

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ NEW INFORMATION ABOUT THE TOXICITY AND HAZARDS OF CHEMICALS

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Земцова В.О.¹, Богданов Р.В.¹, Рябцева С.Н.², Шевляков В.В.¹, Сычик С.И.¹, Чернышова Е.В.¹

Обоснование гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорида с учётом его токсических свойств, подтверждённых в хроническом ингаляционном эксперименте

¹Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220012, Минск, Республика Беларусь;

²Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, 220072, Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Введение. Расширение производства антибактериальных лекарственных средств, в том числе клиндамицина гидрохлорида (КГ), и контакта с ними работников определили актуальность экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимой концентрации КГ в воздухе рабочей зоны (ПДК_{врз}).

Материал и методы. С использованием физиологических, поведенческих, гематологических, биохимических и гистологических методов изучена выраженность токсических проявлений у белых крыс, получавших ингаляционно в течение четырёх месяцев три последовательно трёхкратно снижающиеся концентрации КГ.

Результаты. Хроническое ингаляционное воздействие на животных КГ в концентрации 13,5 мг/м³ привело к значимым сдвигам гематологических (увеличение количества лейкоцитов за счёт значительного возрастания количества моноцитов) и биохимических показателей сыворотки крови (повышение уровней мочевины, общего билирубина и снижение концентрации прямого билирубина и холестерина), выраженным патоморфологическим изменениям в лёгочной ткани, печени, почках, миокарде и селезёнке. Воздействие на крыс КГ в концентрации 4,4 мг/м³ сопровождалось менее выраженными и распространёнными токсическими эффектами (повышение общего билирубина и снижение уровней прямого билирубина и холестерина в сыворотке крови, преимущественно слабые структурные изменения в бронхах, лёгочной паренхиме и селезёнке). У опытных животных после хронического воздействия КГ в концентрации 1,6 мг/м³ все изученные морфофункциональные показатели и гистологические характеристики внутренних органов не имели существенных отличий от контрольных.

Ограничения исследования. Исследования ограничены изучением токсического действия фармацевтической субстанции КГ в хроническом эксперименте при ингаляционном воздействии. Результаты исследования применимы для обоснования предельно допустимой концентрации исследуемой субстанции в воздухе рабочей зоны (ПДК_{врз}).

Заключение. На основании результатов ингаляционного эксперимента в качестве пороговой хронического токсического действия принята концентрация КГ 4,4 мг/м³ — более чем в три раза ниже ранее установленных величин пороговых концентраций субхронического специфического дисбиотического и аллергического действий. Это определило ведущее вредное общетоксическое действие на организм как критерий гигиенического нормирования КГ. С учётом рассчитанного коэффициента запаса (11) к пороговой концентрации хронического токсического действия обоснована ПДК_{врз} аэрозоля клиндамицина гидрохлорида на уровне 0,4 мг/м³ (II класс опасности).

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция клиндамицина гидрохлорид; хроническая токсичность; предельно допустимая концентрация

Соблюдение этических стандартов. Исследования выполнены в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.), директивы Европейского парламента и Европейского Союза по охране животных, используемых в экспериментах 2010/63/EU, и одобрены Комиссией по биоэтике Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» от 29.03.2022 г. № 2.

Для цитирования: Земцова В.О., Богданов Р.В., Рябцева С.Н., Шевляков В.В., Сычик С.И., Чернышова Е.В. Обоснование гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорида с учётом его токсических свойств, подтверждённых в хроническом ингаляционном эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(6): 493–501. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-493-501> <https://elibrary.ru/qujovi>

Для корреспонденции: Земцова Виолетта Олеговна, e-mail: veto4ka1710@rambler.ru

Участие авторов: Земцова В.О. – сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Богданов Р.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Рябцева С.Н. – сбор и обработка материала, статистический анализ; Шевляков В.В. – написание текста, редактирование; Сычик С.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Чернышова Е.В. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения задания 03.10 ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2021–2025 гг. и финансирована из средств республиканского бюджета.

Поступила в редакцию: 19 марта 2025 / Поступила после исправления: 06 июня 2025 / Принята в печать: 25 ноября 2025 / Опубликовано: 15 января 2026

Violetta O. Zemtsova¹, Ruslan V. Bogdanov¹, Svetlana N. Rjabceva², Vitaliy V. Shevlyakov¹, Sergey I. Sychik¹, Elena V. Chernyshova¹

Justification of the hygienic standard for the content of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride in the air of the working area, taking into account its toxic properties, confirmed in a chronic inhalation experiment

¹Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, 220012, Republic of Belarus;

²Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072, Republic of Belarus

ABSTRACT

Introduction. The growth in the production of antibacterial remedies, in particular clindamycin hydrochloride (CH), and the increase in the number of workers in contact with them have determined the relevance of experimental research to substantiate the maximum permissible concentration of CH in the air of the working area (MPC).

Material and methods. Using a complex of physiological, behavioral, hematological, biochemical and histological methods, the severity of toxic manifestations in white rats was studied depending on 3 successively threefold decreasing concentrations of CH inhaled over 4 months.

Results. Chronic inhalation exposure to CH at a concentration of 13.5 mg/m³ led to the development of significant shifts in a number of hematological (increase in the number of leukocytes due to a significant increase in the number of monocytes) and biochemical parameters of blood serum (increase in the levels of urea, total bilirubin and decrease in the concentration of direct bilirubin and cholesterol) and pronounced pathomorphological changes in the lung tissue, liver, kidneys, myocardium and spleen in the bodies of experimental animals. Exposure to CH at a concentration of 4.4 mg/m³ was accompanied by less pronounced and widespread toxic effects (an increase in total bilirubin and a decrease in the levels of direct bilirubin and cholesterol in the blood serum, mainly weak structural changes in the bronchi, lung parenchyma and spleen of experimental white rats). In experimental animals after chronic exposure to CH at a concentration of 1.6 mg/m³, the values of all studied morphofunctional parameters and histological characteristics of internal organs did not differ significantly from those in control ones.

Limitations. The research is limited to studying the toxic effect of the pharmaceutical substance CH in a chronic experiment with inhalation exposure. The results of the study are applicable for the justification of MPC of the studied substance in the air of the working area.

Conclusion. Based on the results of the inhalation experiment, the concentration of CH at the level of 4.4 mg/m³ was accepted as the threshold for chronic toxic effect, which was more than 3 times lower than the previously established threshold concentrations of subchronic specific dysbiotic and allergic effects, which determined the leading harmful general toxic effect on the body as a criterion for hygienic standardization of CH. Taking into account the calculated safety factor (11) to the threshold concentration of chronic toxic effects, MPC limit in the air of the working area for clindamycin hydrochloride aerosol was justified at the level of 0.4 mg/m³, hazard class II.

Keywords: *pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride; chronic toxicity; maximum permissible concentration*

Compliance with ethical standards. The studies were carried out in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986), the Directive of the European Parliament and the European Union on the protection of animals used in experiments 2010/63/EU and approved by the Bioethics Commission of the Scientific Practical Centre of Hygiene, dated March 29, 2022, No. 2.

For citation: Zemtsova V.O., Bogdanov R.V., Rjabceva S.N., Shevlyakov V.V., Sychik S.I., Chernyshova E.V. Justification of the hygienic standard for the content of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride in the air of the working area, taking into account its toxic properties, confirmed in a chronic inhalation experiment. *Toksikologicheskiiy vestnik / Toxicological review*. 2025; 33(6): 493–501. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-6-493-501> <https://elibrary.ru/qujovi> (in Russian)

For correspondence: Violetta O. Zemtsova, e-mail: veto4ka1710@rambler.ru

Authors' contribution: Zemtsova V.O. – collection and processing of the material, statistical analysis, writing a text; Bogdanov R.V. – concept and design of the study, editing; Rjabceva S.N. – collection and processing of the material, statistical analysis; Shevlyakov V.V. – writing a text, editing; Sychik S.I. – concept and design of the study, editing; Chernyshova E.V. – collection and processing of the material. All co-authors are responsible for approving the final version of the article and ensuring the integrity of all its parts.

Conflict of interests. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest in relation to the publication of this article.

Funding. The work was carried out as part of the implementation of task 03.10 of the State Scientific and Technical Program "Scientific and Technical Support for the Quality and Availability of Medical Services" for 2021–2025 and was financed from the republican budget.

Received: March 19, 2025 / Revised: June 6, 2025 / Accepted: November 25, 2025 / Published: January 15, 2026

Введение

Антибактериальные лекарственные средства составляют значительную часть номенклатуры производимой фармацевтической продукции и широко применяются в медицине и ветеринарии. Рост объёмов их промышленного производства сопровождается увеличением числа работников, подвергающихся профессиональному воздействию, что обуславливает необходимость комплексной оценки рисков для здоровья работающих и разработки гигиенических нормативов и методов контроля содержания антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны [1–4].

В общем объёме производимых в Республике Беларусь антибактериальных лекарственных средств значительную долю составляет клиндамицина гидрохлорид (КГ) — полусинтетический антибиотик группы линкозамидов, обладающий высокой терапевтической значимостью и применяемый для лечения инфекционно-воспалительных болезней, вызванных чувствительными к нему штаммами микроорганизмов [5–6].

Цель работы — изучение в хроническом эксперименте при ингаляционном воздействии токсического действия фармацевтической субстанции КГ и обоснование её предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны (ПДКврз).

Материал и методы

Токсическое действие фармацевтической субстанции КГ изучали в снижающихся концентрациях в условиях хронического ингаляционного воздействия на нелинейных белых крыс [7]. До эксперимента животные находились в карантине в течение 14 дней в условиях вивария. Группы (три экспериментальных и одна контрольная, по 10 крыс в каждой) формировали методом случайной выборки, разность в массе животных составила не более 10% [7, 8].

Схема эксперимента предполагала ежедневное (5 дней в неделю) ингаляционное поступление КГ в течение четырёх месяцев в следующих концентрациях: первая опытная группа животных — 13,5 мг/м³, вторая — 4,4 мг/м³, третья — 1,6 мг/м³.

Выбор концентраций обоснован результатами изучения специфического действия КГ в субхронических ингаляционных экспериментах [9–13].

Для оценки токсического действия КГ на основные органы и системы определяли массу тела животных, относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ), суммационно-пороговый показатель (СПП), двигательную активность с использованием теста «открытое поле». После завершения эксперимента белых крыс выводили из опыта методом мгновенной декапитации, проводили макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов для выявления морфологических признаков токсического действия и определения органов-мишеней, исследовали показатели периферической крови, биохимические параметры сыворотки крови и функциональное состояние мочевыделительной системы. В процессе микроскопического исследования анализировали наличие или отсутствие патологических процессов в гистологических срезах органов крыс. Воспалительную инфильтрацию оценивали полуколичественным способом с указанием степени её выраженности: слабая, умеренная и выраженная.

Манипуляции с лабораторными животными проводили в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 18 марта 1986 г.), директивы Европейского парламента и Европейского Союза по охране животных, используемых в экспериментах 2010/63/EU, и на основании разрешения, выданного комиссией по биоэтике Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» от 29.03.2022 г. № 2.

Экспериментальные данные обрабатывались с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 10. Значимость наблюдаемых различий двух независимых групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (Mann–Whitney *U*-test). Данные представлены в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го процентилей, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Выявленные качественные микроскопические изменения органов представлены в относительных значениях (%), количественные – в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го процентилей.

Результаты

По результатам исследования токсического действия КГ после завершения четырёхмесячного хронического ингаляционного эксперимента установлено, что величины изученных физио-

логических (масса тела, СПП) и этологических показателей индивидуального поведения белых крыс всех трёх опытных групп не имели существенных различий с таковыми в контрольной группе. При этом лишь воздействие максимальной изученной концентрации вызывало у животных первой опытной группы увеличение абсолютной и относительной массы печени ($p < 0,05$) при отсутствии статистически значимых различий величин ОКМ других внутренних органов по сравнению с таковыми у крыс контрольной группы.

Со стороны изученных гематологических показателей также только у животных первой опытной группы установлено увеличение количества лейкоцитов на 16% ($p < 0,05$), в основном за счёт значительного увеличения количества моноцитов – на 34,5% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови у животных опытных групп выявлен ряд статистически значимых изменений. Так, воздействие КГ в максимальной изученной концентрации вызывало увеличение в сыворотке крови крыс первой опытной группы содержания мочевины на 50,5% по сравнению с контрольной группой (с 4,12 ммоль/л до 6,20 ммоль/л), что указывает на возможные нарушения функции почек и усиление протеолиза белка.

Одним из ключевых биохимическим маркёров функционального состояния печени является билирубин, который участвует в метаболизме гемсодержащих белков. Установлено увеличение содержания в сыворотке крови животных первой опытной группы общего билирубина в 3,7 раза ($p < 0,05$), а у крыс второй опытной группы – на 80,1% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Повышение уровня билирубина свидетельствует о возможном гемолизе эритроцитов и нарушении функций печени, что подтверждается литературными данными о гепатотоксичности линкозамидов [14]. В то же время отмечено снижение в сыворотке крови опытных животных первой и второй групп уровня прямого билирубина соответственно на 67,3% ($p < 0,05$, с 0,52 мкмоль/л до 0,17 мкмоль/л) и 61,5% ($p < 0,05$, с 0,52 мкмоль/л до 0,20 мкмоль/л) по сравнению с контролем, что может указывать на дисфункцию гепатоцитов и нарушение конъюгации билирубина в печени.

О нарушении липидного обмена в организме экспериментальных животных после воздействия КГ в концентрации 13,5 мг/м³ свидетельствует снижение в сыворотке крови уровня холестерина на 21,4% ($p < 0,05$), что, возможно, обусловлено токсическим действием препарата на метаболизм желчных кислот в печени.

Не выявлено существенного влияния КГ в испытанных концентрациях на функциональное состояние мочевыводящей системы животных, поскольку не установлены достоверные изменения изученных показателей мочи животных всех опытных групп по сравнению с контролем.

При этом длительное ингаляционное воздействие КГ в наименьшей изученной концентрации на уровне 1,6 мг/м³ не вызывало у крыс третьей опытной группы статистически значимых изменений всех изученных морфофункциональных показателей по сравнению с контрольной группой.

По завершении эксперимента выполнены патоморфологические исследования внутренних органов крыс контрольной и опытных групп. У крыс первой опытной группы наблюдались изменения гистоморфологической картины сердца, свидетельствующие о нарушении клеточного метаболизма: отчётливая дистрофия кардиомиоцитов, проявляющаяся неоднородностью цитоплазматического окрашивания, локальными участками гиперхромии и гипохромии ядер. У 40% животных выявлены участки контрактурных изменений мышечных волокон, что указывало на развитие ишемически-дистрофических процессов в миокарде.

У животных второй опытной группы подобные патологические изменения наблюдались в минимальной степени, а у крыс третьей опытной группы гистологическая характеристика сердца была аналогична таковой у контрольных животных.

В лёгочной паренхиме и бронхах крыс первой опытной группы выявлена выраженная гиперплазия бокаловидных клеток, сопровождаемая значительным снижением числа функционирующих реснитчатых клеток, что может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса (рис. 1, *а*, см. на вклейке).

При этом в подслизистой основе трахеи и бронхов отмечены признаки воспалительной инфильтрации, преимущественно лимфоцитарно-макрофагального характера, а в лёгочной паренхиме — периваскулярная и перибронхиальная инфильтрация, утолщение межальвеолярных перегородок (рис. 2, *а*, см. на вклейке).

У белых крыс второй опытной группы в лёгких определены менее выраженные изменения, характеризующиеся умеренной инфильтрацией подслизистого слоя бронхов и незначительной гиперплазией бокаловидных клеток, минимальным утолщением межальвеолярных перегородок лёгочной паренхимы (рис. 2, *б*, см. на вклейке).

Морфологическое исследование почечной ткани экспериментальных животных выявило дозозависимые патологические изменения, затрагивающие как клубочковый, так и канальцевый аппараты. Так, в почках животных первой опыт-

ной группы отмечено выраженное утолщение базальной мембраны капилляров клубочков (рис. 3, *а*, *б*, см. на вклейке), сопровождаемое признаками дистрофии эпителия проксимальных извитых канальцев: вакуолизация цитоплазмы, деструкция апикального полюса клеток и наличие гиалиновых капель в просвете канальцев. Эти изменения свидетельствуют об усиленной экскреции белков и нарушении процессов реабсорбции.

У животных, подвергшихся воздействию КГ в концентрации 4,4 мг/м³, выявлены менее выраженные изменения в почках: очаговая зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев, умеренная вакуолизация цитоплазмы и незначительное утолщение базальной мембраны клубочков.

Воздействие максимально изученной концентрации 13,5 мг/м³ вызывало у опытных крыс гиалиново-капельную и (или) мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, а также признаки разобщённого окисления, характеризующиеся неравномерной вакуолизацией цитоплазмы (рис. 4, *а*, *б*, *в*, см. на вклейке). Воспалительная инфильтрация в портальных трактах выявлена у 80% животных, а у 20% отмечены признаки начального фиброза. В печени белых крыс второй опытной группы наблюдались лишь единичные дистрофические изменения.

У животных первой опытной группы выявлена значительная морфологическая перестройка лимфоидной ткани селезёнки (гипоплазия отдельных лимфофолликулов и гиперплазия других), что свидетельствовало о напряжении иммунного ответа. Красная пульпа селезёнки характеризовалась полнокровием синусоидов и снижением клеточной плотности. У белых крыс второй опытной группы изменения в селезёнке были менее выражены и ограничивались очаговой гиперплазией маргинальной зоны лимфоидных фолликулов белой пульпы.

У животных третьей опытной группы после хронического ингаляционного воздействия КГ в концентрации 1,6 мг/м³ каких-либо патологических изменений внутренних органов не установлено.

В таблице приведены обобщённые количественные характеристики структурных изменений внутренних органов белых крыс контрольной и опытных групп. Установлены достоверные различия толщины межальвеолярных перегородок лёгких крыс после ингаляционного воздействия КГ в концентрациях 13,5 мг/м³ ($p < 0,0001$) и 4,4 мг/м³ ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными значениями у крыс контрольной группы. Также выявлены статистически значимые различия между животными контрольной и первой опытной групп по следующим морфологическим параметрам: периваскулярная инфильтрация в лёгких ($p = 0,0122$),

Структурные изменения внутренних органов белых крыс контрольной группы и опытных групп после ингаляционного воздействия клиндамицина гидрохлорида в изученных концентрациях
The severity of structural changes in the internal organs of white rats of the control group and experimental groups after inhalation exposure to clindamycin hydrochloride in the studied concentrations

Морфологический параметр Morphological parameter	Контрольная группа Control group	1-я опытная группа 1 st experimental group 13,5 мг/м ³ mg/m ³	2-я опытная группа 2 nd experimental group 4,4 мг/м ³ mg/m ³	3-я опытная группа 3 rd experimental group 1,6 мг/м ³ mg/m ³
Дистрофические изменения кардиомиоцитов сердца, <i>n</i> Dystrophic changes in cardiac cardiomyocytes, <i>n</i>	0	40	0	0
Изменения стромы сердца, <i>n</i> Changes in the cardiac stroma, <i>n</i>	0	0	0	0
Толщина межальвеолярных перегородок, мкм, <i>Me</i> (Q ₂₅ ; Q ₇₅) Thickness of interalveolar septa, microns, <i>Me</i> (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	14,88 (13,7; 17,17)	49,18* (35,55; 55,73)	19,79* (16,59; 23,18)	15,57 (13,87; 16,61)
Периваскулярная инфильтрация в лёгких, % Perivascular infiltration in the lungs, %	0	Умеренно выраженная – 80%; выраженная – 20% Moderately expressed – 80%; expressed – 20%	Слабо выраженная – 40% Weakly expressed – 40%	0
Перибронхиальная инфильтрация в лёгких, % Peribronchial infiltration in the lungs, %	0	Умеренно выраженная – 40%; выраженная – 60% Moderately expressed – 40%; expressed – 60%	Слабо выраженная – 40% Weakly expressed – 40%	0
Изменения клубочков почек, <i>n</i> Changes in the glomeruli of the kidneys, <i>n</i>	0	80*	0	0
Изменения эпителия проксимальных канальцев почек, <i>n</i> / % Changes in the epithelium of the proximal tubules of the kidneys, <i>n</i> / %	0	100*	0	0
Воспалительная инфильтрация в строме почек, <i>n</i> Inflammatory infiltration in the renal stroma, <i>n</i>	0	0	0	0
Изменения гепатоцитов, <i>n</i> / % Changes in hepatocytes, <i>n</i> / %	0	80*	0	0
Воспалительная инфильтрация в строме печени, <i>n</i> / % Inflammatory infiltration in the liver stroma, <i>n</i> / %	0	80*	0	0

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Note. * – statistically significant differences compared to the control group, $p < 0.05$.

перибронхиальная инфильтрация в лёгких ($p = 0,0122$), изменения клубочков почек ($p = 0,0472$), изменения эпителия проксимальных канальцев почек ($p = 0,0122$), дистрофические изменения гепатоцитов ($p = 0,0472$) и воспалительная инфильтрация в строме печени ($p = 0,0122$).

Обсуждение

Выполненными экспериментальными исследованиями установлен характер и выраженность дозозависимого токсического действия на белых крыс фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорида при хроническом четырёхмесячном ингаляционном поступлении в снижающихся концентрациях.

1. В испытанной концентрации на уровне $13,5 \text{ мг/м}^3$ препарат оказывал выраженное токсическое действие на организм белых крыс, выраженное в достоверном возрастании массы печени, значимых сдвигах ряда гематологических (увеличение количества лейкоцитов за счёт значительного возрастания количества моноцитов) и биохимических показателей сыворотки крови (повышение уровней мочевины, общего билирубина и снижение концентрации прямого билирубина и холестерина), развитии очевидных патологических изменений в лёгочной ткани (признаки интерстициального пневмонита — значительная перибронхиальная и периваскулярная воспалительная инфильтрация, утолщение междольвеоларных перегородок и гиперплазия эпителия бронхов), печени (дистрофические изменения гепатоцитов, воспалительная инфильтрация перипортальных трактов и начальные признаки фиброза), почках (признаки мембранозного гломерулонефрита — утолщение базальных мембран капилляров клубочков и выраженная дистрофия эпителия проксимальных канальцев), миокарде (дистрофические изменения кардиомиоцитов сердца) и селезёнке (гипоплазия или гиперплазия отдельных лимфофолликулов).

2. Ингаляционное воздействие КГ в концентрации $4,4 \text{ мг/м}^3$ вызывало менее распространённые и более слабые проявления токсического действия, характеризующиеся умеренным повышением билирубина и снижением уровня холестерина в сыворотке крови, минимальными структурными изменениями в бронхах (очаговая гиперплазия бокаловидных клеток) и лёгочной паренхиме (слабовыраженная периваскулярная и перибронхиальная воспалительная инфильтрация, незначительное утолщение междольвеоларных перегородок) в сочетании с реактивными изменениями селезёнки животных.

3. У опытных животных после хронического воздействия КГ в концентрации $1,6 \text{ мг/м}^3$ все

изученные морфофункциональные показатели и гистологические характеристики внутренних органов не имели существенных различий с таковыми у контрольных животных.

4. На основании результатов ингаляционного эксперимента концентрация КГ $4,4 \text{ мг/м}^3$ принята пороговой хронического токсического действия — более чем в три раза ниже ранее установленных величин пороговых концентраций субхронического специфического дисбиотического и аллергического действий. Это определило как критерий гигиенического нормирования КГ ведущее вредное общетоксическое действие на организм. С учётом рассчитанного коэффициента запаса (11) к пороговой концентрации хронического токсического действия обоснована ПДК_{врз} аэрозоля клиндамицина гидрохлорида на уровне $0,4 \text{ мг/м}^3$, что соответствует II классу опасности.

Ограничения исследования. Исследования ограничены изучением токсического действия фармацевтической субстанции КГ в хроническом эксперименте при ингаляционном воздействии. Результаты исследования применимы для обоснования предельно допустимой концентрации исследуемой субстанции в воздухе рабочей зоны (ПДК_{врз}).

Заключение

В результате хронического ингаляционного эксперимента установлено, что концентрация КГ на уровне $13,5 \text{ мг/м}^3$ является эффективно действующей по токсическому эффекту, концентрация КГ на уровне $4,4 \text{ мг/м}^3$ признана пороговой по токсическому действию на организм, а концентрация $1,6 \text{ мг/м}^3$ является недействующей.

При обосновании ПДК_{врз} фармацевтической субстанции КГ исходили из лимитирующих порогов вредного действия на организм, установленных при изучении специфического дисбиотического и аллергического, токсического действия препарата в ингаляционных экспериментах [10, 12, 15]. При этом установленная величина пороговой концентрации хронического токсического действия КГ ($4,4 \text{ мг/м}^3$) более чем в три раза ниже ранее определённых в субхроническом ингаляционном эксперименте величин пороговых концентраций КГ по специфическому дисбиотическому ($13,5 \pm 0,4 \text{ мг/м}^3$) и аллергическому ($27,5 \pm 0,8 \text{ мг/м}^3$) действиям [10, 11]. Следовательно, критерием гигиенического нормирования КГ является ведущее вредное общетоксическое действие на организм. На этом основании с учётом рассчитанного коэффициента запаса [16] к пороговой концентрации хронического токсического действия обоснована ПДК_{врз} аэрозоля клиндамицина гидрохлорида на уровне $0,4 \text{ мг/м}^3$, что соответствует II классу опасности [16–18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Василькевич В.М., Богданов Р.В., Дроздова Е.В. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования и создания безопасных условий труда на предприятиях по производству фармацевтических препаратов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60(10): 640–4. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-640-644> <https://elibrary.ru/ynajfr>
2. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(9): 527–32. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532> <https://elibrary.ru/htrksy>
3. Сычик С.И., Шевляков В.В. Развитие концепции и методологии гигиенического нормирования белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны. *Здоровье и окружающая среда*. 2018; (28): 163–7. <https://elibrary.ru/zqchjd>
4. Сычик С.И. Некоторые итоги и концептуальные направления научных исследований и нормативно-методического обеспечения государственного санитарного надзора по проблеме медицины труда в Республике Беларусь. В кн.: *Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей-профпатологов*. М.; 2013: 439–41.
5. Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В. Экспериментальная оценка острой токсичности фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорида. В кн.: *Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»*. Минск; 2022: 447–50. <https://elibrary.ru/oeqymb>
6. Регистр лекарственных средств России. Клиндамицин (Clindamycinum). Доступно: <https://rlsnet.ru/drugs/klindamicin-1663>
7. Постановление исследований для обоснования предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны: методические указания № 5051-89, утвержденные заместителем государственного санитарного врача СССР. М.; 1989.
8. Методические указания МУ 11-11-10 РБ-02. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны. Минск; 2002.
9. Земцова В.О., Шевляков В.В., Богданов Р.В., Василькевич В.М. Особенности биологического действия фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид в субхроническом эксперименте. В кн.: *Сборник статей и тезисов. Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра*. М.; 2024: 1774–1780.
10. Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В., Филонюк В.А., Емельянова О.А., Эрм Г.И. и др. Экспериментальная оценка токсического, аллергического и дисбиотического действия на организм фармацевтической субстанции клиндамицин гидрохлорид при субхроническом ингаляционном воздействии. *Здоровье и окружающая среда*. 2024; (34): 200–9. <https://elibrary.ru/dslrsg>
11. Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В., Филонюк В.А., Чернышова Е.В., Баранов С.А. Оценка степени сенсибилизирующей способности и аллергенной опасности фармацевтической субстанции клиндамицина гидрохлорид в экспериментах на белых мышах. *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики*. 2024; 14(2): 110–6.
12. Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В., Филонюк В.А., Емельянова О.А., Чернышова Е.В. и др. Обоснование и апробация методических подходов экспериментальной оценки острого дисбиотического действия антибактериальных лекарственных средств. *Здоровье и окружающая среда*. 2024; (34): 209–16. <https://elibrary.ru/jgshkr>
13. Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В., Эрм Г.И. Экспериментальная оценка острой токсичности фармацевтических субстанций антибактериальных лекарственных средств. В кн.: *Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции*. Минск; 2023: 405–9. <https://elibrary.ru/rgvohd>
14. Буверов А.О., Богомолов П.О., Буверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 17(3): 207–16. <https://elibrary.ru/uhpuxj>
15. 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. Минск; 2015.
16. Метод гигиенического нормирования содержания антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны: инструкция по применению № 034-1124. Минск; 2024.
17. Филонюк В.А., Шевляков В.В., Дудчик Н.В. *Методология гигиенического регламентирования микробных препаратов и разработки методик выполнения измерений содержания микроорганизмов в воздухе рабочей зоны*. Минск: Транстехника; 2018.
18. Гигиенический норматив «Показатели безопасности и безвредности микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов, вредных веществ в воздухе рабочей зоны и на кожных покровах работающих». Минск; 2021.

REFERENCES

1. Vasilkevich V.M., Bogdanov R.V., Drozdova E.V. Actual issues of hygienic regulation and creation of safe working conditions at pharmaceutical manufacturing enterprises. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020; 60(10): 640–4. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-640-644> <https://elibrary.ru/ynajfr> (in Russian)
2. Bukhtiyarov I.V. Current state and main directions of preservation and strengthening of health of the working population of Russia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(9): 527–32. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532> <https://elibrary.ru/htrksy> (in Russian)
3. Sychik S.I., Shevlyakov V.V. Development of concept and methodology of hygienic normalization of protein-bearing aerosols in working zone air. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2018; (28): 163–7. <https://elibrary.ru/zqchjd> (in Russian)
4. Sychik S.I. Some results and conceptual directions of scientific research and normative and methodological support of state sanitary supervision on the problem of occupational medicine in the Republic of Belarus. In: *Materials of the XII All-Russian Congress «Profession and Health» and the V All-Russian Congress of Occupational Pathologists [Materialy XII Vserossiiskogo kongressa «Professiya i zdorov'e» i V Vserossiiskogo s'ezda vrachei-profpatologov]*. Moscow; 2013: 439–41. (in Russian)
5. Zemtsova V.O., Bogdanov R.V., Shevlyakov V.V. Experimental evaluation of acute toxicity of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride. In: *Health and Environment: Collection of Materials of the International Scientific and Practical Conference Dedicated to the 95th Anniversary of the Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center of Hygiene» [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii]*. Minsk; 2022: 447–450. (in Russian)
6. Register of Medicines of Russia. Clindamycin (Clindamycinum). Available at: <https://rlsnet.ru/drugs/klindamicin-1663> (in Russian)
7. Setting up studies to substantiate maximum allowable concentrations of antibiotics in the air of the working area: methodological instruction № 5051-89, approved by the Deputy State Sanitary Doctor of the USSR. Moscow; 1989. (in Russian)
8. Methodological instruction MI 11-11-10 RB-02. Requirements for the implementation of toxicological and allergological studies during hygienic standardization of protein-containing aerosols in the air of the working area. Minsk; 2002. (in Russian)
9. Zemtsova V.O., Shevlyakov V.V., Bogdanov R.V., Vasil'kevich V.M. Features of the biological action of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride in a subchronic experiment. In: *Collection of Articles and Abstracts. Medical Science: Yesterday, Today, Tomorrow [Sbornik statei i tezisov. Meditsinskaya nauka: vchera, segodnya, zavtra]*. Moscow; 2024: 1774–80. (in Russian)
10. Zemtsova V.O., Bogdanov R.V., Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Yemelyanova O.A., Erm G.I., et al. Experimental evaluation of toxic, allergic and dysbiotic effects on the body of the pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride during subchronic inhalation exposure. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2024; (34): 200–9. <https://elibrary.ru/dslrsg> (in Russian)
11. Zemtsova V.O., Bogdanov R.V., Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Chernyshova E.V., Baranov S.A. Assessment of the degree of sensitizing ability and allergenic hazard of a pharmaceutical substance clindamycin hydrochloride in experiments on white mice. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki*. 2024; 14(2): 110–6. (in Russian)
12. Zemtsova V.O., Bogdanov R.V., Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Yemelyanova O.A., Chernyshova E.V., et al. Justification and testing of methodological approaches to experimental evaluation of acute dysbiotic effect of antibacterial drugs. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2024; (34): 209–16. <https://elibrary.ru/jgshkr> (in Russian)
13. Zemtsova V.O., Bogdanov R.V., Shevlyakov V.V., Erm G.I. Experimental assessment of acute toxicity of pharmaceutical substances of antibacterial drugs. In: *Health and Environment: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii]*. Minsk; 2023: 405–9. (in Russian)
14. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. Hepatotoxicity of antibacterial agents in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2015; 17(3): 207–16. <https://elibrary.ru/uhpuxj> (in Russian)
15. Justification of maximum allowable concentrations and methods for measuring the content of microorganisms-producers and microbial preparations based on them in the air of the working area: instructions for use № 009-1015. Minsk; 2015. (in Russian)
16. Method of hygienic regulation of the content of antibacterial drugs in the air of the working area: instructions for use № 034-1124. Minsk; 2024. (in Russian)
17. Filonyuk V.A., Shevlyakov V.V., Dudchik N.V. *Methodology of Microbial Preparations Hygienic Regulation and Methods of Measurements Microorganisms Content in the Working Zone Air [Metodologiya gigenicheskogo reglamentirovaniya mikrobykh preparatov i razrabotki metodik vypolneniya izmerenii soderzhaniya mikroorganizmov v vozdukhke rabochei zony]*. Minsk: Transtehnika; 2018. (in Russian)
18. Hygienic standard «Indicators of safety and harmlessness of microorganisms-producers, microbial preparations and their components, harmful substances in the air of the working area and on the skin of workers». Minsk; 2021. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Земцова Виолетта Олеговна – аспирант, научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: veto4ka1710@rambler.ru

Богданов Руслан Валерьевич – кандидат мед. наук, заведующий лабораторией промышленной токсикологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: 7_rus@tut.by

Рябцева Светлана Николаевна – кандидат мед. наук, доцент, заведующий лабораторией центр морфологических исследований Института физиологии Национальной академии наук Беларуси, 220072, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Шевляков Виталий Васильевич – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: shev-vitaliy@mail.ru

Сычик Сергей Иванович – кандидат мед. наук, доцент, директор Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: rspch@rspch.by

Чернышова Елена Вадимовна – кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», 220012, г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: merald_25@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Violetta O. Zemtsova – Graduate Student, Researcher at the Industrial Toxicology Laboratory, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0009-0009-2048-6398> E-mail: veto4ka1710@rambler.ru

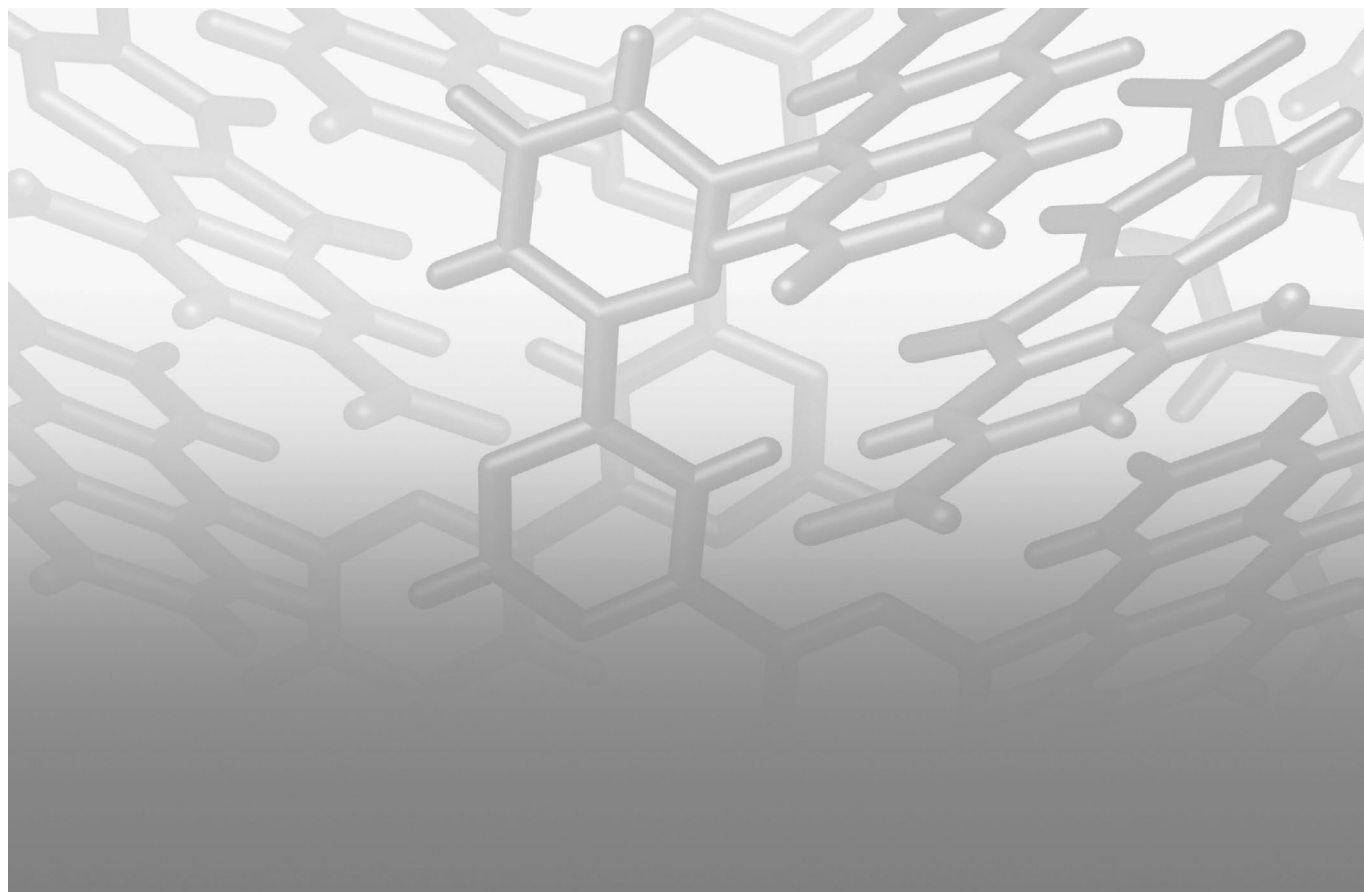
Ruslan V. Bogdanov – Candidate of Medical Sciences, Head of the Industrial Toxicology Laboratory, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4155> E-mail: 7_rus@tut.by

Svetlana N. Rjabceva – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Laboratory, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656> E-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Vitaliy V. Shevlyakov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher at the Industrial Toxicology Laboratory, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-8226-9350> E-mail: shev-vitaliy@mail.ru

Sergey I. Sychik – Candidate of Medical Sciences, Docent, Director of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799> E-mail: rspch@rspch.by

Elena V. Chernyshova – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Industrial Toxicology Laboratory, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, 220012, Republic of Belarus, <https://orcid.org/0009-0007-8840-063X> E-mail: merald_25@mail.ru



*К статье В.О. Земцовой и соавт.
To the article by Violetta O. Zemtsova et al.*

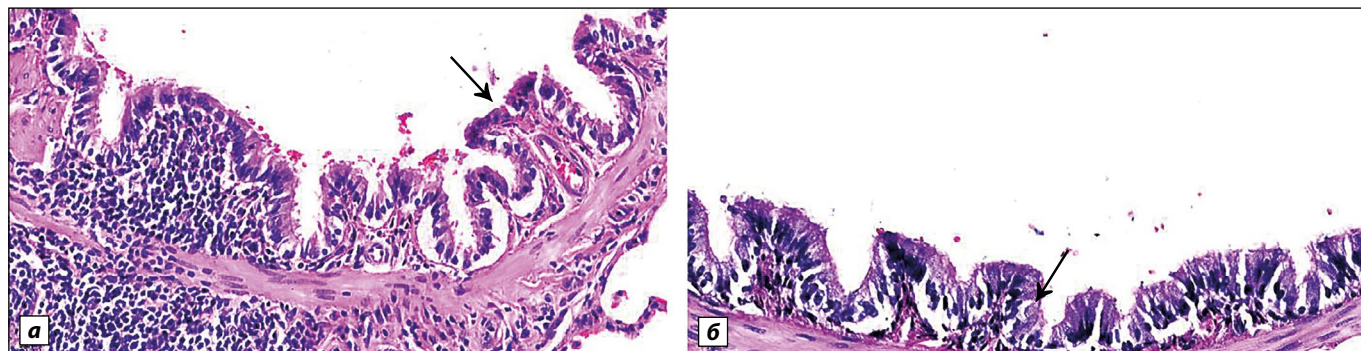


Рис. 1. Гистологическая характеристика трахеи крыс после ингаляционного воздействия клиндамицина гидрохлорида в концентрациях 13,5 мг/м³ (а) и 4,4 мг/м³ (б): а – гиперплазия базальных клеток эпителия трахеи (указано стрелкой); б – гиперплазия бокаловидных клеток эпителия бронха (указано стрелкой); окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 40,0.

Fig. 1. Histological characteristics of the rat trachea after inhalation exposure to clindamycin hydrochloride at concentration of 13.5 mg/m³ (a) and 4.4 mg/m³ (b): а – basal cells hyperplasia of the tracheal epithelium (arrow); б – goblet cells hyperplasia of the bronchial epithelium (arrow); hematoxylin and eosin stain, magnification ×40.0.

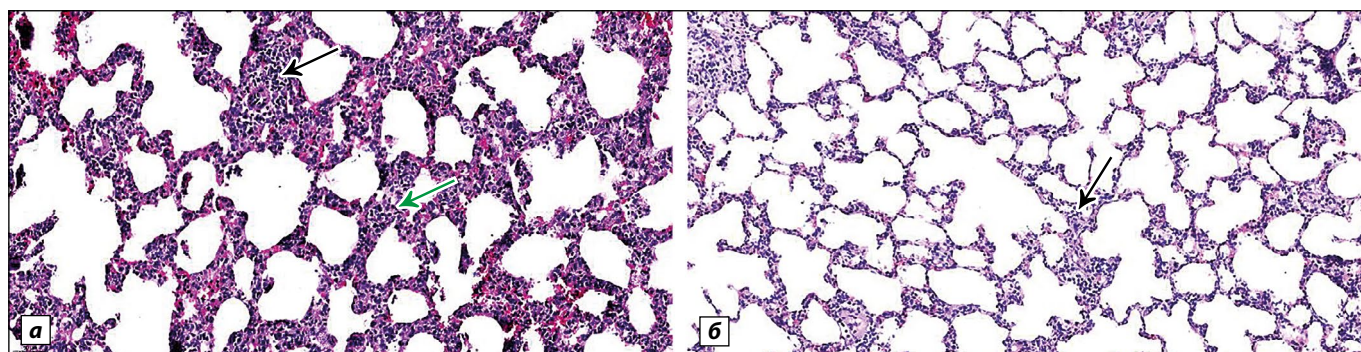


Рис. 2. Гистологическая характеристика лёгочной паренхимы крыс после ингаляционного воздействия клиндамицина гидрохлорида в концентрациях 13,5 мг/м³ (а), 4,4 мг/м³ (б): а – периваскулярная инфильтрация умеренной степени выраженности (чёрная стрелка), утолщение межалвеолярных перегородок (зелёная стрелка); б – слабо выраженное утолщение межалвеолярных перегородок (указано стрелкой); окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 20,0.

Fig. 2. Histological characteristics of the lung parenchyma of rats after inhalation exposure to clindamycin hydrochloride at concentration of 13.5 mg/m³ (a) and 4.4 mg/m³ (b): а – moderate perivascular infiltration (green arrow), interalveolar septal thickening (black arrow); б – mild thickening of the interalveolar septa (arrow); hematoxylin and eosin stain, magnification ×20.0.

*К статье В.О. Земцовой и соавт.
To the article by Violetta O. Zemtsova et al.*

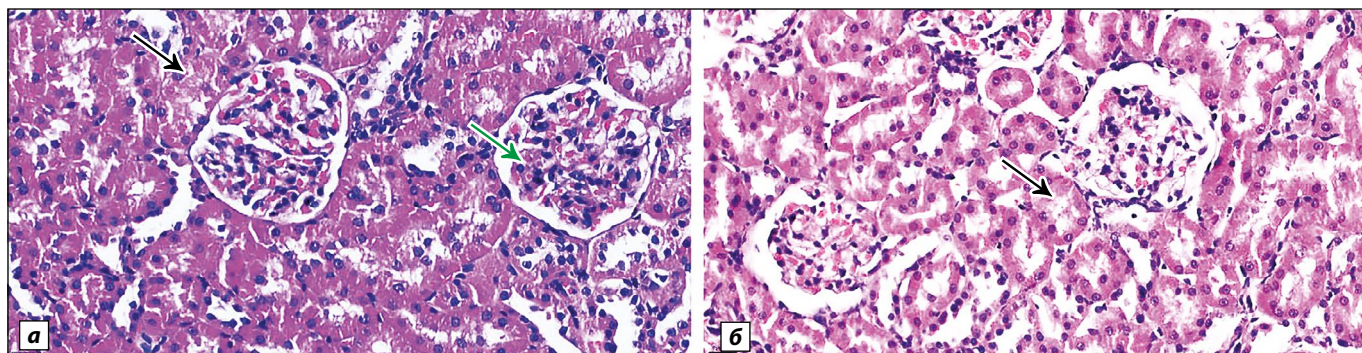


Рис. 3. Гистологическая характеристика почек крыс после ингаляционного воздействия клиндамицина гидрохлорида в концентрациях 13,5 мг/м³ (а) и 4,4 мг/м³ (б): а – утолщение базальной мембраны капилляров клубочек (чёрная стрелка), белковая дистрофия эпителия проксимальных канальцев (зелёная стрелка); б – очаговая зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев почек (указано стрелкой); окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 40,0.

Fig. 3. Histological characteristics of rat kidneys after inhalation exposure to clindamycin hydrochloride at concentration of 13.5 mg/m³ (a) and 4.4 mg/m³ (b): a – the basement membrane thickening of glomerular capillaries (black arrow), protein dystrophy of the proximal tubules epithelium (green arrow); б – focal granular dystrophy of the proximal tubules epithelium (arrow); hematoxylin and eosin stain, magnification ×40.0

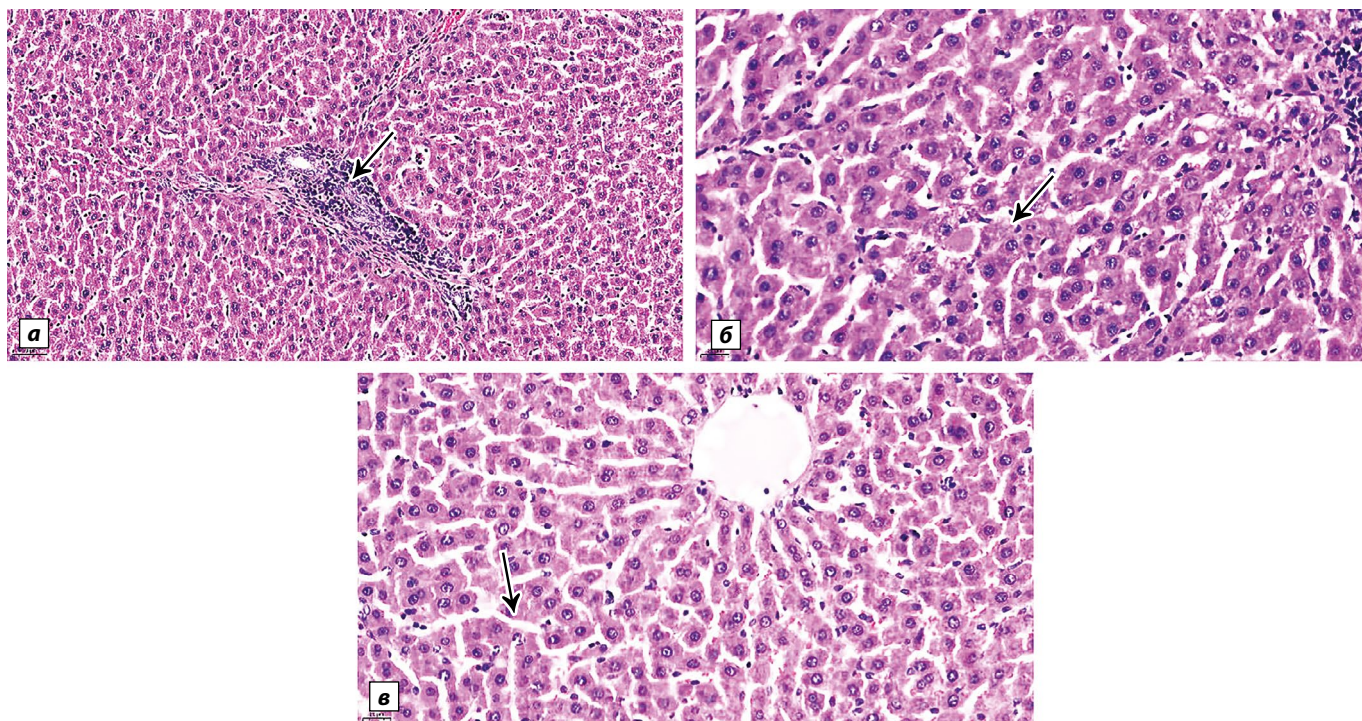


Рис. 4. Гистологическая характеристика печени крыс после ингаляционного воздействия фармакологической субстанции клиндамицина гидрохлорида в концентрациях 13,5 мг/м³ (а, б) и 4,4 мг/м³ (в): а – воспалительная инфильтрация перипортальных трактов печени (указано стрелкой, увеличение × 20,0), б – дистрофические изменения гепатоцитов (указано стрелкой, увеличение × 40,0); в – незначительное расширение синусоидов печени (указано стрелкой, увеличение × 40,0); окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Histological characteristics of the rat liver after inhalation exposure to the pharmacological substance clindamycin hydrochloride at concentration of 13.5 mg/m³ (a, б) and 4.4 mg/m³ (в): а – inflammatory infiltration of the hepatic periportal tracts (arrow, magnification ×20.0); б – dystrophic changes in hepatocytes (arrow, magnification ×40.0); в – slight expansion of the hepatic sinusoids (arrow, magnification ×40.0); hematoxylin and eosin stain