgA		26,3 ± 3,31	34,4 ± 8,12	28,6 ± 2,81	27,9 ± 5,10
IgM		44,6 ± 7,37	110,6 ± 39,9	48,0 ± 7,21	43,7 ± 8,77
IgG		1373 ± 30,4	1429 ± 18,7	1400 ± 31,7	1377 ± 34,9
НСТ-тест гранулоцитов Спонтанный, %		21,8 ± 4,08	13,2 ± 2,89*	20,0 ± 3,91	19,6 ± 2,26
Зн-стимулиров.:					
возр. к контр. пр.,	%	42,3 ± 4,41	47,1 ± 8,16	42,8 ± 5,30	41,3 ± 5,04
индекс стимул.,	ед.	1,17 ± 0,03	1,37 ± 0,10*	1,19 ± 0,04	1,19 ± 0,03
Величина фагоцитарного резерва, %		20,2 ± 3,32	33,8 ± 6,28*	22,8 ± 4,62	21,6 ± 3,51
Гемограмма:					
Эритроциты (Эр.),	10 ¹² /л	7,68 ± 0,13	6,42 ± 0,27***	7,47 ± 0,20	7,42 ± 0,08
Средн. объем Эр.,	усл. ед.	51,1 ± 0,63	52,6 ± 2,54	51,1 ± 0,39	51,4 ± 0,67
Гемоглобин (Hb),	г/л	145,7 ± 1,72	124,5 ± 5,10***	140,0 ± 2,50*	143,3 ± 1,64
Среднеклет. Hb,	г/л	19,0 ± 0,27	19,4 ± 0,21	19,2 ± 0,22	19,1 ± 0,29
Сред. сод. Hb в Эр.,	пг	371,2 ± 1,76	369,9 ± 3,55	376,1 ± 2,72	370,5 ± 1,89
Гематокрит,	усл. ед.	39,3 ± 0,57	33,6 ± 1,20***	37,7 ± 0,83	38,1 ± 0,43
Тромбоциты (Тр.),	10 ⁹ /л	881,4 ± 37,4	970,6 ± 39,6	789,7 ± 26,6*	793,4 ± 42,1
Сред. объем Тр.,	усл. ед.	5,58 ± 0,14	5,78 ± 0,08	5,65 ± 0,12	5,95 ± 0,14
Лейкоциты,	10 ⁹ /л	15,0 ± 0,66	17,1 ± 1,84	16,0 ± 1,09	15,3 ± 1,76
Лейкограмма:					
нейтрофилы,	%	14,7 ± 1,34	19,5 ± 2,41	15,7 ± 1,35	14,5 ± 1,04
-//-	10 ⁹ /л	2,17 ± 0,17	3,32 ± 0,51**	2,40 ± 0,36	2,24 ± 0,11
эозинофилы, %		4,83 ± 0,48	3,88 ± 0,38	4,82 ± 0,40	4,72 ± 0,24
-//-	10 ⁹ /л	0,70 ± 0,06	0,62 ± 0,05	0,69 ± 0,05	0,73 ± 0,05
лимфоциты, %		67,4 ± 1,29	61,6 ± 2,94*	64,3 ± 2,82	70,3 ± 2,36
-//-	10 ⁹ /л	10,1 ± 0,50	10,4 ± 0,99	9,89 ± 1,31	10,4 ± 0,51
моноциты, %		11,1 ± 0,81	14,3 ± 1,71	14,5 ± 2,30	10,0 ± 1,12
-//-	10 ⁹ /л	1,67 ± 0,17	2,67 ± 0,62	2,22 ± 0,47	1,64 ± 0,26
базофилы, %		0,68 ± 0,06	0,70 ± 0,11	0,69 ± 0,16	0,70 ± 0,08
-//-	10 ⁹ /л	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,04	0,13 ± 0,04	0,12 ± 0,02

Примечания.

- * – Статистическая тенденция различия с контролем при $p < 0,1$ по критерию Стьюдента.
- ** – Достоверные различия с контролем при $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.
- *** – Достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию Стьюдента.
- * – Достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию «Х».
- Н: числитель – количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами тестирования, знаменатель – всего в опыте.

показателей у животных 2-й опытной группы не установлено существенных сдвигов по сравнению с белыми крысами контрольной группы, за исключением выявленного нарастания в сыворотке крови содержания лизоцима (на 10,5%, $p < 0,05$).

Параметры всех изученных иммуно-аллергологических и гематологических показателей у животных 3-й опытной группы, подвергавшихся ингаляционному воздействию дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 на уровне $1,0 \times 10^3$ м. кл./м³, находились в пределах колебаний таковых в контрольной группе животных.

На испытанные высокие концентрации дрожжевых клеток не установлено диссемилирующего (отсутствие обсемененности *S. cerevisiae* Л153 крови и внутренних органов животных) и дисбиотического (состояние микробиоценоза кишечника опытных животных существенно не изменилось по отношению к фоновым значениям и показателям контрольной группы) действия.

Из анализа результатов ингаляционных экспериментов вытекает, что выраженность сдвигов изученных морфофункциональных показателей у животных 1-й и 2-й опытных групп имела закономерную дозовую зависимость, а испытанные концентрации препарата являлись эффективно действующими. Причем типичным и характерным проявлением вредного действия на организм дрожжевых грибов штамма *S. cerevisiae* Л153 в испытанных высоких концентрациях являлся аллергический эффект, выявляемый еще у отдельных животных даже 3-й опытной группы. Следовательно, ведущим критерием вредного влияния на организм хлебопекарных дрожжевых грибов штамма *S. cerevisiae* Л153 и его лимитирующим показателем является аллергическое действие.

Поскольку на ингаляционное воздействие дрожжевых грибов штамма *S. cerevisiae* Л153 в концентрации на уровне $1,0 \times 10^3$ м. кл./м³ выявлены положительные провокационные пробы (по интегральному показателю ВТОЛ) у 5 из 12 белых крыс 3-й опытной группы при регистрации таковых и у 2 из 12 контрольных животных (т. е. индукция ГЗТ установлена только у 25% животных 3-й опытной группы), то данная концентрация является недействующая по специфическому эффекту.

Согласно требованиям [6], величину ПДК_{врз} промышленных штаммов микроорганизмов или микробных препаратов устанавливают, исходя из установленной в экспериментах на лабораторных животных величины пороговой концентрации субхронического ингаляционного действия на организм по лимитирующим показателям ведущего вредного действия или величины недействующей концентрации.

На основании приведенных результатов экспериментальных исследований обоснована величина гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны (ПДК) клеток дрожжевых грибов промышленного штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 на уровне 1000 м. кл./м³, III класс опасности с отметкой особенности действия на организм «аллерген», которая утверждена и введена в действие постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2017 г. № 98 «О внесении дополнения в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 сентября 2012 г. № 140».

Соблюдение установленного гигиенического норматива хлебопекарных дрожжевых грибов штамма

Saccharomyces cerevisiae Л153 является наиболее эффективной мерой медицинской профилактики его неблагоприятного действия на организм работников и обеспечивает гигиеническую безопасность для здоровья работников при производстве и применении препарата по назначению.

Из представленных результатов выполненных исследований вытекают следующие выводы.

1. Субхроническое ингаляционное воздействие на белых крыс дрожжевых грибов штамма *S. cerevisiae* Л153 в концентрациях $1,0 \times 10^9$ и $1,0 \times 10^7$ м. кл./м³ вызывало развитие в организме дозозависимых по выраженности, однотипных нарушений изученных морфофункциональных показателей в основном общетоксического, аллергического и иммунотоксического характера. Наиболее типичным и характерным проявлением вредного действия препарата на организм являлся аллергический эффект.

2. С учетом критерия и ведущего вредного аллергического действия и на основании установленной недействующей концентрации по лимитирующему показателю аллергического эффекта обоснована ПДК клеток хлебопекарных дрожжевых грибов промышленного штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны на уровне 1000 м. кл./м³, III класс опасности с отметкой «аллерген».

Литература

1. Коломиец, Э. И. Состояние и перспективы развития биотехнологии в Республике Беларусь / Э. И. Коломиец, О. А. Ракецкая // Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты: сб. науч. тр. / НАН Беларуси [и др.]. – Минск, 2013. – Т. 5: посвящен 85-летию со дня основания Национальной академии наук Беларуси. – С. 3–9.
2. Актуальные проблемы общей и прикладной биотехнологии / Л. С. Сандахчиев [и др.] // Современное состояние российской биотехнологии: матер. науч.-практ. конф. – М., 2003. – С. 41–43.
3. Филонюк, В. А. Отдельные аспекты медицинской профилактики неблагоприятного действия на организм работающих производственных факторов биологической природы (микробного фактора) / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения: сб. мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Гродно, 21.10.2016 г.) / отв. ред. Е. М. Тищенко, М. Ю. Сурмач. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 306–310.
4. Филонюк, В. А. Особенности изучения и гигиенической регламентации микроорганизмов-продуцентов и биопрепаратов на их основе / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, РНМБ, 2016. – Вып. 26. – С. 250–254.
5. Филонюк, В. А. Обеспечение гигиенической безопасности биотехнологических производств, использующих микроорганизмы-продуценты (методические подходы к установлению предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны) / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 50-летию медико-проф. ф-та : сб. науч. тр. / Белор. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 426–443.
6. Состояние здоровья работников биотехнологических производств / В. В. Шевляков и [и др.] // Вестник Витебского гос. медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 127–138.
7. Особенности специфического вредного действия производственного микробного фактора на организм работников

биотехнологических предприятий / В. А. Филонюк [и др.] // Донозоология и здоровый образ жизни : науч.-практ. журнал. – 2015. – № 1 (16). – С. 35–41.

8. *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 / В. А. Филонюк [и др.] // М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2015. – 30 с.*

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

Оригинальные научные публикации

№ 11-11-10-2002 / В. В. Шевляков [и др.] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск: ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Ч. XIV. – С. 4–49.

10. *Патогенность и сенсibiliзирующая способность дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 / В. А. Филонюк [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск: РНМБ, 2017. – Вып. 27. – С. 202–205.*

Поступила 01.06.2018 г.