

В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, Т.С. Студеничник, Г.И. Эрм, Н.В. Дудчик

К ВОПРОСУ О ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМАТИВЕ СОДЕРЖАНИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «СТИМУЛ»

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»

Статья содержит результаты экспериментальных исследований нового микробного препарата «СТИМУЛ», ингалируемые концентрации которого на уровне $3,5 \times 10^9$, 1×10^7 являются эффективно действующими и оказывают алергизирующий эффект в основном клеточноопосредованного, комплементзависимого цитотоксического и иммунокомплексного типов гиперчувствительности, а также обладают иммуно-, гемо- и общетоксическими свойствами. С учетом пороговой концентрации (1×10^5 м.к.л./м³), коэффициента запаса, равного 10, обоснована предельно допустимая концентрация содержания в воздухе рабочей зоны микробного препарата на уровне 1×10^4 м.к.л. штамма бактерий *Pseudomonas fluorescens* S-32 в 1 м³, IV класс опасности.

Ключевые слова: микробный препарат «СТИМУЛ», токсические и сенсibiliзирующие свойства, дисбиотическое и диссеминирующее действие, ПДК, воздух рабочей зоны.

V.V. Shevlaykov, V.A. Filanyuk, T. S. Studenichnik, G. I. Erm, N.V. Dudchik

HYGIENIC REGULATIONS OF THE MICROBIAL MEDICATION "STIMUL" CONTENT IN THE WORKING AREA AIR

The article contains the test results of a new microbial medication STIMUL. It's atmiatry in the concentration of $3,5 \times 10^9$, 1×10^7 b.c./m³ is efficacious and has an allergenic effect mainly of the cell-mediated and cytotoxic and immune complex complement dependent types of hypersensitivity as well as it has immuno-, hemo- and genera toxic characteristics. Taking into account the presumptive threshold (1×10^5 b.c./m³) coverage factor 10, there was proved the maximum allowable concentration in the working area air of the microbial medication STIMUL which comes to 1×10^4 b.c. of culture *Pseudomonas fluorescens* S-32 in m³ (4th class of danger).

Key words: microbial medication STIMUL; toxic and sensitizing characteristics, dysbiotic and disseminating effect, MAC, working area air.

Цель работы – дать оценку токсических, сенсibiliзирующих, иммунотоксических и иных свойств нового микробного препарата «СТИМУЛ» (далее – МПС) в эксперименте и обосновать гигиенический норматив (предельно допустимую концентрацию (далее – ПДК)) его содержания в воздухе рабочей зоны. Соблюдение ПДК МПС будет являться наиболее эффективной мерой профилактики неблагоприятного действия на организм и обеспечивать гигиеническую безопасность для здоровья работников при его производстве и применении по назначению.

Новый микробный препарат «СТИМУЛ» получен на основе штамма бактерий *Pseudomonas fluorescens* S-32 (далее – Ps.f.), предназначен для биологического стимулирования роста и развития сельскохозяйственных культур. Используется путем обработки вегетативных растений и полива под корни с нормой расхода 10-20 л/га.

Препарат представляет собой культуральную жидкость желто-коричневого цвета, содержащую 1×10^{10} КОЕ/мл бактериальных клеток Ps.f., культивируемых при интенсивном перемешивании (150 об/мин) и аэрации (0,5 л воздуха на 1 л среды в мин) в глюкозо-минеральной питательной среде при температуре $28 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 48 часов.

Штамм Ps.f. является природным почвенным микроорганизмом, депонирован в коллекции научно-исследовательской лаборатории молекулярной генетики Белорусского государственного университета № КМБУ 5497.

Представлен бактериальными грамотрицательными палочками с округленными концами, размером 0,6x2-3 мкм, обладающими 2-4 монополярно расположенными жгутиками, спор и капсул не образуют. Облигатный

аэроб, оптимумы pH среды культивирования 6,8-7,3, температуры культивирования – $28-30^\circ\text{C}$. На минеральной среде штамм Ps.f. продуцирует желто-зеленый флуоресцирующий пигмент. Колонии на агаризованных питательных средах серовато-белого цвета, однородные, гладкие, круглые, плоские с ровными краями, размером 2-3 мм.

В качестве источников азота штамм Ps.f. способен утилизировать соли аммония, мочевину и нитраты, колонизировать ризосферу и вегетативные органы растения, что определяет его выраженную способность стимулировать рост и развитие сельскохозяйственных растений.

Токсиколого-гигиенические исследования МПС выполнены в соответствии с техническими нормативными техническими актами [1-4], в том числе с использованием лабораторных животных трех видов (рандобрендные белые крысы, белые мыши и кролики) и применением комплекса алергологических, гематологических, биохимических, статистических тестов и методик, общепринятых в гигиенической практике, общими признаками которых являются высокая информативность, доступность и низкая стоимость..

Схема проведения бактериологических исследований, микробиологические показатели, состав и способ приготовления питательных сред, используемые разведения посевного материала, условия культивирования микроорганизмов, способ расчета количества колониеобразующих единиц микроорганизмов на 1 г исследуемого материала соответствовали требованиям [5].

Вирулентные, токсические и токсигенные свойства препарата в острых опытах

В условиях однократного интраназального и внутри-

□ В помощь практикующему врачу

желудочного введения нативного препарата МПС белым крысам и белым мышам в максимально возможных дозах гибели животных не установлено. Признаками интоксикации на протяжении первых часов после введения являлась адинамия. В последующие сутки экспериментальных белых крысы и белые мыши опытных и контрольных групп оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий блестящий шерстяной покров.

При внутрибрюшинном введении белым крысам МПС в максимальной дозе по $3,0 \times 10^9$ м.кл./жив. патогенное действие проявлялось только кратковременной (в течение 3-4 ч) клиникой интоксикации (адинамия, боковое положение, отказ от пищи). Аналогичное введение нативного МПС внутрибрюшинно белым мышам в дозе $1,0 \times 10^9$ м.кл./жив. ($5,32 \times 10^{10}$ м.кл./кг) сопровождалось гибелью в течение суток 3 из 6 животных опытной группы (50 %). Одновременно с этим, внутрибрюшинное введение МПС в 10 раз меньшей дозе не привело к летальным исходам среди животных опытной группы. Ориентировочная среднесмертельная доза МПС для белых мышей при внутрибрюшинном введении составляет более $5,32 \times 10^{10}$ м.кл./кг (IV класс опасности). Следовательно, МПС проявляет весьма слабую вирулентность в максимально возможной дозе.

Подкожное введение в лапу белым мышам фильтра культуральной жидкости в дозе по $0,5 \text{ см}^3/\text{жив.}$ не приводило к гибели животных опытной группы, величина отека и время его регрессии не отличались от таковых у животных контрольной группы при одновременном отсутствии некроза кожи у животных всех групп, что свидетельствует об отсутствии у препарата существенных способностей выделять экзотоксины, т.е. токсигенных свойств.

Внутрибрюшинное введение белым мышам убитой нагреванием микробной культуры препарата в дозе по $1,0 \text{ см}^3$ ($1,0 \times 10^9$ м.кл./мл) также не приводило к гибели животных опытной группы и признакам интоксикации.

Это свидетельствует об отсутствии у МПС существенной вирулентности (IV класс опасности), а также токсигенности (способности выделять экзотоксины) и токсичности (патогенности эндотоксинов).

Кожно-раздражающее действие препарата

При однократных четырехчасовых аппликациях нативного препарата на выстриженные участки кожи спины белых крыс в объеме $0,32 \text{ см}^3/16 \text{ см}^2$ (в дозе $3,3 \times 10^8$ м.кл./жив.) не выявлено признаков интоксикации и гибели животных на протяжении всего периода наблюдений. Среднегрупповой общесуммарный балл выраженности кожно-раздражающего действия равнялся 0 баллов: субъективных (степень выраженности эритемы, сухость кожных «окошек») и объективных (нарастание толщины кожной складки) явлений раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций не обнаружено.

Следовательно, МПС не проявляет раздражающих кожу свойств.

Ирритативное действие препарата

Инстилляцией 50 мкл нативного препарата в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов сразу после внесения вызывала у отдельных животных кратковременный рефлекторный блефароспазм и слезотечение, проходящие спустя 1 час наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктив

и других структур глаза не отмечено. Среднесуммарный балл выраженности ирритативного действия МПС равнялся 0 баллов.

Следовательно, МПС не имеет ирритативных свойств.

Сенсибилизирующее действие препарата

Выявление сенсибилизирующего действия произошло на шестые сутки опыта интраназального введения белым крысам препарата в дозе по $0,1 \text{ см}^3$ (1×10^8 м.кл./жив.) провокационным тестом опухания лапы (далее – ВТОЛ) путем внутрикожного введения животным опытной и контрольной групп в апоневроз коллатеральных задних лап МПС в дозе по $1,2 \times 10^6$ м.кл./жив. в объеме $0,06 \text{ см}^3$.

Результатами исследований установлено, что препарат при пятикратном интраназальном введении вызывал развитие у 6 из 11 животных опытной группы слабую гиперчувствительности замедленного типа (далее – ГЗТ), что регистрировалось только по относительной величине ВТОЛ в баллах, которая превышала таковую в контроле в 4,1 раза и разница была статистически достоверна по критерию t Стьюдента ($P < 0,05$), но по критерию «X» (2,69) существенных различий не установлено.

Частота положительных провокационных кожных реакций у более половины животных опытной группы (54%) и значимость различий ВТОЛ в контроле и опыте только по критерию t Стьюдента при $P < 0,05$ свидетельствуют об умеренно выраженной сенсибилизирующей способности МПС (3 класс аллергенной активности).

Иммунотоксическое действие МПС при ингаляционном поступлении в организм

Иммунотоксическое действие может проявляться аллергизацией, иммунизацией и неспецифической иммуномодуляцией организма. Поэтому в хроническом ингаляционном эксперименте после месячного воздействия в максимально возможной концентрации МПС на уровне $3,5 \times 10^9$ кл/м³ изучены все три возможных иммунотоксических эффекта.

После завершения месячного ингаляционного эксперимента у белых крыс определяли по ВТОЛ возможные развитие ГЗТ (клеточноопосредованный тип) и гиперчувствительность немедленного типа (далее – ГНТ) (активная кожная анафилаксия).

Выявить развитие активной кожной анафилаксии не удалось, т.к. введение провокационной дозы МПС в апоневроз подушечек задних лап животных сопровождалось формированием уже через час сильной отеочной реакции лап животных как опытной, так и контрольной групп, что не позволило провести достоверные измерения толщины лап и определить абсолютный уровень ВТОЛ.

В то же время, реактивные антитела в сыворотке крови животных опытной группы по РДТК выявлялись в довольно низком титре со средним уровнем, лишь незначительно превышающим контрольный ($P > 0,1$), что свидетельствует об отсутствии развития у животных опытной группы аллергического процесса немедленного анафилактоического типа. Различий в абсолютном количестве базофилов крови в опыте и контроле также не установлено.

О развитии слабой ГЗТ у животных после месячного воздействия препарата свидетельствуют более высокие уровни абсолютного (на 135%, $P < 0,1$) и относительного показателей ВТОЛ, который возрастал через 24 часа

после внутрикожной провокационной пробы в опыте по сравнению с контролем на 163%, $P < 0,1$.

Подтверждением формирования у животных в ответ на ингаляционное воздействие МПС сенсibilизации является значительное возрастание специфической реакции теста восстановления нитросинего тетразолия (далее – НСТ-тест) гранулоцитов: количество образующегося формазана в клетках в результате его восстановления кислородными метаболитами при стимуляции гранулоцитов препаратом увеличилось по сравнению с контрольными пробами в среднем на 155,8% ($P < 0,05$), а по сравнению со спонтанным уровнем НСТ-теста – на 112,1% ($P < 0,01$). Это свидетельствует о значимой специфической активации в гранулоцитах кислородного метаболизма и о специфическом гипериммунном ответе гранулоцитов крови.

У белых крыс опытной группы уровень циркулирующих иммунокомплексов в сыворотке крови незначительно превышал контрольный.

У животных опытной группы отмечалось незначительное повышение уровня реакции специфического лейколизиса и комплементарной активности сыворотки крови ($P < 0,1$), что свидетельствует о весьма слабой активации механизмов алергизации по комплементзависимому цитотоксическому типу реакции.

Определение антигенности препарата осуществляли по оценке его влияния на фагоцитарную функциональную активность гранулоцитов крови по НСТ-тесту.

Установлено, что ингаляционное воздействие препарата вызывало у животных лишь незначительное снижение спонтанного уровня генерации фагоцитами супероксидных радикалов по сравнению с контролем ($P > 0,1$). При стимуляции гранулоцитов известным активатором НСТ-теста опсонизированным зимозаном определялась тенденция к повышению в клетках уровня кислородного метаболизма (на 118,4%, $P < 0,1$). При этом в 1,3 раза по отношению к контролю повышалась и величина фагоцитарного резерва фагоцитов ($P < 0,1$), что свидетельствует о слабой антигенной активности препарата в изученной концентрации.

Активность комплемента в сыворотке крови белых крыс опытной группы существенно не отличалась от таковой у контрольных животных. Содержание лизоцима в сыворотке крови животных опытной группы повышено по сравнению с контролем на 125,4% ($P < 0,01$) с тенденцией к повышению и интегрального показателя антимикробной резистентности крови БАСК. Со стороны относительных и абсолютных показателей содержания в крови Т-лимфоцитов существенных сдвигов у белых крыс опытной группы в сравнении с контрольными животными не установлено.

Следовательно, ингаляционное воздействие МПС сопровождается стимулирующим иммуномодулирующим действием на организм

Качественно-количественные показатели красного кроветворения у животных после ингаляционного воздействия препарата характеризовались существенным снижением по сравнению с контролем среднего содержания гемоглобина в эритроцитах ($P < 0,01$) вследствие значимого увеличения среднего объема эритроцитов ($P < 0,01$), что отразилось на значимом увеличении показателя гематокрита ($P < 0,01$) без изменения с контролем других показателей, характеризующих «красную» кровь.

У животных после ингаляции МПС в периферической крови определялось несколько повышенное содержание количества лейкоцитов ($P < 0,1$), преимущественно, за счет сегментно-ядерных нейтрофилов, что отразилось на соответствующем возрастании относительного содержания в крови с/я нейтрофилов, при значимом снижении абсолютного ($P < 0,05$) и относительного ($P < 0,01$) количества моноцитов.

Следовательно, длительное ингаляционное воздействие препарата на организм животных в максимальной возможной концентрации сопровождается выраженными гемотоксическими проявлениями, особенно со стороны «красной» крови.

Действие препарата при ингаляционном поступлении в организм в снижающихся концентрациях

На ингаляционное воздействие МПС в концентрации на уровне $1,0 \times 10^7$ м.кл/м³ (1-я опытная группа) у 7 из 10 животных выявлялась положительная реакция немедленного анафилактического типа, однако средние уровни абсолютного и относительного показателей активной кожной анафилаксии не имели достоверных различий с контролем. Причем отмечались и низкие уровни специфической дегрануляции тучных клеток при их стимуляции препаратом, что свидетельствует об отсутствии существенной индукции у животных 1-й опытной группы аллергической реакции немедленного типа.

В то же время определено, что у большинства белых крыс 1-й опытной группы сформирован аллергический процесс клеточноопосредованного типа, а средние уровни абсолютного и относительного показателей ГЗТ по ВТОЛ достоверно превышали таковые в контрольной группе соответственно на 216,6% и 366,7% по критерию Стьюдента ($P < 0,05$), при отсутствии значимости различий по критерию «Х» (3,44). При этом, индекс стимуляции кислородного метаболизма в гранулоцитарно-макрофагальных клетках крови препаратом существенно превышал таковой контрольных животных ($P < 0,01$), что свидетельствует о специфической активации кислородзависимых механизмов в фагоцитах крови и развитии в организме смешанных процессов гиперчувствительности.

Действительно, у животных 1 опытной группы установлено значительное возрастание реакции специфического лейколизиса (в 7,3 раза по отношению к контролю, $P < 0,01$) при снижении уровня комплементарной активности сыворотки крови, а также значимое нарастание содержания в сыворотке крови циркулирующих иммунокомплексов (далее – ЦИК) на 118,3%, $P < 0,05$, что подтверждает развитие в организме животных механизмов аллергических реакций комплементзависимого цитотоксического и иммунокомплексного типов.

Не установлено существенных различий с контролем показателей активной кожной анафилаксии и ГЗТ, реакциям дегрануляции тучных клеток, специфического лейколизиса, специфического НСТ-теста, ЦИК у животных 2-й опытной группы на ингаляционное воздействие МПС в концентрации на уровне $1,0 \times 10^5$ м.кл/м³. Следовательно, такое воздействие МПС не вызывает у животных развитие значимого гипериммунного ответа.

Со стороны иммунологических реакций у животных 1-й опытной группы обращает внимание ингибирование фагоцитарно-клеточного звена иммунитета на фоне существенного снижения в сыворотке крови активности

Таблица 1. Оценка дисбиотического действия микробного препарата «Стимул»

Группы микроорганизмов	Фон, $\bar{\delta} \pm \delta$			4-х недельная затравка, $\bar{\delta} \pm \delta$		
	контроль	опыт 1	опыт 2	контроль	опыт 1	опыт 2
МАФАНМ, lg (КОЕ/г)	8,39±0,33	8,19±0,26	8,28±0,43	8,02±0,26	8,23±0,57	8,09±0,49
Кишечные палочки, lg (КОЕ/г)	7,04±0,60	7,14±0,62	6,737±0,62	7,34±0,38	7,22±0,40	7,05±0,37
Лактозонегативные условно-патогенные грамотрицательные бактерии, lg (КОЕ/г)	3,59±0,38	3,81±0,48	4,16±0,24	3,86±0,26	4,03±0,27	3,68±0,26
Стафилококки, lg (КОЕ/г)	3,40±0,35	3,24±0,32	3,22±0,44	3,06±0,48	3,13±0,45	3,23±0,51
Бифидобактерии, lg (КОЕ/г)	9,35±0,31	9,28±0,43	9,52±0,29	9,29±0,36	9,25±0,39	9,40±0,35
Лактобактерии, lg (КОЕ/г)	8,42±0,33	8,37±0,41	7,98±0,21	8,19±0,41	7,95±0,33	7,99±0,53
Дрожжеподобные грибы рода Candida (КОЕ/г)	2,31±0,35	2,11±0,55	2,59±0,41	2,50±0,42	2,52±0,69	2,97±0,51

лизоцима и малоизменяемых по отношению к контролю других показателей гуморальной иммунологической резистентности (комплемента, интегрального показателя бактерицидной активности сыворотки крови).

Избыточная антигенная нагрузка животных 1-й опытной группы вызывала существенное угнетение качественно-количественных показателей фагоцитарного звена иммунитета, что проявлялось глубоким угнетением у них как спонтанного (на 65,2% по сравнению с контролем, $P < 0,001$), так и зимозанстимулированного уровня кислородного метаболизма (на 61,7%, $P < 0,001$) и в целом величины фагоцитарного резерва (снижение в 2,35 раза по отношению к контролю, $P < 0,01$).

При этом, в периферической крови у животных 1-й опытной группы отмечались глубокое снижение как абсолютного, так и относительного Т-лимфоцитов ($P < 0,01$).

Значительное ингаляционное поступление в организм белых крыс 1-й опытной группы чужеродных антигенов сопровождалось нарушением со стороны системы перекисного окисления липидов и белков. Установлено достоверное по сравнению с контролем возрастание в сыворотке и гемоллизате крови активности ферментов глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (на 113,1%, $P < 0,05$), глутатионпероксидазы (на 115,4%, $P < 0,05$), глутатиона восстановленного (на 116,1%, $P < 0,05$), а также в целом SH-групп (на 116,4%, $P < 0,05$) на фоне некоторого снижения активности фермента супероксиддисмутазы, что характерно для активации системы перекисного окисления липидов и угнетения системы антиоксидантной защиты. Одновременно с этим отмечено значительное снижение в сыворотке крови животных данной группы уровня флуоресценции триптофанилов белков (на 18,3%, $P < 0,001$) и статистическая тенденция к снижению уровня флуоресценции бигириозина, что свидетельствует о конформационных изменениях в структуре мембранных белков вследствие активации процессов перекисного окисления белков с нарушением устойчивости клеточ-

ных мембран.

Со стороны качественно-количественных показателей периферической крови животных 1-й опытной группы не установлено существенных сдвигов по сравнению с контролем, что свидетельствует об отсутствии гемотоксического действия МПС в данной испытанной концентрации.

У животных 2-й опытной группы на ингаляционное воздействие МПС в концентрации на уровне $1,0 \times 10^5$ м.кл./м³, в отличие от животных 1-й опытной группы, не установлены значимые различия с контролем изученных иммунологических, биохимических и гематологических показателей, за исключением активации кислородзависимых механизмов фагоцитоза при стимуляции гранулоцитов крови опсонизированным зимозаном, что проявлялось возрастанием индекса стимуляции кислородного метаболизма на 113,2% по сравнению с контролем ($P < 0,05$), и отразилось на двукратном возрастании величины фагоцитарного резерва гранулоцитарно-макрофагальных клеток крови ($P < 0,01$).

Дисбиотическое действие

Для изучения повреждающего действия МПС на аутофлору лабораторных животных в качестве тест-системы использовали микробиоценоз толстого кишечника. Бактериологические исследования для определения дисбиотического действия проводили на самцах белых крыс в динамике: до затравки (фон) и на 4-ой неделе затравочного периода.

Для определения возможного дисбиотического действия МПС формировали три группы животных – контроль, опыт 1 (ингаляционное воздействие препарата в концентрации 1×10^7 м.кл./м³), опыт 2 (ингаляционное воздействие препарата в концентрации 1×10^5 м.кл./м³). В ходе исследований изучались бактериологические показатели микрофлоры кишечника животных (фон и 4 недели затравки). Количество колониеобразующих единиц (далее – КОЕ) определяли как десятичный логарифм числа учтенных колоний, выросших в 1 грамме образца. Ко-

личество животных в каждой группе составило – 10 шт.

В посевах фекалий экспериментальных животных всех трех групп преобладала типичная кишечная палочка, титр бифидобактерий составлял не менее 10^9 в 100% случаев, а титр лактобацилл – не менее 10^7 в 100% случаев, что типично для нормальной микрофлоры кишечника. Изучение микрофлоры в динамике показало, что данные показатели существенно не изменились и после 4-х недель затравки лабораторных животных.

Не было выявлено также статистически значимых сдвигов внутри микробных соотношений, и динамики размножения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, изменений качественных характеристик кишечной палочки (таблица).

Диссеминирующее действие

Определение порога диссеминации микроорганизма-продуцента МПС – *Ps.f.* – во внутренних органах осуществляли путем посева отпечатков внутренних органов (легкие, сердце, печень, селезенка, почки) на мясо-пептонный агар с последующим микроскопированием выросших колоний. Исследования проводили после месячного ингаляционного воздействия МПС в двух концентрациях (1×10^7 м.кл./м³ и 1×10^5 м.кл./м³), при этом отбирали методом случайной выборки по 6 животных каждой группы.

Результаты выполненных исследований свидетельствуют, что микроорганизмы-продуценты не были высеяны из внутренних органов лабораторных животных. Это позволяет судить о том, что ингаляционное воздействие препарата в концентрациях 1×10^7 м.кл./м³ и 1×10^5 м.кл./м³ не сопровождалось диссеминацией штамма-продуцента *Ps.f.* и о невозможности транзитного бациллоносительства.

Обоснование гигиенического нормирования микробного препарата

Таким образом, с учетом экспериментальных данных, в ходе которых установлено, что:

- МПС в острых опытах не проявляет существенных вирулентных, токсигенных, токсических и раздражающих кожу и слизистые оболочки свойств;
- МПС обладает умеренно выраженной сенсibiliзирующей способностью (3 класс аллергенной активности);
- ингалируемая концентрация МПС на уровне $3,5 \times 10^9$ м.кл./м³ является эффективно действующей ввиду выявления алергизирующего эффекта в основном замедленного, клеточно-опосредованного типа гиперчувствительности, иммунотоксичности, проявляющейся иммуномодуляционным эффектом в отношении слабой активации фагоцитарно-клеточного звена иммунитета, значимым возрастанием в сыворотке крови содержания лизоцима и бактерицидной активности, существенных проявлений гемотоксического действия;

ингалируемая концентрация МПС на уровне 1×10^7 м.кл./м³ является эффективно действующей ввиду формирования в организме опытных животных выраженной алергической реакции по механизмам замедленного клеточноопосредованного, комплемент-зависимого цитотоксического и иммунокомплексного

типов, существенных проявлений иммунотоксичности с характерным глубоким угнетением кислородзависимых фагоцитарных функций гранулоцитов крови, снижением содержания в крови лизоцима, относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, установления общетоксического эффекта, выявляемого по активации системы перекисного окисления липидов и белков;

- ингалируемая концентрация МПС на уровне 1×10^5 м.кл./м³ является пороговой ввиду достоверного по сравнению с контролем угнетения фагоцитарной функции гранулоцитов крови и показателя нарушения конформационной структуры белков без существенных сдвигов всех других изученных морфо-функциональных показателей организма;
- лимитирующим показателем вредности МПС является его иммунотоксическое действие,
- а также принимая во внимание, что величина ПДК микробных препаратов устанавливается, исходя из величины порога хронического ингаляционного действия и специфических эффектов, установления коэффициента запаса с учетом проявления иммунотоксического действия на уровне 10, а общепринятые коэффициенты для ПДК микробных препаратов в воздухе рабочей зоны к порогу действия принимаются равными 10 [1, 5, 6],
- обоснована предельно допустимая концентрация содержания микробного препарата «СТИМУЛ» в воздухе рабочей зоны на уровне 1×10^4 микробных клеток штамма бактерий *Pseudomonas fluorescens S-32* в 1 м³ воздуха, IV класс опасности.

Литература

1. Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: Методические указания № 5789/1-91. – М., МЗ СССР, 1993. – 23 с.
2. Постановка исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны: Инструкция 1.1.10-13-57-2005 / Мин-во здравоохранения РБ. – Мн., 2005. – 16 с.
3. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно-допустимых уровней загрязнений кожи: Инструкция 1.1.10-13-56-2005 / Мин-во здравоохранения РБ. – Мн., 2005. – 23 с.
4. Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению алергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических алергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Методические указания № 1.1.11-12-5-2003 // Сб. офиц. документов по мед. труда и произв. санитарии. – Ч. XIV / Мин-во здравоохранения РБ. – Мн., 2004. – С. 133-156.
5. Постановка исследований для установления предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 5051-89 / М-во здравоохранения СССР. – М., 1989. – 18 с.
6. Предельно допустимые концентрации (ПДК) микроорганизмов-продуцентов, бактериальных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны: гигиенические нормы 2.2.6.11-9-2003 / постановление Глав. гос. сан. врача от 06.06.2003 // Сбор. офиц. документов по медицине труда и произв. санитарии. – Минск, ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Вып. XIII. – С.218-231.

Поступила 15.07.2013 г.