

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(25)

2021 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.21
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,85.
Зак. 28/1.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 1(25)

2021

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Рожко**
Чернобыльская катастрофа 35 лет спустя: медицинские аспекты 6
- В.М. Мицура**
Применение секвенирования нового поколения (NGS) в медицине 13

Медико-биологические проблемы

- А.П. Бирюков, И.В. Веялкин, Э.П. Коровкина, Ю.В. Орлов, Е.В. Васильев, И.Г. Дибиргаджиев**
Сравнительный анализ показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов лечебно-профилактических учреждений ФМБА России и населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси, и смертности от них 19
- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, А.В. Рожко**
Ингаляционное поступление радионуклидов в зонах воздействия АЭС 29
- В.В. Евсеенко, В. Дроздович, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, В.Ф. Миненко, Т.С. Кухта, С.Н.Трофимик, Р.И. Гракович, О.Н. Полянская, Л.С. Старостенко, Е. Кахун, М. Хэтч, М. Литтл, А.В. Бреннер, Е. Остроумова, К. Мабучи**
Состояние здоровья и оценка доз, поглощенных в щитовидной железе, в белорусской когорте лиц, подвергшихся облучению внутриутробно и в раннем возрасте после аварии на ЧАЭС 36
- В.В. Кляус, Е.В. Николаенко, С.И. Сычик, О.М. Жукова**
Разработка программы аварийного радиационного мониторинга вокруг Белорусской АЭС и АЭС сопредельных государств 47
- Е.В. Кравченко, Е.В. Санько-Счисленок, О.Н. Саванец, И.В. Жебракова, Р.Д. Зильберман, Н.А. Бизунок, Б.В. Дубовик**
Влияние дипептида Pro-Gly на зоосоциальное поведение аутбредных и инбредных мышей 60

Reviews and problem articles

- A.V. Rozhko**
Chernobyl disaster 35 years later: medical aspects
- V.M. Mitsura**
The application of next-generation sequencing (NGS) in medicine

Medical-biological problems

- A.P. Biryukov, I.V. Veyalkin, E.P. Korovkina, Yu.V. Orlov, E.V. Vasiliev, I.G. Dibirgadzhiyev**
Comparative analysis of cancer incidence and mortality rates of patients of therapeutic and preventive institutions of FMBA Russia and population living on radiactively contaminated territories of the Republic of Belarus
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, A.V. Rozhko**
Inhalation of radionuclides in the areas of nuclear power plant exposure
- V.V. Yauseyenko, V. Drozdovitch, A.V. Rozhko, I.V. Veyalkin, V.F. Minenko, T.S. Kukhta, S. Trofimik, R. Grakovitch, O.N. Polyanskaya, L. Starastsenka, E.K. Cahoon, M. Hatch, M.P. Little, A.V. Brenner, E. Ostroumova, K. Mabuchi**
Assessment of health effects and reliability of radiation thyroid doses for belarusian persons exposed *in utero* and during early life to Chernobyl fallout
- V. Kliaus, A. Nikalayenka, S. Sychik, O. Zhukova**
Development of the emergency radiation monitoring program around the Belarusian NPP and NPP of the neighboring states
- E.V. Kravchenko, E.V. Sanko-Chislenok, O.N. Savanets, I.V. Zhebrakova, R.D. Zilberman, N.A. Bizunok, B.V. Dubovik**
Effect of the pro-gly dipeptide on the zosocial behavior of outbred and inbred mice

В.А. Мельник Типологические особенности формирования соматического статуса городских школьников	67	V.A. Melnik Typological features of somatotic status formation of urban schoolchildren	
Е.В. Снытков, В.Н. Кипень, С.Б. Мельнов Роль генетического полиморфизма и межгенного взаимодействия в повышении вероятности развития патологической игровой зависимости	72	E.V. Snytkov, V.N. Kipen, S.B. Melnov Role of genetic polymorphism and inter-gene interference in increased probability of the pathological game dependence development	
О.П. Сергеева, Н.А. Артемова, Е.Н. Александрова Противоопухолевая эффективность химиотерапии в условиях общей гипертермии в эксперименте <i>in vivo</i>	81	O.P. Sergeeva, N.A. Artemova, E.N. Alexandrova Antitumor efficacy of thermochemotherapy <i>in vivo</i> experiment	
В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Е.В. Чернышова, Г.И. Эрм, А.В. Буйницкая, С.А. Баранов Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс»	88	V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav Toxicologo-hygienic substantiation of safe production and use of microbial preparation «Corneplus»	
Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова Методический подход к прогнозу доз облучения населения в ситуации существующего облучения	96	L.N. Eventova, A.N. Mataras, G. N. Evtushkova, E.A. Drozd, N. G. Vlasova Methodological approach for predicting the exposure doses to the population in the existing exposure situation	

Клиническая медицина

Clinical medicine

А.Г. Булгак, И.Б. Моссе, О.В. Зотова, Т.С. Королева, Н.В. Николаева, А.Л. Гончар Роль генетического полиморфизма в развитии инфаркта миокарда среди мужчин из Республики Беларусь	102	A.G. Bulgak, I.B. Mosse, O.V. Zotova, T.S. Koroleva, N.V. Nikolaeva, A.L. Gonchar The role of genetic polymorphism in the development of myocardial infarction in men from the Republic of Belaurus	
С.В. Зыблева Особенности экспрессии рецепторов ранней и поздней активации Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки	113	S.V. Zybleva Features of expression of receptors of early and late activation of T-lymphocytes in patients after kidney transplantation	
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева Возможности диагностики и прогнозирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка	122	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva Diagnostic and predictive capabilities pathological remodeling of the left ventricular myocardium	

- М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова**
Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010-2019 годы 130
- Е.А. Полякова, Д.В. Остроушко, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Ю.В. Тимохова, М.В. Белевцев**
Оценка содержания кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC/KREC) у новорожденных различного гестационного возраста 135
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко**
Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области 143
- М.М. Шепетько, И.О. Стома**
Пролонгированное выделение вируса SARS-CoV-2 при инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями 151
- Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, О.П. Логинова**
Особенности чувствительности к антимикробным лекарственным средствам изолятов бактерий, полученных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами 157

Обмен опытом

- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ю.И. Ярец, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Л.А. Смирнова**
Галектин-3 как маркер поражения почек при моноклональной гаммапатии неуточненного значения и множественной миеломе у жителей Гомельского региона Беларуси 168
- Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Л.Ф. Васильчук, Р.Э. Якубцевич, И.Н. Невген**
Трансъюгулярное портосистемное шунтирование в собственной модификации (Предварительное сообщение о серии случаев) 175

Experience exchange

- Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, Yu.I. Yarets, Zh.N. Pugacheva, D.A. Blizin, L.A. Smirnova**
Galectin-3 as a marker of kidney damage in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in residents of the Gomel region of Belarus
- E.V. Mahiliavets, P.V. Harelik, L.F. Vasilchuk, R.E. Yakubceovich, I.N. Nevgen**
Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in our own modification (Case series preliminary report)

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ БЕЗОПАСНОГО ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «КОРНЕПЛЮС»

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

²РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь

Бактериальный штамм *Pseudomonas putida* К-9 не обладает токсическими и токсигенными свойствами в стандартных дозах и концентрациях, относится к IV классу опасности и квалифицирован как промышленный штамм микроорганизмов. Микробный препарат «Корнеплюс» не раздражает кожу и слизистые оболочки, не имеет кожно-резорбтивных свойств, обладает выраженной сенсибилизирующей способностью, относится ко 2 классу аллергенной опасности, при ингаляционном воздействии в стандартной концентрации в течение месяца вызывает индукцию выраженного алергизирующего эффекта по смешанному анафилактическому, комплементзависимому цитотоксическому, иммунокомплексному и замедленному клеточноопосредованному типам аллергических реакций, проявляет слабую антигенную способность в отношении активации бактерицидной функции фагоцитов и слабые стимулирующие иммуномодулирующие свойства при отсутствии гематоксического действия. Определены меры медицинской профилактики и требования безопасности при работе в контакте с микробным препаратом «Корнеплюс».

Ключевые слова: промышленные штаммы микроорганизмов, штамм *Pseudomonas putida* К-9, микробный препарат «Корнеплюс», медицинская профилактика

Введение

Сотрудниками научно-исследовательской лаборатории молекулярной генетики и биотехнологии кафедры генетики биологического факультета БГУ разработан новый микробный препарат «Корнеплюс» (далее – МПК) как регулятор роста сельскохозяйственных культур, обеспечивающий стимуляцию корнеобразования растений. Биопрепарат создан на основе полученного из природных источников штамма бактерий *Pseudomonas putida* К-9 (далее – *Ps.p.* К-9), обладающего способностью к колонизации ризосферы и вегетативных органов растений, стимулированию корнеобразования у растений. При производстве и использовании *Ps.p.* К-9 и МПК, как и при производстве и использовании других промышленных штаммов микроорганизмов и микроб-

ных препаратов на их основе, возможно загрязнение ими производственной среды, выделение в воздух рабочей зоны с вредным действием на здоровье работников.

Согласно санитарному законодательству все новые вещества и композиции, включая биологической природы – микроорганизмы-продуценты и микробные препараты, перед опытно-промышленным производством и применением должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в объеме первичной токсикологической оценки для обоснования мер безопасности для работников, контактирующих с ними.

В соответствии с изложенным, **целью** настоящих исследований являлось изучение и оценка патогенных и токсических свойств бактерий штамма *Ps.p.* К-9 и МПК,

его потенциального раздражающего, сенсибилизирующего, иммунотоксического действия на организм теплокровных животных, обоснование необходимых мер медицинской профилактики его возможного вредного действия на организм работников при производстве и применении.

Материал и методы исследования

Исследованиям подвергали штамм бактерий *Ps.p.* К-9, образец которого представляет собой суспензию бактерий штамма *Ps.p.* К-9 с титром $6,4 \times 10^9$ колониеобразующих единиц/см³ (далее – КОЕ/см³), а также МПК с концентрацией (титром) живых бактерий $2,1 \times 10^9$ КОЕ/см³.

Бактерии штамма *Ps.p.* К-9 согласно Паспорту штамма представляют собой подвижные прямые палочки с округленными концами размером 2-3×0,6 мкм, обладают 2-4 монополярно располагающимися жгутиками, грамтрицательные, спор и капсул не образуют. На агаризованных питательных средах (среде М9, мясопептонный агар) формируют круглые с ровным краем гладкие, глянцевые, прозрачные, плоские колонии бело-серого цвета, достигающие через 24 часа культивирования при температуре от +28°C до +30°C 3-4 мм в диаметре. При посеве уколом в агаризованную среду рост регистрируется в основном на поверхности среды. При росте в жидких средах образуют интенсивное помутнение. В дополнительных факторах роста не нуждаются.

Облигатные аэробы; в качестве источника азота бактерии *Ps.p.* К-9 способны утилизировать соли аммония, мочевины и нитраты. Реакция на оксидазу и каталазу положительная; реакция Фогес-Проскауэра отрицательная; индол и сероводород не образуют, выделяют аммиак. При росте на средах, содержащих 5%-ный раствор сахарозы, леван не образуют. Тест на анаэробную денитрификацию отрицательный, лецитиназная активность отсутствует, аргининдегидролазная реакция положительная. Не гидролизуют крахмал, желатину, Твин-80. Не зоопатогенен, не фитопатогенен.

МПК представляет собой мутную культуральную жидкость светло-серого цвета, со специфическим запахом, содержащую жизнеспособные бактерии штамма *Ps.p.* К-9.

Экспериментальные токсиколого-гигиенические исследования выполнены на лабораторных животных трех видов (рандобредные белые крысы, белые мыши и кролики) в соответствии с действующими техническими нормативными и методическими документами Республики Беларусь [1-3]. Условия содержания, обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики. Перед проведением опытов лабораторные животные проходили карантин и акклиматизацию в условиях вивария в течение 14 дней.

Для выполнения экспериментов из представленных образцов бактериального штамма *Ps.p.* К-9 и МПК готовили рабочую концентрацию $1,0 \times 10^9$ микробных клеток (далее – м.кл.) в 1 см³.

Результаты исследования подвергали статистической обработке общепринятыми методами токсико- и биометрии, параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 11 (StatSoft, США) и STATISTICA 10 (Microsoft, США).

Результаты исследования

Патогенные и токсические свойства бактерий штамма *Ps.p.* К-9 в острых опытах. Однократное интраназальное введение суспензии *Ps.p.* К-9 белым крысам и мышам в стандартных дозах, исходя из рабочей концентрации ($1,0 \times 10^9$ м.кл./мл), не приводило к гибели животных и клиническим проявлениям интоксикации.

При внутрижелудочном введении суспензии клеток бактериального штамма *Ps.p.* К-9 белым крысам в стандартной дозе (средняя фактическая доза $3,2 \times 10^9$ м.кл./животное) не вызывало летальности животных опытной группы и клиники интокси-

кации. В период наблюдения опытные белые крысы оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий шерстяной покров. Расчетная величина интегрального показателя патогенности (далее – ИПП) при внутрижелудочном введении белым крысам в стандартной дозе составила $1,67 \times 10^9$ м.кл./кг.

В условиях однократного внутрибрюшинного введения суспензии бактерий штамма *Ps.p.* К-9 белым мышам в стандартной дозе (фактическая доза $6,61 \times 10^8$ м.кл./животное) не установлены гибель и существенные клинические признаки интоксикации животных опытной группы в течение периода наблюдения. Величина интегрального показателя патогенности препарата при внутрибрюшинном введении белым мышам составила $2,49 \times 10^{10}$ м.кл./кг.

Поскольку бактерии штамма *Ps.p.* К-9 не проявили патогенные свойства при интраназальном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях лабораторным животным, то испытанный штамм бактерий не обладает токсичностью (патогенность эндотоксинов) и токсигенностью (патогенность экзотоксинов) для организма.

Установленные параметры патогенности бактерий штамма *Ps.p.* К-9 по интегральному показателю патогенности при внутрижелудочном введении белым крысам и при внутрибрюшинном введении белым мышам позволили, согласно критериям классификационной оценки микроорганизмов-продуцентов [1], дифференцировать его к IV классу опасности и квалифицировать как промышленный штамм микроорганизмов.

Токсическое и раздражающее действие на организм микробного препарата «Корнеплюс». Поскольку бактерии штамма *Ps.p.* К-9 не проявляли патогенные (IV класс опасности), токсигенные и токсические свойства, то содержащий их микробный препарат также не будет обладать существенной патогенностью и относится к IV классу опасности.

При однократных четырехчасовых аппликациях МПК на выстриженные

участки кожи спины белых крыс в объеме $0,32 \text{ см}^3 / 16 \text{ см}^2$ не выявлено видимых признаков интоксикации и гибели животных на протяжении всего периода наблюдений. Явления раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций (гиперемия, сухость, отек) не обнаружены, что подтверждается данными инструментального исследования толщины кожной складки на опытных участках кожи крыс через 16 часов после воздействия, не имевших значимых различий с таковыми на контрольных «окошках».

Инстилляцией 50 мкл нативного препарата в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов сразу после внесения вызывала у отдельных животных кратковременное рефлекторное слезотечение, проходящее спустя 5-10 минут наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктивы и других структур глаза не отмечено. Следовательно, однократное воздействие МПК на слизистые оболочки глаз не вызывает раздражительные изменения, сопровождается только кратковременными адаптивными реакциями на инородное тело.

Таким образом, изученный в острых опытах микробный препарат «Корнеплюс» относится к IV классу опасности, не проявляет раздражающих кожу и кожно-резорбтивных свойств, не обладает раздражительным действием.

Сенсибилизирующая способность и аллергенная опасность микробного препарата «Корнеплюс». Выявление сенсибилизирующего действия МПК проводилось на шестые сутки опыта интраназального введения белым крысам препарата в стандартной дозе по $1,0 \times 10^8$ м.кл. на 180 г массы животных опытной группы в объеме $0,1 \text{ см}^3$ провокационным тестом опухания лапы путем внутрикожного введения животным опытной и контрольной групп в апоневроз коллатеральных задних лап МПК в дозе по $1,0 \times 10^6$ м.кл./животное в объеме $0,06 \text{ см}^3$.

Установлено, что препарат при пятикратном интраназальном введении вызывал

развитие у животных существенной гиперчувствительности замедленного типа. У животных опытной группы определялось значимое возрастание как абсолютной величины отека лапы (в 3,5 раза выше контрольной, $p < 0,01$), так и увеличения в 5 раз по отношению к контролю ($p < 0,01$) интегрального показателя ВТОЛ в баллах (таблица 1).

Учитывая индукцию ГЗТ у более 75% животных опытной группы и значимость различий среднегрупповых величин интегрального показателя провокационного внутрикожного теста в контроле и опыте при $p < 0,05$ по критерию χ^2 , то, согласно классификационным критериям [1], МПК обладает выраженной сенсибилизирующей способностью и дифференцирован к 2 классу аллергенной опасности.

Особенности биологического действия микробного препарата «Корнеплюс» при ингаляционном воздействии в течение месяца на организм белых крыс. Иммунотоксическое действие может проявляться аллергизацией, иммунизацией и неспецифической иммуномодуляцией организма. Поэтому в субхроническом ингаляционном эксперименте (после месячного воздействия в стандартной концентрации МПК на уровне $3,71 \times 10^9$ м.кл./м³) изучены все три возможных иммунотоксических эффекта.

Аллергизирующие свойства. После завершения месячного ингаляционного эксперимента у белых крыс определяли по

ВТОЛ возможное развитие ГЗТ (клеточноопосредованный тип) и ГНТ (активная кожная анафилаксия). Результаты представлены в таблице 2.

Длительное ингаляционное воздействие МПК сопровождалось индукцией у животных опытной группы высоко значимой активной кожной анафилактической реакции, т.к. абсолютный показатель ВТОЛ в опыте был в 2 раза выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

Реагиновые антитела в сыворотке крови животных опытной группы по РДТК выявлялись в довольно высоком титре со средним уровнем, превышающим контрольный на 40,3% с четкой статистической тенденцией различий ($p < 0,1$), что подтверждает формирование в организме животных на ингаляционное воздействие МПК аллергической реакции немедленно анафилактического типа.

О развитии выраженной ГЗТ у большинства животных опытной группы (у 9 из 11) после субхронического воздействия препарата свидетельствуют высокие уровни как абсолютного показателя ВТОЛ (в 5,5 раза выше такового в контрольной группе, $p < 0,001$), так и интегрального показателя ВТОЛ в баллах, который возрастал в опыте через 24 часа после внутрикожной провокационной пробы в 15,5 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$ по критерию t и $p < 0,01$ по «жесткому» критерию χ^2).

Таблица 1 – Показатели выявления гиперчувствительности замедленного типа на МПК у белых крыс после недельного интраназального воздействия препаратом

Показатель	Единицы измерения	Группы сравнения (M±m)	
		контроль (n=12)	опыт (n=12)
ВТОЛ через 24 ч после внутрикожного тестирования:			
- абсолютная величина воспалительной реакции	10-2 мм тк	6,42 ± 2,11 -	22,4 ± 4,29 ¹⁾ 3,34
- интегральный показатель воспалительной реакции	Н Балл тк χ^2	3/12 0,33 ± 0,18 - -	9/12 1,75 ± 0,46 ^{1),2)} 2,93 5,22

¹⁾ достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию t ;

²⁾ достоверные различия с контролем по критерию χ^2 при $p < 0,05$.

Примечание – Н – числитель – количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами, знаменатель – всего в опыте.

Таблица 2 – Иммуноаллергологические показатели у белых крыс после ингаляционного в течение месяца воздействия МПК

Показатели	Единицы измерения	Группы сравнения (M±m)	
		контроль	опыт
ВТОЛ:			
ГЗТ-активная кожная анафилаксия (через 1 ч)	10 ⁻² мм	16,2±1,56	37,4±5,94 ¹⁾
ГЗТ (через 24 ч)	Н	2/12	9/11
- абсолютная величина воспалительной реакции	10 ⁻² мм	5,73±1,41	30,7±5,97 ²⁾
- интегральный показатель воспалительной реакции	балл	0,17±0,11	2,64±0,59 ^{2),3)}
РДТК	%	6,70±0,60	9,40±1,27 ⁴⁾
РСЛЛ	Н	10/10	10/10
	%	27,2±2,20	41,2±3,45 ¹⁾
РСНСТ:			
- возрастание к контролю	%	22,6±2,74	36,7±5,33 ⁵⁾
- индекс стимуляции	усл. ед.	0,97±0,01	1,07±0,02 ²⁾
Активность комплемента сыворотки крови	усл. ед.	86,6±5,85	111,6±4,70 ¹⁾
ЦИК сыворотки крови	усл. ед.	36,2 ± 1,14	40,6 ± 1,34 ⁵⁾
НСТ-тест:			
- спонтанный: возрастание к контролю	%	29,2±3,24	27,8±4,06
- стимулированный: возрастание к контролю	%	66,9±6,92	75,0±10,1
индекс стимуляции	ед.	1,30±0,06	1,37±0,07
Величина фагоцитарного резерва	%	37,7±6,71	47,1±9,03
Лизоцим сыворотки крови	%	58,6±2,51	60,5±1,34
БАСК	%	91,8±2,72	95,8±1,69

¹⁾ достоверные различия с контролем по критерию t при p < 0,01;

²⁾ достоверные различия с контролем по критерию t при p < 0,001;

³⁾ достоверные различия с контролем по критерию χ^2 при p < 0,01;

⁴⁾ статистическая тенденция к различию с контролем по критерию t при p < 0,1;

⁵⁾ достоверные различия с контролем по критерию t при p < 0,05.

Примечание – Н – числитель – количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами, знаменатель – всего в опыте.

У животных опытной группы установлен высокий уровень реакции специфического лизиса лейкоцитов при их инкубации с препаратом, превышающий контрольный на 51,5% (p<0,01), а также существенное повышение по отношению к контролю комплементарной активности сыворотки крови (на 28,9%, p<0,01), что свидетельствует о формировании в организме животных на воздействие МПК выраженного аллергического процесса по комплемент-зависимому цитотоксическому типу.

Кроме того, установленный уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови белых крыс опытной группы существенно превышал таковой в контрольной группе (на 12,1%, p<0,05), что косвенно указывает на развитие в их организме на воздействие МПК механиз-

ма аллергической реакции иммунокомплексного типа.

Стимуляция препаратом гранулоцитов крови животных опытной группы сопровождалась значительным возрастанием количества образующегося формазана в клетках в результате его восстановления активными формами кислорода (на 62,4% по сравнению с контрольной группой, p<0,05). При этом значительно был повышен и интегральный показатель РСНСТ – индекс стимуляции (p<0,001). Данный факт свидетельствует о специфической активации в гранулоцитах крови животных опытной группы кислородного метаболизма и подтверждает формирование в организме аллергического процесса смешанного типа.

Антигенная активность. Определение антигенности МПК осуществляли по оцен-

ке его влияния на фагоцитарную функциональную активность гранулоцитов крови по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Установлено (таблица 2), что ингаляционное воздействие препарата вызывало у животных опытной группы незначительное снижение спонтанного уровня генерации фагоцитами супероксидных радикалов по сравнению с контролем ($p > 0,05$). Однако при стимуляции гранулоцитов крови животных опытной группы известным активатором в них «кислородного взрыва» – опсонизированным зимозаном определялось даже некоторое повышение в клетках уровня кислородного метаболизма, индекса стимуляции и величины фагоцитарного резерва фагоцитов ($p > 0,05$). Данные результаты свидетельствуют о слабой антигенной активности биопрепарата, проявляющейся некоторой активацией кислородного метаболизма в гранулоцитах крови и компенсаторном возрастании их функциональной бактерицидной способности.

Иммуномодулирующие свойства. Активность комплемента в сыворотке крови белых крыс опытной группы значительно превышала таковую в контрольной группе ($p < 0,01$) при не существенном возрастании содержания лизоцима в сыворотке крови животных опытной группы и увеличении величины интегрального показателя антимикробной резистентности крови БАСК. Следовательно, ингаляционное воздействие МПК сопровождается слабым активирующим иммуномодулирующим действием на организм.

Гематоксическое действие. Качественно-количественные показатели красного кроветворения у животных опытной группы после ингаляционного воздействия биопрепаратом характеризовались незначительными сдвигами по сравнению с контрольными белыми крысами. Со стороны периферической крови по сравнению с контрольной группой не выявлены значимые отличия в содержании лейкоцитов, относительном и абсолютном количестве клеточных элементов «белого» ростка кро-

ветворения, за исключением существенно-го снижения удельного веса эозинофилов ($p < 0,05$) и тенденции к снижению их количества ($p < 0,1$), вероятно, за счет их потребления в реализации аллергической реакции. Следовательно, субхроническое ингаляционное воздействие микробного препарата «Корнеплюс» на организм животных не сопровождается существенными гематоксическими проявлениями со стороны красного и белого ростков кроветворения.

С учетом проявления при ингаляционном воздействии на организм аллергенной и иммуноксической активности МПК, его высокого риска для здоровья работников, то при производстве и применении препарата следует соблюдать меры коллективной (приточно-вытяжная механическая вентиляция) и индивидуальной защиты работников (СИЗ органов дыхания, спецодежда), технологические меры, направленные на предупреждение или ограничение поступления препарата в воздух рабочей зоны (герметизация, укрытие и внутренняя аспирация оборудования), а также меры первичной и вторичной медицинской профилактики, предусмотренные Специфическими санитарно-эпидемиологическими требованиями к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного комплекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения, утвержденными постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 24.01.2020 № 42, и Специфическими санитарно-эпидемиологическими требованиями к условиям труда работающих, утвержденными постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 01.02.2020 № 66.

Работающие в контакте с микробным препаратом должны проходить предварительные и периодические медицинские осмотры согласно Инструкции о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.07.2019 № 74.

Раздел «требования безопасности» технических условий должен содержать характеристику вредных свойств МПК, меры коллективной и индивидуальной защиты, медицинского обеспечения работников, обеспечивающие их безопасные условия труда и сохранение здоровья.

Заключение

На основании результатов выполненных экспериментальных токсиколого-гигиенических исследований можно заключить следующее:

Бактериальный штамм *Pseudomonas putida* К-9 в стандартных дозах и концентрациях при интраназальном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении в организм лабораторных животных разных видов не вызывал их гибели и существенных клинических проявлений интоксикации. Величины расчетного интегрального показателя патогенности при внутрижелудочном введении белым крысам и внутрибрюшинном введении белым мышам соответственно составили $1,67 \times 10^{10}$ и $2,49 \times 10^{10}$ м.кл./кг, что определило отнесение штамма к IV классу опасности, его квалификацию как промышленного микроорганизма с рекомендацией включения в коллекцию промышленных штаммов микроорганизмов и использования по назначению.

Микробный препарат «Корнеплюс» после недельного интраназального введения в стандартной дозе вызывал развитие в организме более 75% белых крыс опытной группы выраженной сенсibilизации по замедленному типу гиперчувствительности со значимостью различий среднегрупповых величин интегрального показателя провокационного внутрикожного теста в контроле и опыте при $p < 0,05$ по критерию χ^2 , что позволило оценить препарат как обладающий выраженной степенью сенсibilизирующей способности и дифференцировать его отнесение ко 2 классу аллергенной опасности.

При ингаляционном воздействии в стандартной концентрации (на уровне $3,71 \times 10^9$ м.кл./м³) в течение месяца микроб-

ный препарат «Корнеплюс» вызывал у белых крыс индукцию выраженного аллергизирующего эффекта по смешанному анафилактическому, комплементзависимому цитотоксическому, иммунокомплексному и замедленному клеточноопосредованному типам аллергических реакции, проявлял слабую антигенную способность в отношении активации бактерицидной функции фагоцитов крови и слабые стимулирующие иммуномодулирующие свойства при отсутствии гематоксического действия на организм.

На основании результатов экспериментальных исследований препарата разработано «Заключение по токсиколого-гигиенической оценке микробного препарата «Корнеплюс», в котором отражены особенности его биологического действия, обоснованные с учетом проявления при ингаляционном воздействии на организм технические и санитарно-гигиенические меры медицинской профилактики и требования безопасности, рекомендации его допуска к опытно-промышленному производству и использованию по назначению.

Библиографический список

1. 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.
2. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно-допустимых уровней загрязнений кожи : инструкция 1.1.10-13-56-2005 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2005. – 23 с.
3. 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 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2005. – 16 с.

V. Filanyuk, V. Shevlyakov, E. Chernyshova, G. Erm, A. Buinitskaya, S. Baranav
TOXICOLOGO-HYGIENIC SUBSTANTIATION OF SAFE PRODUCTION
AND USE OF MICROBIAL PREPARATION «CORNEPLUS»

The bacterial strain *Pseudomonas putida* K-9 does not possess toxic and toxigenic properties in standard doses and concentrations, belongs to the IV hazard class and is qualified as an industrial strain of microorganisms. The microbial preparation «Korneplus» does not irritate the skin and mucous membranes, does not have skin-resorptive properties, has a pronounced sensitizing ability, belongs to the 2nd class of allergenic danger, when inhaled at a standard concentration for a month, it causes the induction of a pronounced allergizing effect by mixed anaphylactic, complement-dependent cytotoxic, immunocomplex and delayed cell-mediated types of allergic reactions, it exhibits weak antigenic ability to activate the bactericidal function of phagocytes and weak stimulating immunomodulatory properties in the absence of hemotoxic action. The measures of medical prevention and safety requirements when working in contact with the microbial preparation «Korneplus» are defined.

Key words: *industrial strains of microorganisms, Pseudomonas putida K-9 strain, microbial preparation «Korneplus», medical prevention*

Поступила 01.03.21