



## Секция «Токсикология и безопасность химической продукции»

### Определение порога хронического дисбиотического действия клиндамицина гидрохлорид при ингаляционном пути поступления

Земцова В.О., Богданов Р.В.,  
Шевляков В.В.

Развитие производства лекарственных средств, наряду с увеличением числа работников, вовлечённых в технологические процессы, сопряжено с ростом профессиональных рисков. Условия труда на производстве лекарственных средств характеризуются возможным поступлением в воздух рабочей зоны высо- и мелкодисперсной пыли, различных химических веществ, применяемых в технологическом процессе.

Особый риск вызывают фармацевтические субстанции антибактериальных лекарственных средств (далее – АБЛС) – активные соединения, обладающие высокой биологической активностью даже в следовых концентрациях, ингаляционное или трансдермальное поступление которых в организм может вызывать развитие хронических форм профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, включая, дисбиотические эффекты.

Цель исследования – установить порог хронического дисбиотического действия фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид (далее – КГ) при ингаляционном пути поступления.

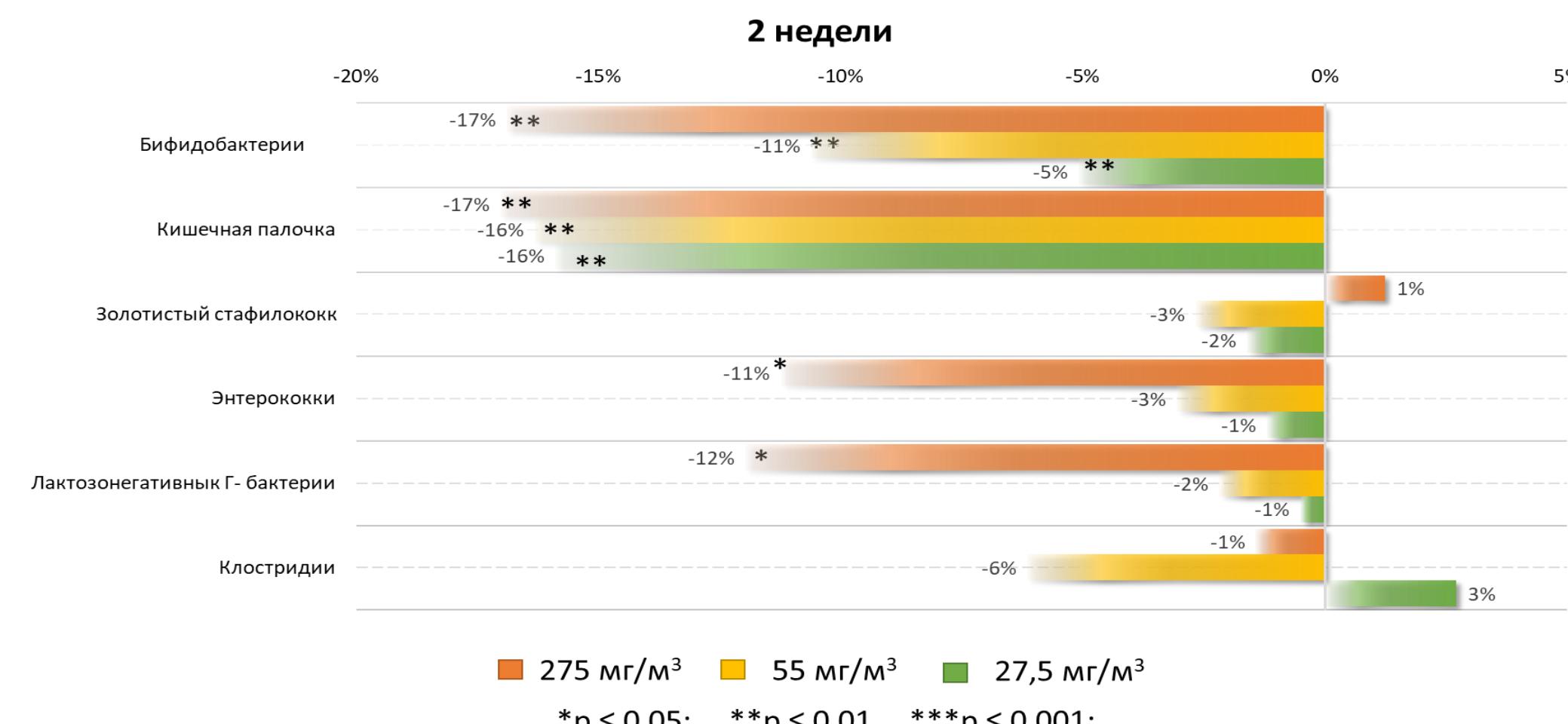
Исследования выполнены в рамках одного из этапов задания «Разработать метод гигиенического нормирования антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Порог хронического дисбиотического действия исследуемой субстанции изучали в концентрациях: 1 опытная группа – **275 мг/м<sup>3</sup>**; 2 опытная группа – **55 мг/м<sup>3</sup>**; 3 опытная группа – **27,5 мг/м<sup>3</sup>**.

Согласно методическим рекомендациям установления порога хронического действия, определяли влияние АБЛС на нормальную микробиоту кишечника лабораторных животных, регистрируя количественную характеристику индикаторных показателей микробиоты кишечника до (фон), через 2 недели, через 4 недели после эксперимента и 1 месяц после завершения эксперимента (восстановительный период).

Двухнедельное ингаляционное воздействие КГ в концентрации **275 мг/м<sup>3</sup>** сопровождалось существенным угнетением в микробиоте кишечника лабораторных животных 1 опытной группы содержания бифидобактерий, кишечной палочки, лактозонегативных грамотрицательных бактерий и энтерококков по сравнению с контролем.

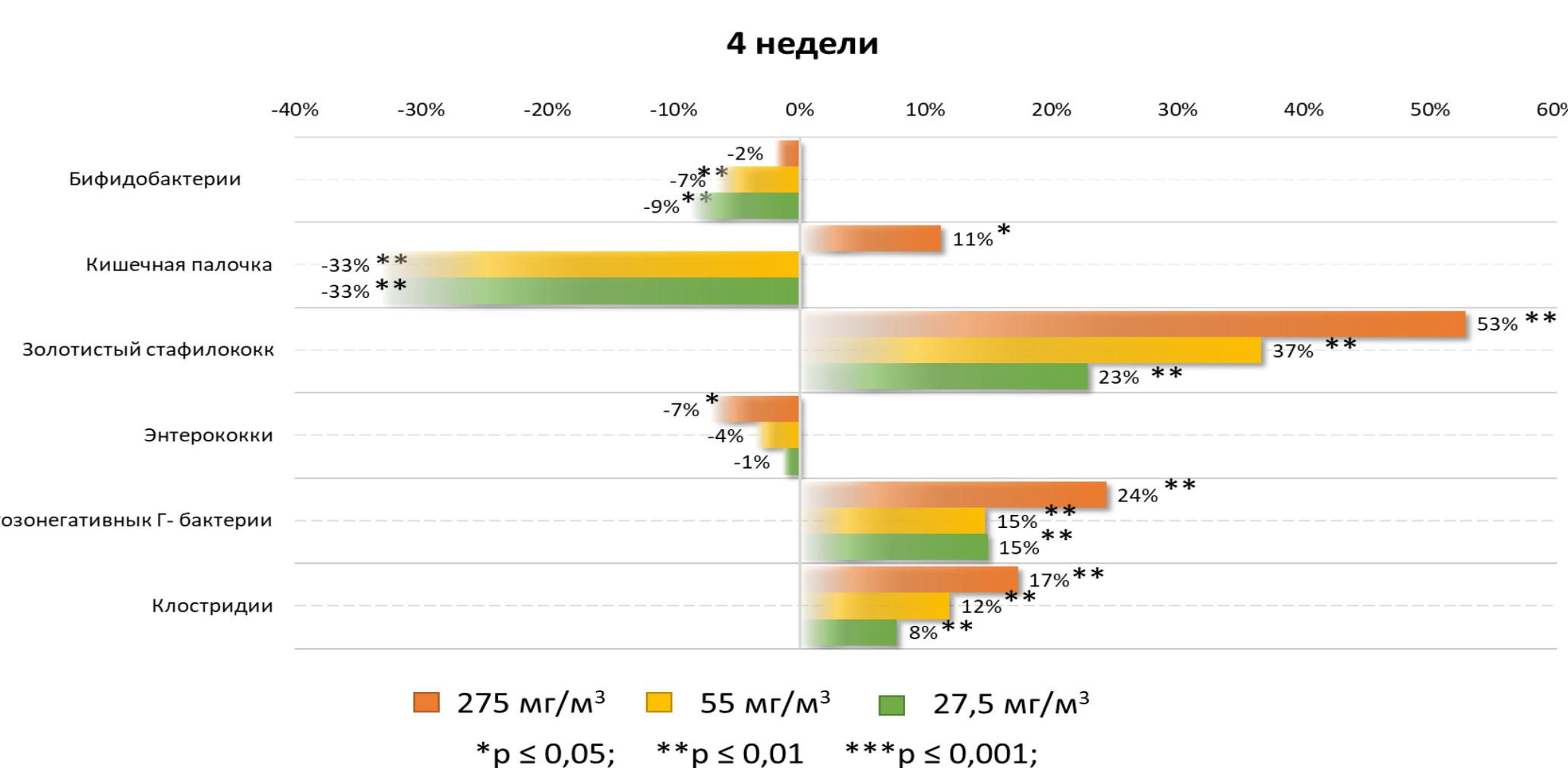
На более низкие концентрации исследуемой субстанции у лабораторных животных 2 и 3 опытных групп отмечались схожие изменения в микробиоте кишечника, как и у опытных животных 1 группы, но установлено только достоверное угнетение бифидобактерий и кишечной палочки.



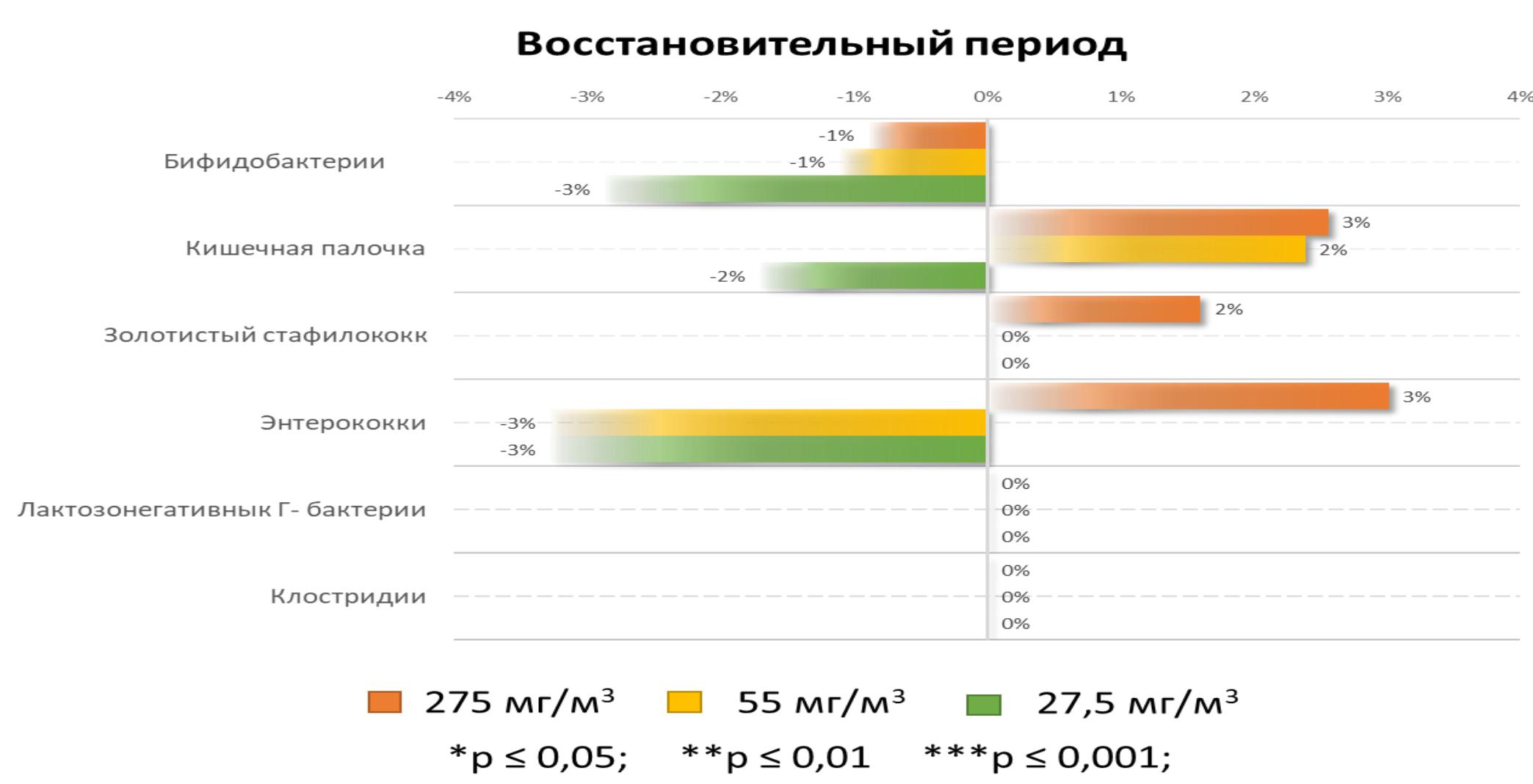
При увеличении экспозиции воздействия КГ до одного месяца отмечено у опытных животных 1 группы нормализация содержания в кишечнике бифидобактерий до величин контроля при значительном возрастании количества условно патогенной микрофлоры – *E. coli* и *S. aureus*, лактозонегативных грамотрицательных бактерий и клостридий на фоне угнетения энтерококков по отношению к контрольной группе.

У 2 группы лабораторных животных при ингаляционном воздействии в течение месяца клиндамицином гидрохлорид нарушения в микробиоте кишечника опытных животных характеризовались сохранением угнетения бифидобактерий и кишечной палочки с достоверным возрастанием золотистого стафилококка, лактозонегативных грамотрицательных бактерий и клостридий по сравнению с контролем.

На минимально испытанную концентрацию КГ со стороны 5 показателей микробиоты кишечника опытных животных 3 группы также определены достоверные сдвиги через 4 недели ингаляционного воздействия, подобные нарушениям 2 группы, но менее выраженные.



Следует отметить, что на все испытанные концентрации исследуемой субстанции у опытных лабораторных животных после восстановительного периода нарушенные показатели микробиоты кишечника нормализовались и не отличались от величин контрольной группы лабораторных животных.



Поскольку даже на минимально испытанную концентрацию КГ на уровне **27,5 мг/м<sup>3</sup>** после завершения воздействия установлены высоко достоверные разнонаправленные сдвиги со стороны 5 из 6 изученных показателей количественного состава микробиоты, и их величины выходили за пределы физиологических колебаний ( $\pm 2\sigma$ ) среднегрупповых значений этих показателей у контрольных групп, выполнены дополнительные эксперименты по оценке влияния на микробиоту кишечника белых крыс при ингаляционном воздействии КГ в более низких концентрациях на уровне **13,5 и 5,5 мг/м<sup>3</sup>**. И установлено, что во все сроки исследования у опытных животных 4 и 5 групп величины содержания индикаторных микроорганизмов в кишечнике находились в пределах колебаний контрольных белых крыс. Однако месячное ингаляционное воздействие КГ в концентрации на уровне **13,5 мг/м<sup>3</sup>** вызывало существенное повышение в микробиоте опытных животных содержания клостридий по сравнению с контролем, и их количество превышало пределы  $+2\sigma$  среднегруппового значения этого показателя у контрольных животных. Хотя после восстановительного периода количественные параметры всех показателей в микрофлоре кишечника опытных животных обеих групп не отличались от контроля.

За пороговую принимают ту минимальную концентрацию исследованного препарата, на которую установлено умеренно выраженное дисбиотическое действие, которое характеризуется статистически значимым ( $p \leq 0,05$ ) изменением после воздействия у опытных животных количественного состава микрофлоры кишечника даже более, чем в 2 группах микроорганизмов по сравнению с параллельным контролем, но после восстановительного периода достоверные различия отсутствуют. Фактически пороговой является ингилируемая концентрация ксенобиотика, вызывающая развитие у опытных животных дисбактериальных реакций [Обоснование предельно допустимых концентраций и методик выполнения измерений содержания в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов и микробиальных препаратов на их основе : инструкция по применению № 009-1015 ; утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 16.10.2015 ; разраб. : В. В. Шевляков [и др.] . – Минск, 2015.].

Исходя критериев определения пороговой концентрации и полученных результатов к **пороговой по хроническому дисбиотическому действию** можно отнести испытанную концентрацию хронического ингаляционного воздействия КГ на уровне **13,5 мг/м<sup>3</sup>**.

promtox@rspch.by