

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.4.91>

Обоснование критериев нормирования и величины ПДК в воздухе рабочей зоны антибактериальных лекарственных средств на примере фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид

В.О. Земцова, Р.В. Богданов, В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, И.С. Позняк

Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №4. – С. 91-99.

Justification of the criteria for rationing and the maximum permissible concentration in the working area air of antibacterial drugs on the example of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride

V.O. Zemtsova, R.V. Bogdanov, V.V. Shevlyakov, V.A. Filonyuk, I.S. Poznyak

Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(4):91-99.

Резюме.

Цель исследования – аналитическое обоснование критериев и принципов гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны содержания антибактериальных лекарственных средств с их апробацией на примере фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид.

Результаты. Анализом методических документов по разработке предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны (далее – ПДКв.р.з.) разных видов промышленных веществ обоснованы критерии нормирования антибактериальных лекарственных средств (далее – АБЛС) по характеру их ведущего вредного действия на организм в зависимости от установленных в хронических ингаляционных экспериментах величин пороговых концентраций общетоксического или специфического аллергического и/или дисбиотического действия, а также уточнен порядок расчета коэффициента запаса (далее – Кз) к установленной величине пороговой концентрации хронической токсичности АБЛС при обосновании ПДКв.р.з.

Заключение. Показано нормирование фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид (далее – КГ) по лимитирующему критерию ведущего вредного общетоксического действия на организм, обоснована ПДКв.р.з. аэрозоля КГ по установленной величине пороговой концентрации хронического общетоксического действия (Lim_{ch} на уровне $4,4 \text{ мг/м}^3$) с учетом рассчитанного коэффициента запаса ($Kz=11$) на уровне $0,4 \text{ мг/м}^3$, II класс опасности.

Ключевые слова: антибактериальные лекарственные средства, фармацевтическая субстанция клиндамицина гидрохлорид, воздух рабочей зоны, коэффициент запаса, критерии гигиенического нормирования, принципы гигиенического нормирования.

Abstract.

Objectives. To substantiate analytically the criteria and principles of hygienic regulation of the content of antibacterial drugs in the air of the working area with their testing on the example of the pharmaceutical substance of the antibiotic clindamycin hydrochloride.

Results. By the analysis of methodological documents on the development of maximum permissible concentration in the air of the working zone (MPCw.z.) of different types of industrial substances we have substantiated the criteria for standardization of antibacterial drugs (ABD) by the nature of their leading harmful effect on the body depending on the

quantitative prevalence of the values of threshold concentrations of general toxic or specific allergic and/or dysbiotic action established in chronic inhalation experiments; the procedure for calculating the safety factor to the established value of the threshold concentration of chronic toxicity of ABD when substantiating MPCw.z. has been clarified as well. Conclusions. The standardization of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride (CH) according to the limiting criterion of the leading harmful general toxic effect on the body is shown; the MPCw.z. of CH aerosol according to the established value of the threshold concentration of chronic general toxic effect (Lim_{ch} at the level of 4.4 mg/m^3) is substantiated taking into account the calculated safety factor (11) at the level of 0.4 mg/m^3 , hazard class II

Keywords: antibacterial drugs, pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride, the working area air, safety factor, hygienic standardization criteria, hygienic standardization principles.

Введение

Основной мерой медицинской профилактики вредного токсического и специфического аллергического и/или дисбиотического действия на организм работников производств антибактериальных лекарственных средств (АБЛС) являются разработка и соблюдение гигиенических нормативов их содержания в воздухе производственной среды. Вместе с этим унифицированные принципы, критерии и методические подходы к обоснованию величин ПДКр.з АБЛС требуют уточнения и конкретизации с учетом характерных особенностей их сочетанного общетоксического и специфического аллергического и/или дисбиотического действия на организм, что определило актуальность предмета настоящих аналитических исследований.

Цель работы – аналитическое обоснование критериев и принципов гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны содержания антибактериальных лекарственных средств с их апробацией на примере фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид.

Материал и методы

Объектом исследования являлась фармацевтическая субстанция антибактериального лекарственного средства клиндамицина гидрохлорид.

Предмет исследования – биологические эффекты воздействия фармацевтических субстанций на организм лабораторных животных (белые мыши, белые крысы, кролики).

Для аналитического исследования использованы материалы доступных методических документов, утвержденных Министерством здравоохранения, по обоснованию величин ПДКв.р.з. химических и биологических веществ [1-4], в том числе лекарственных средств [5, 6], проявляющих токсическое действие на организм, а

также опубликованные нами результаты экспериментального изучения биологических свойств КГ при различных путях, экспозициях и уровнях воздействия на организм лабораторных животных [7-11].

Результаты и обсуждение

Из анализа методических документов по гигиеническому нормированию вредных веществ, в том числе обладающих общетоксическими и специфическими свойствами, вытекают следующие современные критерии и принципы обоснования величины ПДКв.р.з. изучаемой по полной схеме АБЛС.

Критерии ведущего вредного действия АБЛС на организм:

- в случае, если лимитирующим критерием вредного действия АБЛС является специфический эффект, т.е. величина пороговой концентрации специфического аллергического или дисбиотического действия ($Lim_{ch\ al}$ или $Lim_{ch\ am}$) при субхроническом ингаляционном воздействии на организм белых крыс ниже пороговой величины хронической токсичности (Lim_{ch}) более, чем в 3 раза, то препарат АБЛС считается опасным как этиологический агент аллергических и/или дисбиотических заболеваний и нормируется по величине установленной недействующей концентрации по своему специфическому действию без введения коэффициента запаса с пометкой «А»;

- в случае, если величины пороговых концентраций хронического общетоксического (Lim_{ch}) и специфического действия ($Lim_{ch\ al}$ или $Lim_{ch\ am}$) существенно не отличаются (кратность соотношения в пределах 3) или равны, то препарат оценивают как потенциально опасный в плане развития токсико-аллергических поражений при нарушении ПДКв.р.з. и его следует нормировать по правилам регламентации веществ общетоксического действия, сопровождая пометкой «А»;

– в случае, если лимитирующим критерием является хроническая токсичность, т. е. величина пороговой концентрации хронической токсичности (Lim_{ch}) более, чем в 3 раза выше величин пороговых концентраций специфического действия ($Lim_{ch\ al}$ или $Lim_{ch\ am}$), то препарат нормируется как обладающей общетоксическим действием без учета специфических свойств, пометка «А» не ставится.

При обосновании величины ПДКв.р.з. АБЛС по пороговой концентрации хронической токсичности для экстраполяции экспериментальных данных на организм человека к величине Lim_{ch} вводят коэффициент запаса, который рассчитывают по следующим правилам [12].

Обоснование коэффициента запаса осуществляется с учетом данных о потенциальной и реальной опасности веществ. Для характеристики потенциальной опасности используют величину коэффициента возможного ингаляционного отравления (далее – КВИО), т. е. отношение максимально достижимой концентрации паров вещества в воздухе при 20°C к величине его среднесмертельной концентрации – CL_{50} (КВИО_{CL}) либо к величине пороговой концентрации острой токсичности – Lim_{ac} (КВИО_{ac}). Биологическую активность вещества на разных уровнях воздействия оценивают по величинам $CL_{50} > Lim_{ac}$ и Lim_{ch} (расчет-

ным путем). Кумулятивную активность вещества оценивают по величинам зон биологического ($Z_{B, cp}$ – отношение CL_{50} к Lim_{ch}) и хронического (Z_{ch} – отношение Lim_{ac} к Lim_{ch}) действия на организм. Межвидовые различия в чувствительности подопытных животных-грызунов оценивают по величине коэффициента видовой чувствительности (далее – КВР) – отношение среднесмертельных доз (DL_{50}) для наиболее устойчивого вида животных к наименее чувствительному при одном и том же пути введения в организм.

Предусматривается два варианта обоснования коэффициента запаса в зависимости от результатов эксперимента. При первом варианте расчет Кз проводят, исходя из пяти значений показателей: CL_{50} , Lim_{ch} , КВИО_{CL}, $Z_{B, cp}$, КВР. Исходные данные их значений приведены в таблице 1 [12].

Согласно второму варианту, расчет Кз проводят в случае недостижимости в стандартных условиях эксперимента величин CL_{50} . В этом случае Кз обосновывают исходя из значений следующих показателей: Lim_{ac} , Lim_{ch} , Z_{ch} , КВИО_{ac}, КВР (табл. 2) [12].

Для расчета Кз следует в каждом из пяти разделов, обозначенных римскими цифрами, таблиц 1 или 2 (в зависимости от результатов эксперимента) найти графу, относящуюся к данным опыта и соответствующий им балл. Найденные таким об-

Таблица 1 – Расчет коэффициента запаса по 1-му варианту

I	CL_{50} , мг/м ³ баллы	≤ 500 8	501 – 5000 6	5001 – 50000 4	> 50000 2
II	Lim_{ch} , мг/м ³ баллы	≤ 1 8	1,1 – 10 6	11 – 100 4	> 100 2
III	$Z_{B, cp}$ К баллы	> 1000 8	1000 – 101 6	100 – 10 4	< 10 2
IV	КВИО _{ac} К баллы	> 300 8	300 – 30 6	29 – 3 4	< 3 2
V	КВР К баллы	> 9 9	9 – 3 6	< 3 4	- -

Таблица 2 – Расчет коэффициента запаса по 2-му варианту

I	Lim_{ac} , мг/м ³ баллы	< 10 8	10 – 100 6	101 – 1000 4	> 1000 2
II	Lim_{ch} , мг/м ³ баллы	≤ 1 8	1,1 – 10 6	11 – 100 4	> 100 2
III	Z_{ch} К баллы	> 10 8	10 – 5 6	4,9 – 2,5 4	$< 2,5$ 2
IV	КВИО _{ac} К баллы	> 10000 8	9999 – 1000 6	999 – 100 4	< 100 2
V	КВР К баллы	> 9 8	9 – 3 6	< 3 4	- -

Таблица 3 – Величина коэффициента запаса в зависимости от суммы баллов

Сумма баллов	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34–40
Коэффициент запаса	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20

Таблица 4 – Параметры токсикометрии по результатам экспериментов изучения токсических и специфических свойств фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид

Наименование параметра	Значение параметра
Средняя смертельная доза при внутрибрюшинном введении белым крысам и мышам.	DL ₅₀ в/б крысы – 670,4 ± 160,3 мг/кг; DL ₅₀ в/б мыши – 351,3 ± 47,1 мг/кг. IV класс токсичности (малотоксичные вещества) по ТКП 125-2008 (02040)
Половая чувствительность.	Не выявлена.
Коэффициент видовой чувствительности. Видовая резистентность.	При внутрижелудочном введении – 1,14; при внутрибрюшинном введении – 1,91. Не выражена – I ранг КВЧ.
Местное кожно-раздражающее действие при однократном апплицировании на кожу в стандартной дозе.	Не выявлено.
Острое раздражающее (ирритативное) действие на слизистые оболочки глаз при однократной инокуляции в стандартной дозе.	2 класс выраженности ирритативного действия (умеренно выраженное).
Кумулятивная активность при 45-суточном введении в желудок в дозах 1/5, 1/10 и 1/20 от DL ₅₀ (соответственно 461,12; 230,56 и 115,28 мг/кг).	Умеренная функциональная кумуляция в дозах 461,12 и 230,56 мг/кг, проявляющаяся нарушениями функционального состояния нервной, гепатобилиарной, кроветворной и мочевыделительной систем. Доза на уровне 1/20 DL ₅₀ (115,28 мг/кг) являлась не действующей по токсическому кумулятивному действию.
Коэффициент кумуляции.	Не установлен (отсутствие летальных эффектов).
Степень выраженности кожного резорбтивного действия при 21-суточном эпикутанном воздействии 10% водного раствора.	Слабая транскутанная токсичность на уровне только отдельных функциональных эффектов в организме белых крыс со стороны морфологического состава лейкоцитов крови и показателей мочи.
Степень сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности при однократном внутрикожном введении в стандартной дозе в смеси с полным адьювантом Фрейнда и выявлением гиперчувствительности замедленного типа по внутрикожному тесту опухания лапы.	Сильная сенсибилизирующая способность, I класс аллергенной опасности (чрезвычайно опасный аллерген).
Острое дисбиотическое действие при однократном ингаляционном воздействии в концентрациях: на уровне 275; 55 и 27,5 мг/м ³ ; на уровне 13,5 и 5,5 мг/м ³ ; пороговая концентрация острого антимикробного действия; недействующая концентрация острого дисбиотического действия.	Развитие в микробиоте кишечника лабораторных животных опытных групп дисбактериальных реакций, что отражало существенное снижение содержания кишечной палочки и значимое возрастание величины относительного коэффициента массы слепой кишки у лабораторных животных всех опытных групп по сравнению с контролем. Не выявлены достоверные сдвиги величин всех изученных индикаторных показателей микробиоты кишечника, массы тела и относительных коэффициентов массы слепой кишки лабораторных животных опытных групп по сравнению с контрольными белыми крысами как через сутки после завершения воздействия, так и после 6 суток восстановительного периода. Lim _{ac am} на уровне 27,5 мг/м ³ ; на уровне 13,5 мг/м ³ .
Среднесмертельная концентрация (CL ₅₀) при однократном ингаляционном воздействии в концентрациях на уровне 275; 55 и 27,5 мг/м ³ .	На все испытанные концентрации не зарегистрированы летальные эффекты у лабораторных животных опытных групп – CL ₅₀ не достигнута.

разом баллы необходимо сложить, а полученной сумме баллов в таблице 3 соответствует определенная величина коэффициента запаса [12].

Обоснование величин ПДКв.р.з. АБЛС приведём на примере данных изучения нами фармацевтической субстанции КГ. Выполнено обобщение результатов острых, подострых, субхронических и хронических экспериментов с воздействием КГ разными путями на организм лабораторных животных разных видов (табл. 4, 5, 6).

Из приведенных в таблицах 4, 5, 6 результатов экспериментов следует, что лимитирующим критерием ведущего вредного действия КГ на организм является хроническая токсичность, поскольку величина пороговой концентрации хронического ингаляционного токсического дей-

ствия КГ (Lim_{ch} на уровне 4,4 мг/м³) в 6,2 раза ниже величины пороговой концентрации хронического ингаляционного аллергического действия ($Lim_{ch\ al}$ на уровне 27,5 мг/м³) и в 3,1 раза ниже величины пороговой концентрации хронического ингаляционного дисбиотического действия КГ ($Lim_{ch\ am}$ на уровне 13,5 мг/м³). Следовательно, фармацевтическую субстанцию КГ нормируется как обладающую общетоксическим действием без учета специфических свойств, а к величине Lim_{ch} вводят коэффициент запаса.

Для определения величины коэффициента запаса требуется определить показатели потенциальной и реальной опасности КГ. Учитывая, что в условиях острого ингаляционного эксперимента величина CL_{50} фармацевтической субстанции

Таблица 5 – Биологическое действие фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид при субхроническом ингаляционном воздействии

Субхроническое в течение 1 месяца ингаляционное воздействие в 5 последовательно снижающихся концентрациях (275; 55; 27,5; 13,5 и 5,5 мг/м ³).	Ингалируемые концентрации на уровне 275 и 55 мг/м ³ являлись эффективно действующими по токсическому (существенные нарушения показателей метаболической функции печени, кровяной и иммунной систем) и по аллергическому эффекту (высокая частота и выраженность интегрального показателя внутрикожного теста опухания лапы).
Пороговая концентрация субхронического токсического действия.	Пороговая концентрация субхронического токсического действия по лимитирующему показателю количества лейкоцитов в моче – на уровне 27,5 мг/м ³
Пороговая концентрация хронического аллергического действия.	$Lim_{ch\ al}$ по лимитирующему показателю сенсибилизации более 30 % лабораторных животных опытных групп — на уровне 27,5 мг/м ³ .
Хроническое дисбиотическое действие при ингаляционном воздействии.	Высокие концентрации (275, 55, 27,5 мг/м ³) вызывали развитие в организме выраженных дисбиотических реакций, на уровне 13,5 мг/м ³ – минимальная концентрация еще вызывающая развитие дисбактериоза (существенное повышение в микробиоте лабораторных животных опытных групп содержания кластридий ($p < 0,01$) с превышением их количества предела + 2σ среднегруппового значения этого показателя у лабораторных животных контрольных групп, но после месячного восстановительного периода количественные параметры всех показателей микробиоты кишечника не отличались от контроля).
Пороговая концентрация хронического ингаляционного дисбиотического действия.	$Lim_{ch\ am}$ КГ – на уровне 13,5 мг/м ³ .

Таблица 6 – Биологическое действие фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид при хроническом ингаляционном воздействии

Хроническое в течение 4 месяцев ингаляционное воздействие в 3 последовательно снижающихся концентрациях (13,5; 4,4 и 1,6 мг/м ³).	Концентрация на уровне 13,5 мг/м ³ при хроническом ингаляционном воздействии на белых крыс является эффективной по токсическому действию на организм, проявляющемуся функциональными нарушениями гепатобилиарной и мочевыделительной систем.
Пороговая концентрация хронического токсического действия – Lim_{ch} .	Концентрация на уровне 4,4 мг/м ³ является пороговой по хроническому токсическому действию на организм по лимитирующим показателям мочи (высокое рН мочи и содержание эритроцитов), характерным и на более высокие концентрации.
Недействующая концентрация хронического ингаляционного воздействия.	В концентрации на уровне 1,6 мг/м ³ у лабораторных животных опытных групп не установлены достоверные сдвиги всех изученных морфофункциональных показателей по сравнению с контролем.

КГ не была достигнута, то возможно рассчитать его величину по формулам уравнений (1 и 2), основанных на связи между среднесмертельными концентрациями при ингаляционном поступлении (CL_{50}) и среднесмертельными дозами при внутрижелудочном (DL_{50} в/ж) и внутрибрюшинном введениях (DL_{50} в/бр) [5]:

$$\lg CL_{50} = 1,041 \lg DL_{50} \text{ в/ж} + 0,29 \quad (1)$$

$$\lg CL_{50} = 0,91 \lg DL_{50} \text{ в/бр} + 1,03 \quad (2)$$

Рассчитанные величины CL_{50} для КГ составили соответственно 7257,1 мг/м³ и 3998,1 мг/м³. Среднее значение CL_{50} для КГ равнялось 5627,6 мг/м³.

Для определения величины порога острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) КГ использовали уравнение, полученное при анализе связей между Lim_{ac} в мг/м³ и DL_{50} при внутрибрюшинном поступлении фармацевтической субстанции в организм, по формуле (3) [5]:

$$\lg Lim_{ac} = 0,71 \lg DL_{50} \text{ в/бр} + 0,06 \quad (3)$$

Рассчитанная величина Lim_{ac} для КГ составила 73,7 мг/м³.

Величину зоны хронического действия КГ (Z_{ch}) определяли отношением величины Lim_{ac} к величине Lim_{ch} [12], которая составила 73,7 мг/м³ : 4,4 мг/м³ = 16,7.

Величину зоны биологического действия КГ ($Z_{в.ср.}$) определяли отношением расчетной величины CL_{50} к величине Lim_{ch} [12], которая составила 5627,6 мг/м³ : 4,4 мг/м³ = 1278,9.

Учитывая физико-химические характеристики КГ, показатель КВИО_{CL} к данному химическому веществу не применим и, принимая во внимание шкалу бальной оценки, использовали минимальное возможное значение в баллах – 2.

Следовательно, по первому варианту расчета Кз определенные величины показателей КГ: CL_{50} (5627,6 мг/м³), Lim_{ch} (4,4 мг/м³), КВИО_{CL} (2 балла), $Z_{в.ср.}$ (1278,9), КВР (1,91 < 3) соответствовали 24 баллам, что по сумме баллов соответствует величине Кз=10.

По второму варианту расчета Кз определенные величины показателей КГ: Lim_{ac} (73,7 мг/м³), Lim_{ch} (4,4 мг/м³), КВИО_{ac} (2 балла), Z_{ch} (16,7), КВР (1,91 < 3) соответствовали 26 баллам, что по сумме баллов соответствует величине Кз=12.

Среднее расчетное значение коэффициента запаса составило 11.

Таким образом, величина ПДК аэрозоля фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны с учетом величины Lim_{ch} (4,4 мг/м³) и Кз (11) обоснована 0,4

мг/м³, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 определяет отнесение субстанции к II классу опасности – высоко опасным химическим веществам.

Заключение

На основании проведенных исследований, представленных данных и анализа методических документов вытекают следующие выводы.

1. Сформулированы критерии нормирования содержания антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны по характеру их ведущего вредного действия на организм в зависимости от количественного превалирования установленных в хронических ингаляционных экспериментах величин пороговых концентраций общетоксического или специфического аллергического и/или дисбиотического действия, уточнен порядок расчета коэффициента запаса к установленной величине пороговой концентрации хронической токсичности АБЛС при обосновании предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны.

2. Апробацией принципов гигиенического нормирования антибактериальных лекарственных средств на примере фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид показано, что лимитирующим критерием ее ведущего вредного действия на организм является общетоксическое действие, поскольку величина пороговой концентрации хронического ингаляционного токсического действия клиндамицина гидрохлорид (Lim_{ch} на уровне 4,4 мг/м³) в 6,2 раза ниже величины пороговой концентрации хронического ингаляционного аллергического действия ($Lim_{ch,al}$ на уровне 27,5 мг/м³) и в 3,1 раза ниже величины пороговой концентрации хронического ингаляционного дисбиотического действия клиндамицина гидрохлорид ($Lim_{ch,am}$ на уровне 13,5 мг/м³), и следовательно, фармацевтическая субстанция клиндамицина гидрохлорид нормируется как обладающий общетоксическим действием без учета специфических свойств, а к величине Lim_{ch} вводят коэффициент запаса.

3. На основании установленной величины пороговой концентрации хронического общетоксического действия (Lim_{ch} на уровне 4,4 мг/м³) с учетом рассчитанного коэффициента запаса (Кз=11) обоснована величина предельно допустимой концентрации аэрозоля клиндамицина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны на уровне 0,4 мг/м³, II класс опасности.

Источники финансирования. Работа выполнялась в рамках подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021-2025 гг., задание 03.10 «Разработать метод гигиенического нормирования антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны», № госрегистрации 20221232.

The sources of funding. The work was carried out within the framework of the subprogram “Safety of the Human Habitat” of the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Support for the Quality and Availability of Medical Services” for 2021-2025, the task 03.10 “To develop a method for hygienic standardization of antibacterial drugs in the air of the working area”, state registration number 20221232.

Литература

1. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны : утв. Гл. гос. санитар. врачом СССР 4 апр. 1980 г. № 2163-80 / М-во здравоохранения СССР. Москва, 1981. 28 с.
2. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 29 нояб. 2002 г. № 11-11-10 РБ-02 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; ред.: В. П. Филонов, С. М. Соколов ; сост.: А. В. Ракевич, Г. Е. Косяченко, Н. П. Бороденко. Минск, 2004. Ч. 14 : Промышленная токсикология. С. 4–49.
3. Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы : метод. указания : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 6 июня 2003 г. № 1.1.11-12-5-2003 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; ред.: В. П. Филонов, С. М. Соколов ; сост.: А. В. Ракевич, Г. Е. Косяченко, Н. П. Бороденко. Минск, 2004. Ч. 14 : Промышленная токсикология. С. 133–156.
4. 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 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 16 окт. 2015 г. / Науч.-практ. центр гигиены ; разработ.: В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Н. В. Дудчик [и др.]. Минск, 2015. 30 с.
5. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов : инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь от 30 дек. 2003 г. № 206 // Сборник санитарных правил и норм по коммунальной гигиене / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. Минск, 2004. Ч. 2. С. 11–63.
6. Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны : метод. указания : утв. Зам. гл. гос. санитар. врача СССР 18 июня 1989 г. № 5051-89 / М-во здравоохранения СССР, Всесоюз. науч.-исслед. ин-т антибиотиков ; сост. Б. А. Шендеров. Москва, 1989. 22 с.
7. Земцова, В. О. Экспериментальная оценка острой токсичности фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид / В. О. Земцова, Р. В. Богданов, В. В. Шевляков // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», посвященной 95-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», Минск, 24–25 ноября 2022 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. А. А. Тарасенко. Минск : Изд. центр БГУ, 2022. С. 447–450.
8. Особенности биологического действия фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид в субхроническом эксперименте / В. О. Земцова, В. В. Шевляков, Р. В. Богданов, В. М. Василькевич // Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра : Всерос. Форум молодых учёных, посвящ. 300-летию Рос. акад. наук и 80-летию создания Акад. мед. наук СССР (РАМН) : сб. ст. и тез. Москва : Тритон, 2024. С. 1774–1780.
9. Экспериментальная оценка токсического, аллергического и дисбиотического действия на организм фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид при субхроническом ингаляционном воздействии / В. О. Земцова, Р. В. Богданов, В. В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель : Редакция газеты «Гомельская праўда», 2024. С. 200–209.
10. Обоснование и апробация методических подходов экспериментальной оценки острого дисбиотического действия антибактериальных лекарственных средств / В. О. Земцова, Р. В. Богданов, В. В. Шевляков [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.) [и др.]. Гомель : Редакция газеты «Гомельская праўда», 2024. С. 209–216.
11. Оценка степени сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид в экспериментах на белых мышах / В. О. Земцова, Р. В. Богданов, В. В. Шевляков [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. Минск : БГМУ, 2024. Вып. 14, Т. 2. С. 52–57.
12. Экспериментальное обоснование и расчет ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны : метод. рекомендации : МР № 118-00-10-2000 / Белорус. науч.-исслед. санитар.-гигиен. ин-т ; исполн.: Л. В. Половинкин, П. А. Чеботарев, И. А. Чайковская [и др.] // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; ред.: В. П. Филонов, С. М. Соколов ; сост.: А. В. Ракевич, Г. Е. Косяченко, Н. П. Бороденко. Минск, 2004. Ч. 14 : Промышленная токсикология. С. 157–185.

Поступила 05.05.2025 г.

Принята в печать 22.08.2025 г.

References

1. M-vo zdravookhraneniya SSSR. Methodological guidelines for conducting research to substantiate sanitary standards of harmful substances in the air of the work area: utv Gl gos sanitar vrachom SSSR 4 apr. 1980 g. № 2163-80. Moscow, RF; 1981. 28 p. (In Russ.)
2. Requirements for conducting toxicological and allergological studies during hygienic rationing of protein-containing aerosols in the air of the work area: metod ukazaniya: utv Gl gos sanitar vrachom Resp Belarus' 29 noyab 2002 g № 11-11-10 RB-02. V: Resp tsentr gigieny, epidemiologii i obshchestv zdorov'ya, Resp nauch-prakt tsentr gigieny; Filonov VP, Sokolov SM, red; Rakevich AV, Kosyachenko GE, Borodenko NP, sost. Sbornik ofitsial'nykh dokumentov po meditsine truda i proizvodstvennoi sanitarii. Minsk, RB; 2004. Ch 14: Promyshlennaya toksikologiya. P. 4-49. (In Russ.)
3. Requirements for conducting experimental studies to study allergenic properties and substantiate the maximum permissible concentrations of chemical allergens in the air of the work area and atmosphere: metod ukazaniya: utv Gl gos sanitar vrachom Resp Belarus' 6 iyunya 2003 g № 1.1.11-12-5-2003. V: Resp tsentr gigieny, epidemiologii i obshchestv. zdorov'ya, Resp nauch-prakt tsentr gigieny; Filonov VP, Sokolov SM, red; Rakevich AV, Kosyachenko GE, Borodenko NP, sost. Sbornik ofitsial'nykh dokumentov po meditsine truda i proizvodstvennoi sanitarii. Minsk, RB; 2004. Ch 14: Promyshlennaya toksikologiya. P. 133-156. (In Russ.)
4. Nauch-prakt tsentr gigieny; Shevlyakov VV, Filonyuk VA, Dudchik NV, Erm GI, Studenichnik TS, Kozlova TO, i dr, razrab. Substantiation of the maximum permissible concentrations and methods for measuring the content of producing microorganisms and microbial preparations based on them in the air of the working area: instruktsiya po primeneniyu № 009-1015: utv Gl gos sanitar vrachom Resp Belarus' 16 okt 2015 g. Minsk, RB; 2015. 30 p. (In Russ.)
5. Hygienic rationing of medicines in the air of the work area, the atmospheric air of populated areas and the water of water bodies: instruktsiya 1.1.11-12-206-2003: utv postanovleniem Gl gos sanitar vracha Resp Belarus' ot 30 dek 2003 g. № 206. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus'. Sbornik sanitarnykh pravil i norm po kommunal'noi gigiene. Minsk, RB; 2004. Ч 2. P. 11-63. (In Russ.)
6. M-vo zdravookhraneniya SSSR, Vsesoyuz nauch-issled in-t antibiotikov; Shenderov BA, sost. Setting up studies to substantiate the maximum permissible concentrations of antibiotics in the air of the work area: metod. ukazaniya: utv Zam gl gos sanitar vracha SSSR 18 iyunya 1989 g. № 5051-89. Moscow, RF; 1989. 22 p. (In Russ.)
7. Zemtsova VO, Bogdanov RV, Shevlyakov VV. Experimental assessment of acute toxicity of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Nauch-prakt tsentr gigieny; Tarasenko AA, red. Sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda», posvyashchennoi 95-letiyu respublikanskogo unitarnogo predpriyatiya «Nauchno-prakticheskii tsentr gigieny», Minsk, 24–25 noyabrya 2022 g. Minsk, RB: Izd. tsentr BGU; 2022. С. 447-450. (In Russ.)
8. Zemtsova VO, Shevlyakov VV, Bogdanov RV, Vasilkevich VM. Features of the biological action of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride in a subchronic experiment. V: Meditsinskaya nauka: vchera, segodnya, zavtra: Vseros Forum molodykh uchenykh, posvyashch 300-letiyu Ros akad nauk i 80-letiyu sozdaniya Akad med. nauk SSSR (RAMN): sb st i tez. Moscow, RF: Triton; 2024. P. 1774-1780. (In Russ.)
9. Zemtsova VO, Bogdanov RV, Shevlyakov VV, Filonyuk VA, Emelyanova OA, Erm GI, i dr. Experimental evaluation of the toxic, allergic and dysbiotic effects of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride on the body during subchronic inhalation. V: Sychik SI, gl red, i dr. Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb nauch tr. Gomel, RB: Redaktsiya gazety «Gomel'skaya pryāda»; 2024. P. 200-209. (In Russ.)
10. Zemtsova VO, Bogdanov RV, Shevlyakov VV, Filonyuk VA, Emelyanova OA, Chernyshova EV, i dr. Substantiation and approbation of methodological approaches for the experimental assessment of the acute dysbiotic effect of antibacterial drugs. V: Sychik SI, gl red, i dr. Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb nauch tr. Gomel, RB: Redaktsiya gazety «Gomel'skaya pryāda», 2024. P. 209-216. (In Russ.)
11. Zemtsova VO, Bogdanov RV, Shevlyakov VV, Filonyuk VA, Chernyshova EV, Baranov SA. Assessment of the degree of sensitizing ability and allergenic hazard of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride in experiments on white mice. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Bel gos med. un-t; Rubnikov SP, Filonyuk VA, red. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenzir ezhegod sb nauch tr: v 2 t. Minsk, RB: BGMU; 2024. Vyp 14, T 2. P. 52-57. (In Russ.)
12. Belarus nauch-issled sanitar-gigien in-t; Polovinkin LV, Chebotarev PA, Chaykovskaya IA, i dr, ispoln. Experimental substantiation and calculation of the concentration of harmful substances in the air of the work area: metod. rekomendatsii: MR № 118-00-10-2000. V: Resp tsentr gigieny, epidemiologii i obshchestv zdorov'ya, Resp nauch-prakt tsentr gigieny; Filonov VP, Sokolov SM, red; Rakevich AV, Kosyachenko GE, Borodenko NP, sost. Sbornik ofitsial'nykh dokumentov po meditsine truda i proizvodstvennoi sanitarii. Minsk, RB; 2004. Ch 14: Promyshlennaya toksikologiya. P. 157-185. (In Russ.)

Submitted 05.05.2025

Accepted 22.08.2025

Сведения об авторах:

Земцова Виолетта Олеговна – научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0009-0009-2048-6398>, e-mail: veto4ka1710@rambler.ru;

Р.В. Богданов – к.м.н., зав. лабораторией промышленной токсикологии, НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0000-0003-3655-4155>;

В.В. Шевляков – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350>;

В.А. Филонюк – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», <https://orcid.org/0009-0002-5617-6593>;

И.С. Позняк – к.б.н., зав. отделением обеспечения достоверности результатов испытаний, НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

Information about authors:

Violetta O. Zemtsova – postgraduate student, research fellow of the industrial toxicology laboratory of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, <https://orcid.org/0009-0009-2048-6398> e-mail: veto4ka1710@rambler.ru;

R.V. Bogdanov – Candidate of medical sciences, head of the industrial toxicology laboratory of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4155>;

V.V. Shevlyakov – Doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the industrial toxicology laboratory of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350>;

V.A. Filonyuk – Doctor of medical sciences, professor, chief researcher of the industrial toxicology laboratory of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the state institution “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”, <https://orcid.org/0009-0002-5617-6593>;

I.S. Poznyak – Candidate of biological sciences, head of the department for ensuring the reliability of test results of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health.