

РАЗРАБОТКА ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМАТИВА И МЕТОДА КОНТРОЛЯ СОДЕРЖАНИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ КОМБИНИРОВАННОГО МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА «ПРОФИБАКТ™-ФИТО»

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск,
УО «Минский университет управления», г. Минск

*С использованием собственных методических приемов изучены характер и выраженность дозозависимого биологического действия микробного препарата «Профибакт[™]-Фито» при ингаляционном воздействии на организм лабораторных животных, определены пороговая концентрация и лимитирующий показатель (аллергические эффекты) его вредного действия. Экспериментально обоснована предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны микробного препарата «Профибакт[™]-Фито», которая по сумме микробных клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus sp. BB58-3* и *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17* составляет 5000 клеток в м³ воздуха (III класс опасности с отметкой «аллерген»), и разработан метод контроля его содержания в воздухе.*

Ключевые слова: микроорганизмы-продуценты, микробный препарат «Профибакт[™]-Фито», гигиенический норматив и метод контроля в воздухе рабочей зоны.

**V. A. Filanyuk, V. V. Shevlaykov, N. V. Dudchik,
G. I. Erm, A. A. Ushkov**

DEVELOPMENT OF HYGIENIC STANDARD AND THE METHOD OF CONTROL OF A CONTENT IN THE AIR OF WORKING AREA OF THE COMBINED MICROBIAL PRODUCT «PROFIBAKT-FITO»

*With the use of proper instructional techniques the nature and severity of dose-dependent biological effect of microbial product «Profibakt-Fito» on the organism of laboratory animals studied when administered by inhalation, the threshold concentration and the limiting indicator (allergic effects) its harmful actions is determined. The maximum allowable concentration of microbial product «Profibakt-Fito» in air of a working zone is experimentally substantiated, which is 5000 cells per m³ of air (hazard class III with a grade of «allergen») on the sum of microbial cells and spores of strains *Bacillus sp. BB58-3* and *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17*, and the method of control of its content in the air is developed.*

Key words: microorganisms-producers, microbial product «Profibakt-Fito», hygienic standard and method of control in the air of working zone.

Комплексное токсиколого-гигиеническое исследование биологических свойств и регламентация микробных биопрепаратов, разработка ПДК и метода контроля их содержания в воздухе рабочей зоны, обеспечивающих,

с одной стороны, практическое производство и использование новых биопрепаратов, а с другой – действенность государственного санитарного надзора за объектами биотехнологического производства, безопасные условия труда и профилак-

тику профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости работников, является актуальным и необходимым.

Согласно положениям Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденных Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 (Глава II; раздел 15 «Требования к пестицидам и агрохимикатам»), и других действующих технических нормативных правовых актов, микроорганизмы-продуценты и микробные биопрепараты на их основе должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в полном объеме первичной токсикологической оценки, позволяющим разработать раздел требований безопасности «Технических условий на препарат» и провести процедуры государственной регистрации, а в последующем и гигиенической регламентации в объектах окружающей среды, что в совокупности в полной мере обеспечивает безопасность биопрепаратов при производстве и применении для здоровья работников и населения.

Государственным научным учреждением «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» разработан и предложен для использования в качестве высокоэффективного средства биологической защиты и стимуляции роста сельскохозяйственных растений новый комбинированный полифункциональный микробный препарат «Профибакт™-Фито» (далее – МППФ), на основе равнопропорциональной смеси жизнеспособных микробных клеток (далее – м. кл.) и спор подобранных штаммов ризосферных бактерий штаммов *Bacillus sp. BB58-3* (далее – *B. sp.*) и *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17* (далее – *Ps. aur.*).

Ранее на 1 этапе экспериментальных исследований установлено, что штаммы бактерий *B. sp.* и *Ps. aur.*, МППФ на их основе в стандартных дозах и концентрациях при разных путях поступления в организм лабораторных животных не проявляли существенных патогенных, токсигенных и токсических свойств, отнесены к IV классу опасности. МППФ не обладает кожно-раздражающим и ирритативным действием, в стандартной дозе вызывал при недельном интраназальном введении развитие в организме животных выраженной гиперчувствительности замедленного типа (2 класс аллергенной активности). На основании результатов первичной токсикологической оценки МППФ был допущен для опытно-промышленного производства и последующих испытаний [1].

На последующем этапе было необходимым в экспериментах выявить дозозависимые ведущие механизмы и критерии вредного действия МППФ в модельных ингаляционных опытах и обосновать его гигиенический норматив – предельно допустимую концентрацию в воздухе рабочей зоны.

Следовательно, целью настоящих исследований являлось научное обоснование гигиенического норматива и метода контроля содержания в воздухе рабочей зоны нового комбинированного микробного препарата «Профибакт™-Фито».

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнялись с учетом действующих [2–4] и оригинальных методических подходов [5] на рандомизированных по полу и массе белых крысах при ингаляционном воздействии МППФ на организм животных в последовательно снижающихся 4-х концентрациях на модели субхронического интраназального введения препарата в течение 1 месяца.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов экспериментальных токсиколого-гигиенических и иммуноаллергологических исследований биологического действия МППФ в максимально высокой

концентрации на уровне $1,7 \times 10^{10}$ м. кл./м³ позволил установить следующее (таблица 1).

После завершения месячного ингаляционного эксперимента у белых крыс обеих групп определяли по внутрикожному тесту опухания лапы (далее – ВТОЛ) возможное развитие ГЗТ (клеточно-опосредованный тип) и ГНТ (активная кожная анафилаксия – АКА). На ингаляционное воздействие МППФ у животных выявлено весьма значимое развитие активной кожной анафилаксии, т. к. абсолютные (на 246,1%, $P < 0,001$) и относительные уровни ВТОЛ (на 406,1%, $P < 0,001$) у крыс 1-й опытной группы были существенно выше, чем в контрольной.

Однако реактивные антитела в сыворотке крови по реакции специфической дегрануляции тучных клеток (РДТК) выявлялись в низком титре у отдельных животных 1-й опытной группы со средним уровнем, даже значимо ниже, чем в контроле, что, возможно, обусловлено усиленным их потреблением в реакции «антиген-антитело».

О развитии сильной ГЗТ у животных после месячного ингаляционного воздействия МППФ свидетельствуют повышенные уровни абсолютного и относительного показателей ВТОЛ, которые возрастали в опыте через 24 часа после внутрикожной провокационной пробы в 3,7 и в 4,6 раз соответственно по сравнению с контролем. Причем по критерию $t(4,15)$ установлена существенная разница ($P < 0,001$), что подтверждено и «жестким» статистическим критерием «Х» (4,42, $P < 0,05$).

В тоже время количество образующегося формазана в РСНСТ при стимуляции препаратом лейкоцитов животных мало отличалось по сравнению с контролем и по отношению к контрольным пробам, и по индексу стимуляции НСТ-теста, что свидетельствует о слабой специфической активации кислородного метаболизма в гранулоцитах крови на действие МППФ.

Аналогично, не выявлено существенной бласттрансформации Т-лимфоцитов крови животных 1-й опытной группы по сравнению с контрольными при 72 часовой инкубации Т-лимфоцитов с препаратом по интегральному показателю индекса стимуляции реакции специфического МТТ-теста (1,02 в контроле и 1,06 в опыте, $t = 1,2$). У белых крыс 1-й опытной группы в сыворотке крови уровень циркулирующих иммунных комплексов (далее – ЦИК) имел статистическую тенденцию возрастания по отношению к контролю, что отражает формирование слабой аллергической реакции иммунокомплексного типа.

Не отмечалось у животных 1-й опытной группы существенного различия уровней реакции специфического лейколизиса и комплементарной активности сыворотки крови по сравнению с контролем ($P > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии значимой активации механизмов комплементарного цитотоксического типа аллергической реакции.

Определение антигенной способности МППФ осуществляли по оценке влияния на функциональную фагоцитарную активность гранулоцитов крови по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту) и фагоцитарной реакции нейтрофилов крови в отношении тест-культуры стафилококка.

Установлено (см. таблицу 1), что ингаляционное воздействие препарата не вызывало у животных существенного изменения спонтанного уровня генерации фагоцитами супероксидных радикалов по сравнению с контролем ($P > 0,05$). При стимуляции гранулоцитов крови животных 1-й опытной группы известным активатором НСТ-теста опсонизированным зимозаном так же не определялись значимые сдвиги в клетках уровня кислородного метаболизма. При этом и величина фагоцитарного резерва фагоцитов у животных 1-й опытной группы находилась в пределах колебаний конт-

Оригинальные научные публикации

Таблица 1. Иммуноаллергологические показатели белых крыс после месячного ингаляционного воздействия МПФ в максимально возможной концентрации

Показатели	Ед. изм.	Группы сравнения (M ± m)	
		контрольная группа, n = 10	1-я опытная группа, n = 10
ВТОЛ:			
Активная кожная анафилаксия (через 1 час)	10 ⁻² мм Балл	9,55 + 1,30 0,45 + 0,16	23,5 + 2,00*** 1,83 + 0,20***
ГЗТ (через 24 часа)	10 ⁻² мм Н Балл	3,82 + 1,52 2/11 0,18 + 0,10	14,2 + 1,97*** 8/12 0,83 + 0,21**
РСЛЛ	%	14,7 + 1,70	18,9 + 1,90
РСНСТ:			
– % возраст. к контролю	%	126,2 + 6,25	126,0 + 3,95
– индекс стимуляции	усл. ед.	1,02 + 0,02	1,06 + 0,03
РДТК, индекс	усл. ед.	0,43 + 0,14	0,20 + 0,08*
Активность комплемента сыворотки крови	усл. ед.	87,4 + 4,13	88,1 + 2,18
ЦИК сыворотки крови	усл. ед.	70,8 + 1,83	76,5 + 2,81 ⁰
Спонтанный НСТ-тест: возр. к контр.	%	127,0 + 4,02	118,9 + 3,14
Зн-стимулир. НСТ-тест: возр. к контр.	%	240,6 + 18,7	248,4 + 32,7
индекс стимул.	ед.	1,89 + 0,12	2,07 + 0,24
Величина фагоцит. резерва НСТ-теста	%	113,6 + 16,8	129,5 + 31,2
МТТ-тест Т-лимфоцитов:			
– спонтанная пролиферация	ср. экст.	121,0 + 3,57	118,9 + 3,47
– ФГА стимулиров. пролиферация	ср. экст. ИС	112,0 + 2,27 0,93 + 0,02	124,6 + 4,32* 1,04 + 0,04*
– Кона стимулир. пролиферация	ср. экст. ИС	112,8 + 1,27 0,94 + 0,03	115,6 + 5,78 0,93 + 0,03
– антигенстимулир. пролиферация	ср. экст. ИС	114,7 + 3,44 0,95 + 0,04	114,3 + 7,67 0,96 + 0,05
Фагоцит. реакция нейтрофилов крови:			
– активность фагоцитоза	%	88,6 + 0,79	89,4 + 0,67
– индекс фагоцитоза	усл. ед.	5,79 + 0,12	6,02 + 0,05
– коэффициент переваривания	%	21,6 + 1,70	23,6 + 2,04
– индекс переваривания	усл. ед.	1,27 + 0,11	1,42 + 0,13
Лизоцим сыворотки крови	%	66,2 + 0,78	65,8 + 0,46
БАСК	%	91,6 + 1,48	88,4 + 2,05
Т-лимфоциты	% 10 ⁹ /л	18,9 + 1,70 1,62 + 0,26	18,1 + 1,49 1,19 + 0,16*
Гематологические показатели			
Эритроциты	10 ¹² /л	7,59 + 0,13	7,72 + 0,21
Средний объем эритроцитов	усл. ед.	72,2 + 0,95	74,7 + 0,69*
Гемоглобин	г/л	131,0 + 1,90	136,0 + 2,90
Средн. содерж. Нв в эритроц.	мкг/кл	239,0 + 1,63	236,0 + 1,97
Среднеклеточный Нв	усл. ед.	17,2 + 0,19	17,6 + 0,28
Гематокрит	усл. ед.	54,8 + 0,73	57,6 + 1,34 ⁰
Тромбоциты	10 ⁹ /л	424,0 + 29,6	398,0 + 19,3
Средний объем тромбоцитов	усл. ед.	8,40 + 0,09	8,59 + 0,05 ⁰
Лейкоциты	10 ⁹ /л	17,4 + 2,40	13,8 + 1,35
Лейкоцитарная формула:			
– с/я нейтрофилы	%	26,2 + 1,72	29,4 + 2,80
–//–	10 ⁹ /л	4,33 + 0,60	3,90 + 0,40
– п/я нейтрофилы	%	4,20 + 1,00	4,80 + 1,00
–//–	10 ⁹ /л	0,75 + 0,05	0,69 + 0,10
– лимфоциты	%	55,5 + 2,25	48,6 + 1,92*
–//–	10 ⁹ /л	9,64 + 1,37	6,76 + 0,73 ⁰
– эозинофилы	%	4,70 + 0,80	5,20 + 0,40
–//–	10 ⁹ /л	0,80 + 0,14	0,72 + 0,09
– моноциты	%	9,40 + 2,00	12,0 + 1,23
–//–	10 ⁹ /л	1,79 + 0,48	1,72 + 0,30

Примечания: ⁰ – достоверных различий с контролем нет, имеется тенденция при P < 0,1 по критерию t Стьюдента; * – достоверные различия с контролем при P < 0,05 по критерию t Стьюдента; ** – достоверные различия с контролем при P < 0,01 по критерию t Стьюдента; *** – достоверные различия с контролем при P < 0,001 по критерию t Стьюдента; (+) – достоверные различия с контролем при P < 0,01 по критерию «Х»; Н: числитель – количество животных с положительными (сверхнормативными) результатами ВТОЛ, знаменатель – всего в группе.

рольных значений, что, как и в случае с индексом стимуляции гранулоцитов, свидетельствует об отсутствии существенного нарушения уровней неспецифической спонтанной и стимулированной функции фагоцитов по продукции активных форм кислорода в ответ на длительное и выраженное антигенное воздействие МППФ.

Не установлено у животных 1-й опытной группы значимых изменений по отношению к контролю показателей поглощающей (фагоцитарная активность и индекс фагоцитоза) и завершающей переваривающей (коэффициента и индекса переваривания) стадий фагоцитарной реакции нейтрофилов. Следовательно, МППФ в высокой концентрации не проявляет существенной антигенной способности.

Активность комплемента в сыворотке крови белых крыс 1-й опытной группы существенно не отличалась от контроля, также, как содержание лизоцима в сыворотке крови и интегральный показатель антимикробной резистентности крови БАСК не претерпевали изменений по отношению к контролю ($P > 0,05$).

Выявлено значимое снижение абсолютного содержания в крови Т-лимфоцитов у животных 1-й опытной группы на 26,5% по отношению к контролю ($P < 0,05$). При этом длительное ингаляционное воздействие препарата отразилось и на значимом повышении неспецифической функциональной способности Т-лимфоцитов по повышению активности их митохондриальных ферментов при 72 часовой культивации с митогеном ФГА, поскольку абсолютный средний показатель оптической плотности и интегральный показатель индекса стимуляции у опытных животных были достоверно выше, чем в контроле. Следует отметить, что функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров по их пролиферации мало изменилась у животных 1-й опытной группы по сравнению с контролем, поскольку величины абсолютного количества образовавшегося формазана в клетках и индекса стимуляции Т-лимфоцитов при их культивировании с митогеном КонА не имели существенных различий в сравниваемых группах.

Это свидетельствует о существенной иммуномодулирующей способности МППФ в отношении компенсаторной активизации функций эффекторных Т-лимфоцитов.

Качественно-количественные показатели красного кровотока у животных после ингаляционного воздействия МППФ характеризовались только значимым возрастанием среднего объема эритроцитов, а также тенденцией к снижению гематокрита и среднего объема тромбоцитов при относительном снижении их количества.

Со стороны лейкоцитарной формулы у животных 1-й опытной группы выявлено только значимое снижение удельного веса и соответствующая тенденция к уменьшению абсолютного количества лимфоцитов, вероятно, вследствие их участия в реализации гипериммунного ответа на гетероантигены микроорганизмов, входящих в состав препарата. Следовательно, длительное ингаляционное воздействие МППФ в большой концентрации на организм животных сопровождалось слабо выраженными гематоксическими проявлениями со стороны «красной» и «белой» крови в основном компенсаторного характера.

Нами изучены особенности биологического действия МППФ при ингаляционном поступлении в организм белых крыс в снижающихся концентрациях на уровне $4,04 \times 10^7$ м. кл./м³ (2-я опытная группа) и $3,59 \times 10^5$ м. кл./м³ (3-я опытная группа) (таблица 2). Интегральные показатели (суммационно-пороговый показатель (далее – СПП), частота сердечных сокращений (далее – ЧСС), прирост массы тела) у животных обеих опытных групп после месячной ингаляционной затравки препарата находились в пределах колебаний средних величин в контроле. Со стороны относительных коэффициентов массы внутренних органов только у животных 2-й опытной группы

установлено достоверное снижение относительного коэффициента массы (далее – ОКМ) печени и возрастание ОКМ селезенки.

О функциональном состоянии гепато-билиарной системы судили по активности фермента сукцинатдегидрогеназа. У животных 2-й опытной группы на субхроническое воздействие препарата установлено существенное возрастание в сыворотке крови активности фермента СДГ (на 113,7%, ($P < 0,01$) по сравнению с контролем, что с учетом снижения ОКМ печени свидетельствует о выраженном возрастании энергетических процессов в гепатоцитах как отражение компенсаторной стабилизации их мембранных митохондриальных структур. Одновременно регистрировалась тенденция к увеличению активности в сыворотке крови фермента ЛДГ ($P < 0,1$), что отражает усиление углеводного обмена в клеточных элементах организма. Уровень активности фермента ЛДГ в сыворотке крови животных 3-й опытной группы не отличался от контрольных величин, но активность фермента СДГ также была достоверно повышена по отношению к контролю ($P < 0,05$), но менее выражено, чем у животных 2-й опытной группы.

Значительное поступление в организм белых крыс 2-й опытной группы гетероантигенов микробного препарата сопровождалось некоторым нарушением со стороны системы перекисного окисления липидов, на что указывает достоверное возрастание в гемолизате крови активности фермента ГФДГ (на 108,9%, $P < 0,01$) и повышение показателя антиоксидантной защиты – активности фермента супероксиддисмутазы. У животных 3-й опытной группы величины биохимических показателей, характеризующих системы ПОЛ и АОЗ организма, не имели существенных отличий от контрольных. В то же время уровни показателей перекисного окисления белков (флуоресценция битирозина и триптофанилов белков) у животных контрольной, 2-й и 3-й опытных групп мало различались.

Ингаляционное воздействие МППФ в фактической расчетной концентрации на уровне $4,04 \times 10^7$ м. кл./м³ вызывало индукцию у всех животных 2-й опытной группы выраженной аллергической реакции анафилактического типа, выявленной по высоким уровням абсолютного (в 1,52 раза, $P < 0,05$) и относительного в баллах (в 1,75 раз выше контроля, $P < 0,05$) показателей активной кожной анафилаксии (таблица 2).

У животных 3-й опытной группы также установлены высокие уровни по отношению к контролю абсолютного и относительного показателей анафилактической реакции ($P < 0,05$), но выраженность АКА была несколько ниже, чем в 1-й и 2-й опытных группах. Вместе с тем, уровни специфической дегрануляции тучных клеток в РДТК у животных 2-й и 3-й опытных групп, аналогично как и у животных 1-й опытной группы, были даже несколько ниже, чем в контроле, возможно, вследствие их истощения при реализации гипериммунного ответа немедленного типа.

Индукция ГЗТ выявлена у всех животных 2-й опытной группы, причем как абсолютный, так и относительный показатели ВТОЛ значительно превышали таковые в контрольной группе животных при уровне достоверных различий ($P < 0,05-0,001$). У белых крыс 3-й опытной группы также установлены выраженные положительные провокационные кожные реакции через 24 часа после тестирования, отражающие формирование у них гипериммунного ответа по замедленному типу гиперчувствительности, однако частота выявления ГЗТ и уровни абсолютного и относительного показателей ВТОЛ были несколько ниже, чем у особой 2-й опытной группы, хотя и не имели существенных статистических различий.

Не установлено существенной по отношению к контрольной группе специфической активации в гранулоцитах крови

Оригинальные научные публикации

Таблица 2. Интегральные и морфофункциональные показатели у белых крыс после месячного ингаляционного воздействия МППФ в снижающихся концентрациях

Показатели, ед. измерен.	Группы сравнения (M ± m)			
	контрольная группа, n = 10	2-я опытная группа, n = 10	3-я опытная группа, n = 10	
Интегральные показатели				
СПП, В	12,5 ± 0,77	11,6 ± 0,82	13,1 ± 0,65	
ЧСС, в 1 мин.	299,1 ± 12,6	284,3 ± 8,00	315,1 ± 10,4	
Прирост массы тела, % к исходному ОКМ:	114,0 ± 2,26	119,1 ± 4,17	111,5 ± 2,98	
– легкие, усл. ед.	0,79 ± 0,06	0,83 ± 0,04	0,80 ± 0,04	
– сердце, усл. ед.	0,40 ± 0,05	0,35 ± 0,01	0,37 ± 0,01	
– печень, усл. ед.	3,59 ± 0,09	3,34 ± 0,07*	3,61 ± 0,07	
– почки, усл. ед.	0,68 ± 0,02	0,67 ± 0,02	0,69 ± 0,02	
– селезенка, усл. ед.	0,56 ± 0,03	0,69 ± 0,05*	0,50 ± 0,03	
– надпочечники, усл. ед.	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,001	0,03 ± 0,001	
Сыворотка крови				
Флуоресценция битирозина, усл. ед.	0,28 ± 0,015	0,27 ± 0,01	0,28 ± 0,01	
Флуоресценция триптофанилов белков, усл. ед.	11,4 ± 0,21	11,2 ± 0,32	11,1 ± 0,34	
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), мкМ НАДН/г белка	21,6 ± 1,24	24,3 ± 0,83 ^o	21,8 ± 1,00	
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) в гогенате печени, Мкг формазана на г белка	15,3 ± 0,44	17,4 ± 0,32**	16,7 ± 0,36*	
Гемолизат крови				
Супероксиддисмутаза (СОД), мкг/мл	42,9 ± 1,57	47,3 ± 1,47 ^o	45,1 ± 2,35	
Глюкозо-6- фосфат-дегидрогеназа (ГФДГ), мкМНАДФН/мин г Нb	63,9 ± 1,42	69,6 ± 1,34**	67,1 ± 1,67	
Глутатионпероксидаза (ГП), мкМ/ г Нb Мин	235,7 ± 12,3	206,5 ± 12,4	238,2 ± 11,8	
Глутатионредуктаза (ГР), мкМНАДФН/мин г Нb	9,61 ± 0,71	11,2 ± 1,70	9,22 ± 0,69	
Глутатион восстановленный, мкМ SH/мг Нb	16,9 ± 0,82	15,0 ± 0,64	16,2 ± 0,75	
SH-группы, мкМ/мг Нb	119,7 ± 5,81	113,1 ± 4,57	115,1 ± 5,33	
Иммуно-аллергологические показатели				
ВТОЛ – АКА:	10 ⁻² мм Н Балл	14,7 ± 1,90 9/12 1,00 ± 0,21	22,4 ± 2,04* 12/12 1,75 ± 0,22*	20,9 ± 1,89* 11/12 1,58 ± 0,19 ^o
– ГЗТ:	10 ⁻² мм Н Балл	10,8 ± 1,66 6/12 0,50 ± 0,16	20,1 ± 1,93** 12/12 1,58 ± 0,19***	17,0 ± 1,96* 9/12 1,17 ± 0,24*
РДТК, усл. ед.		0,24 ± 0,11	0,22 ± 0,06	0,19 ± 0,06
Реакция специфического лейколизиса (РСЛЛ), %		11,7 ± 2,50 16,8 ± 3,19	23,6 ± 2,97**	23,1 ± 2,96
ЦИК, усл. ед.		59,0 ± 4,41	84,0 ± 4,24***	85,9 ± 3,73***
РСНСТ:				
– возрастание к контролю, %		21,4 ± 2,82	25,8 ± 4,45	21,1 ± 4,37
– индекс стимуляции, усл. ед.		0,97 ± 0,05	1,09 ± 0,04	1,09 ± 0,06
РСМТТ: индекс стимуляции, усл. ед.		0,62 ± 0,09	1,42 ± 0,33*	0,76 ± 0,05
Комплементарная активность сыворотки крови, усл. ед.		88,4 ± 24,6	30,8 ± 4,70*	86,3 ± 15,1
Лизоцим в сыворотке крови, %		52,9 ± 1,50	49,0 ± 1,04*	50,5 ± 1,80
БАСК, %		89,8 ± 2,52	73,0 ± 4,79**	84,1 ± 3,65
Иммуноглобулины в сыв. крови, мг/мл:				
– Ig G		5,21 ± 0,41	4,54 ± 0,58	4,61 ± 0,15
– Ig A		0,10 ± 0,09	0,08 ± 0,002	0,10 ± 0,003
– Ig M		0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001
НСТ-тест гранулоцитов:				
Спонтанный:				
– возр. к контр. пр., %		38,8 ± 4,54	22,0 ± 2,76**	18,3 ± 3,47**
Зн-стимулиров.:				
– возр. к контр. пр., %		108,7 ± 10,1	74,6 ± 4,83**	99,9 ± 7,28
– индекс стимул., усл. ед.		1,47 ± 0,06	1,51 ± 0,07	1,70 ± 0,06*
Величина фагоцитарного резерва, %		61,9 ± 6,21	52,6 ± 5,00	81,5 ± 6,41*
МТТ-тест лимфоцитов:				
– ФГА-стимулир.индекс стимуляции, усл. ед.		0,99 ± 0,09	1,30 ± 0,23	1,22 ± 0,16
– Кон А-стимулир.индекс стимуляции, усл. ед.		0,81 ± 0,14	1,28 ± 0,21 ^o	0,58 ± 0,05

Показатели, ед. измерен.	Группы сравнения (M ± m)		
	контрольная группа, n = 10	2-я опытная группа, n = 10	3-я опытная группа, n = 10
Гемограмма:			
Эритроциты (Эр), 10 ¹² /л	6,61 ± 0,32	6,94 ± 0,15	6,63 ± 0,17
Средн. объем Эр, усл. ед.	53,9 ± 0,49	51,8 ± 0,84*	52,3 ± 0,40*
Коэфф. вариации Эр, усл. ед.	0,12 ± 0,002	0,12 ± 0,002	0,16 ± 0,003
Станд. отклонение Эр, усл. ед.	27,7 ± 0,56	26,7 ± 0,46	27,2 ± 0,79
Гемоглобин (Hb), г/л	129,9 ± 5,53	132,1 ± 3,19	128,4 ± 3,00
Средн. содерж. Hb в Эр, г/л	365,3 ± 2,90	370,2 ± 2,24	370,3 ± 2,12
Среднеклеточный Hb, мкг/кл	19,7 ± 0,16	19,0 ± 0,27	19,5 ± 0,22
Гематокрит, усл. ед.	36,0 ± 1,60	36,0 ± 0,90	35,0 ± 0,90
Тромбоциты (Тр), 10 ⁹ /л	665,0 ± 37,7	710,1 ± 72,9	728,7 ± 33,2
Средн. объем Тр, усл. ед.	5,93 ± 0,10	6,09 ± 0,07	5,96 ± 0,112
Коэфф. вариации Тр, усл. ед.	15,2 ± 0,06	15,2 ± 0,06	15,2 ± 0,07
Тромбоцитарная масса, усл. ед.	3,95 ± 0,25	4,30 ± 0,42	4,33 ± 0,16
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,3 ± 1,83	14,1 ± 1,07	14,6 ± 1,38
Лейкограмма:			
– нейтрофилы, %	19,0 ± 1,80	19,0 ± 2,00	23,0 ± 1,80
–/–, 10 ⁹ /л	3,06 ± 0,57	2,71 ± 0,36	3,29 ± 0,42
– эозинофилы, %	7,00 ± 0,70	6,00 ± 0,40	6,00 ± 0,50
–/–, 10 ⁹ /л	0,88 ± 0,11	0,85 ± 0,08	0,79 ± 0,06
– лимфоциты, %	63,0 ± 2,60	67,0 ± 2,80	66,0 ± 2,00
–/–, 10 ⁹ /л	9,67 ± 1,11	9,40 ± 0,78	9,63 ± 0,90
– моноциты, %	10,0 ± 1,30	7,00 ± 1,10	5,00 ± 0,70**
–/–, 10 ⁹ /л	1,34 ± 0,30	0,93 ± 0,17	0,80 ± 0,22
– базофилы, %	1,00 ± 0,20	1,00 ± 0,30	1,00 ± 0,10
–/–, 10 ⁹ /л	0,18 ± 0,04	0,12 ± 0,04	0,15 ± 0,02
Т-лимфоциты, %	21,3 ± 3,02	13,9 ± 1,97°	16,6 ± 1,87
–/–, 10 ⁹ /л	2,11 ± 0,37	1,27 ± 0,21°	1,58 ± 0,25

Примечание: обозначения см. таблицу 1.

животных 2-й и 3-й опытных групп кислородного метаболизма при их инкубации с препаратом, поскольку индексы стимуляции незначительно превышали контрольные величины. Аналогичную картину наблюдали и при ингаляционном воздействии МППФ в максимально возможной концентрации.

В то же время индекс антигенспецифической стимуляции Т-лимфоцитов микробным препаратом в специфической реакции МТТ-теста у животных 2-й опытной группы в 2,3 раза превышал таковой в контроле ($P < 0,05$), что отражает сенсбилизацию лимфоцитов препаратом и их активную пролиферацию, свидетельствует о процессах клеточноопосредованной аллергической реакции в организме животных. У животных 3-й опытной группы не установлено значимых различий в величине индекса РСМТТ по сравнению с контролем.

У белых крыс 2-й опытной группы средняя величина РСЛЛ в 2 раза превышала таковую у контрольных животных ($P < 0,01$), что, на фоне установленного значительного снижения комплементарной активности сыворотки крови (на 65,2% по отношению к контролю, $P < 0,05$), вероятно, вследствие его усиленного потребления, отражает развитие в их организме выраженного процесса комплементзависимого цитотоксического типа аллергических реакций. Тогда как уровни РСЛЛ и комплементарной активности у животных 3-й опытной группы не имели существенных различий с контролем.

Следует отметить и существенное, почти полуторкратное возрастание по сравнению с контролем ($P < 0,001$) содержания в сыворотке крови ЦИК в обеих (2-й и 3-й) опытных группах, что косвенно свидетельствует о формировании в их организме процессов иммунокомплексного типа аллергических реакций.

По сравнению с воздействием МППФ в максимально возможной концентрации на ингаляционное поступление в организм препарата в значительно более низких концентрациях у животных 2-й и 3-й опытных групп отмечается

значимое угнетение спонтанного уровня генерации гранулоцитами крови активных форм кислорода (соответственно на 43,3 и 52,8% по отношению к контролю, $P < 0,01$). При этом у животных 2-й опытной группы установлено и существенное угнетение зимозанстимулированного уровня кислородного метаболизма в гранулоцитах крови по абсолютному количеству образовавшегося формазана в клетках, но индекс стимуляции и величина фагоцитарного резерва мало отличались от контроля.

Тогда как у животных 3-й опытной группы на фоне более глубокого исходного угнетения спонтанного уровня, но незначительного снижения зимозанстимулированного, существенно по отношению к контролю возрастал индекс неспецифической стимуляции кислородного метаболизма в гранулоцитах крови и в целом величина их фагоцитарного резерва ($P < 0,05$).

На стимуляцию Т-лимфоцитов крови животных 2-й и 3-й опытных групп митогеном ФГА (в дозе 15 мкг/мл полной питательной среды) выявлено незначительное повышение индекса стимуляции пролиферации, что свидетельствует о некоторой компенсаторной активации их функциональной активности, особенно у животных 2-й опытной группы, поскольку у них установлена статистическая тенденция к снижению в крови удельной доли и абсолютного количества популяции Т-лимфоцитов (соответственно на 34,7 и 39,8% по отношению к контрольным величинам, $P < 0,1$).

В то же время установлена достоверная тенденция к повышению функциональной активности Т-лимфоцитов супрессоров у животных 2-й опытной группы, так как индекс их стимуляции митогеном конканавалином А (ConA) на 158% превышал таковой в контроле ($P < 0,1$), что отражает регуляторную активацию супрессорного иммунного ответа.

Существенных сдвигов со стороны содержания в сыворотке крови белых крыс 2-й и 3-й опытных групп иммуноглобулинов А, М, G не установлено, однако отмечалось до-

□ Оригинальные научные публикации

стойверное снижение содержания лизоцима в сыворотке крови животных 2-й опытной группы, что отразилось и на глубоком угнетении величины интегрального показателя антимикробной резистентности крови БАСК ($P < 0,01$), что свидетельствует об угнетающем иммуномодулирующем действии препарата в данной испытанной концентрации.

У белых крыс обеих опытных групп не установлены значимые сдвиги показателей «красной» крови, за исключением существенного снижения объема эритроцитов, что, однако, не отразилось на качественно-количественной характеристике эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Со стороны клеточных элементов периферической крови обращает на себя внимание только снижение относительного количества моноцитов у животных 3 оп. гр. при отсутствии значимых отличий с контролем их абсолютного количества.

На испытанные высокие концентрации МППФ (1-я и 2-я опытные группы) не установлено диссемилирующего (отсутствие обсемененности крови и внутренних органов животных бактериями *V. sp.* и *Ps. aur.*) и дисбиотического (состояние микробиоценоза кишечника животных опытной группы существенно не изменилось по отношению к фоновым значениям и показателям контрольной группы) действий.

Таким образом, МППФ в фактических концентрациях на уровне $4,04 \times 10^7$ и $3,59 \times 10^5$ м. кл./м³ проявлял эффективное общетоксическое, аллергическое и иммуноотоксическое действие, с преобладающим аллергическим эффектом немедленного анафилактического и замедленного клеточно-опосредованного типов.

Выраженность изученных морфо-функциональных показателей у опытных животных имела закономерную дозозависимость, а испытанные концентрации микробного препарата являлись эффективно действующими. Причем типичным и ведущим проявлением вредного действия МППФ в испытанных высоких концентрациях являлся аллергический эффект.

Это определило необходимость последующего изучения биологического действия МППФ в концентрации еще на порядок ниже испытанных – на уровне 1×10^4 м. кл./м³, с определением морфофункциональных показателей организма, характерно отражающих вредное действие МППФ в более высоких концентрациях.

На фактическую концентрацию МППФ на уровне $5,4 \times 10^4$ м. кл./м³ у белых крыс (4-я опытная группа) большинство изученных токсикологических, иммуноаллергологических и гематологических показателей мало отличались по средним величинам от таковых у контрольных животных (таблица 3). Однако у более половины животных этой опытной группы регистрировались положительные реакции активной кожной анафилаксии со средним уровнем относительной величины АКА, превышающим контрольный в 3 раза со статистической тенденцией к достоверности различий ($P < 0,1$). Подтверждением развития аллергического процесса в организме животных 4-й опытной группы являлось установление у них достоверно более высоких уровней специфической продукции супероксидных радикалов гранулоцитами крови после их инкубации с МППФ по относительному показателю и индексу стимуляции по отношению к контрольным величинам ($P < 0,05$). В 4-й опытной группе по сравнению с контролем отмечена тенденция ($P < 0,1$) к снижению в гранулоцитах крови резервного потенциала кислородзависимой бактерицидной функции (по величине фагоцитарного резерва).

У белых крыс 4-й опытной группы также регистрировалась тенденция ($P < 0,1$) к повышению активности фермента сукцинатдегидрогеназы в гомогенате печени, достоверное возрастание в крови относительного количества лимфоцитов при тенденции к снижению удельного веса нейтрофилов, но абсолютное содержание в крови клеточных элемен-

тов, в том числе лимфоцитов и нейтрофилов, не отличалось от таковых у контрольных животных.

Следовательно, у белых крыс 4-й опытной группы изученные морфофункциональные показатели организма не имели статистически значимых отличий от таковых в контрольной группе, за исключением некоторых показателей, отражающих формирование в организме опытных животных слабо выраженных аллергических процессов преимущественно по механизму немедленного IgE-опосредованного типа (достоверное возрастание специфической активности гранулоцитов в генерации активных форм кислорода и тенденция к увеличению относительной величины активной кожной анафилактической реакции на фоне только статистической тенденции к снижению резервного кислородзависимого потенциала фагоцитарной функции гранулоцитов крови при одновременном снижении в крови относительного количества нейтрофилов и значимом возрастании лимфоцитов), а также слабого увеличения ($P < 0,1$) активности фермента СДГ в печени.

Таким образом, ведущим критерием вредного влияния на организм МППФ является аллергическое действие, а концентрацию препарата на уровне $5,4 \times 10^4$ м. кл./м³ следует признать пороговой по лимитирующему показателю аллергического эффекта.

Величина ПДК вредных промышленных веществ, в том числе микробных препаратов, устанавливается, исходя из лимитирующего порога хронического ингаляционного действия и с учетом специфических эффектов. При этом общепринятый коэффициент запаса к величине пороговой концентрации хронического действия для ПДК микробных препаратов в воздухе рабочей зоны с учетом проявления аллергенного и иммуноотоксического действия принимается равным 10 [2, 5]. Поскольку установлено, что концентрация МППФ на уровне $5,4 \times 10^4$ м. кл./м³ является пороговой вредного действия на организм лабораторных животных по лимитирующему показателю специфического аллергического эффекта, то применяя величину коэффициента запаса 10 к пороговой концентрации препарата и учитывая правила округления величины допустимой концентрации МП, обоснован гигиенический норматив содержания в воздухе рабочей зоны (ПДК) микробного препарата «Профибакт™-Фито» на уровне 5000 м. кл. по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus sp. BB58-3* и *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17* в м³ воздуха рабочей зоны, III класс опасности с отметкой «аллерген».

Гигиенический норматив – ПДК микробного препарата «Профибакт™-Фито» (*Bacillus sp. шт. BB58-3* и *Pseudomonas aurantica шт. B-162/255/17*) утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.02.2015 г. № 22 «О внесении изменения и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 сентября 2012 г. № 140» (п. 19 таблицы 2 «Предельно допустимые концентрации микробных препаратов в воздухе рабочей зоны»).

Экспериментально-модельными исследованиями установлены необходимые условия и требования по отбору проб воздуха на микробную обсемененность, определены прямые концентрационные зависимости и высокая чувствительность определения концентрации аэрозоля МППФ по суммарному содержанию клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus sp. BB58-3* и *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17* в воздухе.

Выполненными метрологическими исследованиями показано, что разработанный метод определения содержания МППФ в воздухе рабочей зоны, утвержденный директором Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», обладает высокой чувствительностью, специфичностью, селективностью и валидностью, на осно-

Таблица 3. Иммуноаллергологические, биохимические и гематологические показатели белых крыс после месячного ингаляционного воздействия МППФ в концентрации на уровне $5,4 \times 10^4$ м. кл./м³

Показатели	Ед. изм.	Группы сравнения (M ± m)	
		контрольная группа, n = 10	4-я опытная группа, n = 11
Прирост массы тела	% к исходной	104,2 ± 2,13	100,9 ± 1,95
ОКМ:			
– легкие	усл. ед.	0,71 ± 0,04	0,75 ± 0,05
– сердце	усл. ед.	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,01
– печень	усл. ед.	3,23 ± 0,08	3,31 ± 0,07
– почки	усл. ед.	0,65 ± 0,02	0,69 ± 0,03
– селезенка	усл. ед.	0,54 ± 0,04	0,59 ± 0,04
– надпочечники	усл. ед.	0,03 ± 0,001	0,029 ± 0,001
ВТОЛ:			
– АКА (через 1 час)	10 ⁻² мм Н Балл	6,80 ± 1,93 2/10 0,20 ± 0,13	10,5 ± 2,10 6/11 0,64 ± 0,20 ⁰
– ГЗТ (через 24 часа)	10 ⁻² мм Н Балл	6,50 ± 1,78 1/10 0,10 ± 0,10	6,82 ± 1,30 2/11 0,18 ± 0,12
РСЛЛ	%	13,4 ± 1,40	18,8 ± 4,95
РСНСТ:			
– возрастание к контролю	%	23,9 ± 4,00	39,2 ± 3,91*
– индекс стимуляции	усл. ед.	1,00 ± 0,01	1,06 ± 0,02*
РДТК	усл. ед.	0,08 ± 0,05	0,12 ± 0,04
Активность комплемента сыв. крови	усл. ед.	93,7 ± 6,46	108,6 ± 7,85
ЦИК сыворотки крови	усл. ед.	79,8 ± 4,69	75,3 ± 3,27
НСТ-тест:			
– Спонтанный: возраст. к контролю	%	24,7 ± 4,17	30,4 ± 4,10
– Зн-стимулир.: возраст. к контролю	%	105,9 ± 7,03	94,8 ± 8,30
индекс стимул.	усл. ед.	1,66 ± 0,06	1,49 ± 0,07 ⁰
Величина фагоцитарного резерва	%	81,2 ± 5,83	63,4 ± 7,85 ⁰
Лизоцим сыворотки крови	%	56,3 ± 1,10	55,0 ± 0,80
БАСК	%	51,1 ± 4,75	63,3 ± 11,1
Т-лимфоциты	% 10 ⁹ /л	24,3 ± 2,19 1,35 ± 0,20	20,9 ± 1,32 1,42 ± 0,36
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в сыворотке крови	мкМ НАДН/г белка	23,8 ± 0,96	25,0 ± 0,74
Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) в гомогенате печени	мкг формазана/г белка	21,8 ± 0,41	23,0 ± 0,44 ⁰
Гематологические показатели			
Эритроциты (ЭР)	10 ¹² /л	6,97 ± 0,13	7,36 ± 0,22
Средний объем эритроцитов	усл. ед.	51,2 ± 0,50	51,5 ± 0,34
Козфф. вариации объема ЭР,	усл. ед.	0,12 ± 0,002	0,12 ± 0,001
Станд. отклонение эритроцитов	усл. ед.	25,0 ± 0,59	25,0 ± 0,39
Гемоглобин	г/л	127,7 ± 2,43	131,8 ± 3,44
Средн. содерж. Нв в эритроц.	мкг/кл	348,1 ± 2,23	348,4 ± 3,43
Среднеклеточный Нв	г/л	17,5 ± 0,24	17,9 ± 0,17
Гематокрит	усл. ед.	36,0 ± 1,00	38,0 ± 1,10
Тромбоциты	10 ⁹ /л	727,1 ± 26,9	776,8 ± 31,9
Средний объем тромбоцитов	усл. ед.	5,76 ± 0,08	5,81 ± 0,15
Тромбоцитарная масса	усл. ед.	4,19 ± 0,16	4,48 ± 0,13
Козфф. вариации тромбоцитов	усл. ед.	15,0 ± 0,03	15,1 ± 0,04
Лейкоциты	10 ⁹ /л	11,8 ± 0,65	12,3 ± 1,27
Лейкоцитарная формула:			
– нейтрофилы	%	24,2 ± 1,60	19,7 ± 1,54 ⁰
–/-	10 ⁹ /л	2,90 ± 0,29	2,40 ± 0,23
– лимфоциты	%	64,4 ± 1,83	70,4 ± 1,48*
–/-	10 ⁹ /л	7,60 ± 0,47	8,00 ± 0,73
– эозинофилы	%	4,61 ± 0,53	3,47 ± 0,40
–/-	10 ⁹ /л	0,50 ± 0,05	0,40 ± 0,05
– моноциты	%	6,03 ± 0,48	5,85 ± 0,44
–/-	10 ⁹ /л	0,70 ± 0,05	0,70 ± 0,07
– базофилы	%	0,78 ± 0,12	0,56 ± 0,13
–/-	10 ⁹ /л	0,09 ± 0,015	0,08 ± 0,028

Примечание: * обозначения см. таблицу 1.

❑ Оригинальные научные публикации

вании чего разработан проект Методики выполнения измерения концентрации клеток штамма *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus* sp. BV58-3 – продуцентов микробного препарата «Профибакт™-Фито» в воздухе рабочей зоны и отчет о ее метрологической аттестации, направленные в Государственный комитет по стандартизации и метрологии Республики Беларусь для проведения процедуры аттестации.

Из приведенных результатов выполненных экспериментальных исследований вытекают следующие **выводы**.

1. Комбинированный микробный препарат «Профибакт™-Фито» в испытанных высоких концентрациях проявлял при ингаляционном пути поступления в организм белых крыс дозозависимое общетоксическое, аллергическое и иммунотоксическое действие. Критерием ведущего вредного ингаляционного действия препарата на организм является аллергический эффект.

2. На основании установленной величины пороговой концентрации комбинированного микробного препарата «Профибакт™-Фито» по лимитирующему показателю аллергического эффекта на уровне $5,4 \times 10^4$ м. кл./м³ и с учетом коэффициента запаса обоснована ПДК в воздухе рабочей зоны микробного препарата на уровне 5000 м. кл./м³ по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus* sp. BV58-3 и клеток штамма *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, III класс опасности с отметкой «аллерген», которая утверждена в качестве гигиенического норматива постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 февраля 2015 г. № 22.

3. Разработана Методика выполнения измерения концентрации клеток штамма *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus* sp. BV58-3 – продуцентов микробного препарата «Профибакт™-Фито» в воздухе рабочей зоны, соответствующая требованиям высокой чувствительности, специфичности, селективности и валидности, что позволяет использовать ее для контроля уровня загрязнения воздуха рабочей зоны на соответствие гигиеническому нормативу при производстве микробного препарата.

4. Соблюдение установленного гигиенического норматива микробного препарата «Профибакт™-Фито» является

наиболее эффективной мерой профилактики его неблагоприятного действия на организм работников и обеспечивает гигиеническую безопасность для здоровья работников при производстве и применении препарата по назначению.

Литература

1. Эрм, Г. И. Особенности биологического действия комбинированного микробного препарата «Профибакт-Фито» / Г. И. Эрм [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. В. П. Филонов. – Минск: изд. В. Хурсик, 2010. – Вып. 16. – С. 435–441.

2. *Экспериментальное обоснование ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды: метод. указания № 5789/1-91 / О. Г. Алексеева [и др.]*; М-во здравоохран. СССР. – М.: Инф.-изд. Центр Госкомсанэпиднадзора России, 1993. – 20 с.

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 № 1.1.11-12-5-2003 / В. В. Шевляков [и др.]*; М-во здравоохран. Респ. Беларусь // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск, 2004. – Ч. XIV. – С. 133–156.

4. *Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В. В. Шевляков [и др.]*; М-во здравоохран. Респ. Беларусь // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск, 2004. – Ч. XIV. – С. 4–49.

5. *Филонюк, В. А. Обеспечение гигиенической безопасности биотехнологических производств, использующих микроорганизмы-продуценты (методические подходы к установлению предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны) / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященная 50-летию медико-проф. ф-та: сб. науч. тр. / Белор. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]*. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 426–443.