

Чернышова Е. В.¹, Шевляков В. В.¹, Филонюк В. А.², Богданов Р. В.¹,
Баранов С. А.¹, Студеничник Т. С.¹

**ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НОВОГО БИОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЭНТОМОПАТОГЕННОГО
ГРИБА *BEAUVERIA BASSIANA* (BALS.) VUILL. 20-08**

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Для объективной оценки и минимизации потенциального риска влияния новых промышленных штаммов микроорганизмов и биопрепаратов на их основе на здоровье работников биотехнологических предприятий необходимо определение их патогенных, токсических и токсигенных свойств, раздражающего и аллергического действия, которые позволят обосновать меры безопасности при их производстве и применении.

В унифицированных условиях экспериментального моделирования при различных путях поступления в организм лабораторных животных в стандартных дозах биопрепарат на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 не вызывал гибели животных и клинических симптомов интоксикации. По параметрам интегрального показателя патогенности при внутрижелудочном введении белым крысам и внутрибрюшинном введении белым мышам биопрепарат отнесен к IV классу опасности. Биопрепарат не проявлял кожно-раздражающего и раздражающего действия, но обладал сильной сенсибилизирующей способностью и отнесен к I классу аллергенной опасности. Учитывая высокий риск аллергического поражения работающих с данным биопрепаратом, обоснован комплекс мер, обеспечивающих гигиеническую безопасность его производства для здоровья работников.

Ключевые слова: биопрепарат, штамм энтомопатогенного гриба, патогенность, токсические свойства, класс опасности, аллергенная опасность, меры профилактики.

Введение. В лаборатории проблем восстановления, защиты и охраны лесов ГНУ «Институт леса НАН Беларуси» был получен энтомопатогенный гриб штамма *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 (*B.b.*20-08), проявляющий высокую биологическую активность против жуков кородея-типографа и других насекомых-вредителей. На его основе создан новый отечественный биологический препарат (далее — БП), предназначенный для защиты хвойных насаждений (ель, сосна) от стволовых вредителей (вершинный и шестизубчатый короеды, короед-типограф).

Все новые вещества и композиции, в том числе биологической природы — микроорганизмы-продуценты и биологические препараты на их основе, в соответствии с законодательством перед опытно-промышленным производством и применением должны подвергаться токсиколого-гигиеническим исследованиям в объеме первичной токсикологической оценки для обоснования мер безопасности для здоровья контактирующих с ними работников.

Качественной характеристикой микробного производственного фактора является аллергическая активность большинства из применяемых микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов (1–2 класс аллергенной опасности), которые как мультигетероантигены при ингаляционном поступлении в организм работников вызывают формирование гипериммунного ответа (сенсибилизацию), а при повышенном содержании микроорганизмов в воздухе рабочей зоны или при наличии у работника иммунной недостаточности (вследствие болезни, воздействия других вредных факторов среды обитания) происходит нарушение адаптационно-компенсаторных возможностей системы иммунитета с формированием аллергических процессов и клинической манифестации, т. е. развитие профессиональных аллергозов [1, 2].

Таким образом, микроорганизмы и препараты на их основе при их производстве и применении по назначению представляют потенциальный риск для здоровья контактирующих с ними работников. Основными направлениями профилактики их вредного, прежде всего аллергического и иммунотоксического, действия на организм человека являются гигиеническое нормирование их содержания в воздухе рабочей зоны и соблюдение мер безопасности [2].

На протяжении последних 25 лет в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» нами были изучены около 200 новых штаммов микроорганизмов различной таксономической принадлежности и более 40 новых моно- и поликомпонентных микробных препаратов. Полученные научные и методические результаты послужили основой для обоснования и разработки современной методологии их гигиенического регламентирования и нормирования в воздухе рабочей зоны, включающей унифицированные оригинальные методики изучения, оценки и классифицирования по степени токсической и аллергической опасности [2, 3]. Это позволяет использовать их для рационального и экономичного изучения новых штаммов микроорганизмов и микробных препаратов, в том числе данного грибкового препарата.

При гигиенической регламентации нового биопрепарата на основе промышленных штаммов микроорганизмов на начальном этапе является обязательным определение его патогенных (вирулентных), токсических и токсигенных свойств, раздражающего и аллергического действия на организм, позволяющих обосновать рациональные меры профилактики вредного влияния биопрепарата на здоровье работников при его опытно-промышленном производстве и использовании по назначению [3].

Цель работы — дать экспериментальную токсиколого-гигиеническую оценку нового биологического препарата на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 для обоснования мер гигиенической безопасности при его опытно-промышленном производстве и применении.

Материалы и методы. Биопрепарат на основе выделенного из природных источников штамма *B.b.*20-08 предназначен для использования в феромонных ловушках и путем опрыскивания заготовленной еловой древесины с целью снижения численности жуков-вредителей; представляет собой сыпучую массу бежевого цвета, содержащую споры с титром $2,5 \times 10^9$ спор/г и мицелий энтомопатогенного гриба штамма *B.b.*20-08, а также продуцируемые культурой гриба биологически активные вещества.

Для экспериментальных исследований использовали суспензию БП с содержанием клеток и спор штамма *B.b.*20-08 с титром $2,1 \times 10^9$ КОЕ/см³, из которой готовили рабочую концентрацию $1,0 \times 10^9$ спор/см³ на стерильном физиологическом растворе.

Токсиколого-гигиеническое изучение микробного препарата выполнено на лабораторных животных трех видов (кролики, белые крысы и мыши) в соответствии с действующими техническими нормативными и методическими документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Условия содержания, обращения и проведения экспериментов на лабораторных животных соответствовали требованиям технических нормативных правовых актов и основывались на международных принципах биоэтики. Экспериментальные исследования выполнялись в унифицированной постановке в соответствии с положениями инструкции по применению № 009-1015 [3].

Изучение патогенности БП проведено при однократном интраназальном введении биопрепарата в стандартных дозах белым крысам (по $1,0 \times 10^8$ спор/жив.) в объеме по 0,1 см³ и белым мышам (по $2,0 \times 10^7$ спор/жив.) по 0,02 см³, однократном внутрижелудочном введении белым крысам суспензии испытуемого препарата в фактической средней дозе ($3,0 \times 10^9$ спор), рассчитанной с учетом массы тела животных опытной группы и стандартной дозы, однократном внутрибрюшинном введении суспензии препарата белым мышам в средней дозе $6,06 \times 10^8$ спор, рассчитанной с учетом массы тела животных опытной группы и стандартной дозы (по $5,0 \times 10^8$ спор на 20 г массы белой мыши в опытной группе). Животным контрольных групп аналогичным образом вводился стерильный физиологический раствор хлорида натрия в тех же объемах. Оценка результатов изучения патогенности проводили по учету летальности и выраженности клинических признаков интоксикации в течение 5-суточного срока наблюдения.

Интегральный показатель патогенности (далее — ИПП) рассчитывали по формуле (1):

$$\text{ИПП} = Д : М \times 1000, \quad (1)$$

где ИПП — относительная величина среднесмертельной дозы испытуемого препарата в спорах/кг;

Д — среднеарифметическая величина фактических введенных доз препарата в количестве спор на животное, рассчитываемых с учетом стандартной дозы и индивидуальной массы каждого животного в опытной группе;

М — средняя масса тела животных опытной группы, г;
1000 — коэффициент пересчета на кг массы тела животного.

Для определения класса опасности препарата использовали критерии классификации опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов по степени патогенности в острых опытах по ИПП испытуемого препарата, спор/кг.

Определение местного раздражающего действия препарата на кожные покровы осуществляли нанесением на выстриженные участки кожи спины белых крыс (4×4 см) БП в стандартной дозе по 20 мкл/см² рабочей концентрации с учетом через 16 часов видимых признаков интоксикации и гибели животных, явлений раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций — гиперемия, отек, подтверждаемый данными инструментального измерения толщины кожной складки [4].

Определение местного раздражающего действия препарата на слизистую оболочку глаза проводили на 3 кроликах путем инокуляции в конъюнктивальный мешок глаза животного однократно суспензии БП в стандартной дозе по 50 мкл, содержащей $5,0 \times 10^7$ спор. Учет и оценку ирритативного эффекта проводили в течение двух суток в соответствии с требованиями инструкции [5].

Определение степени сенсибилизирующей активности и аллергенной опасности БП проводили путем воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (далее — ГЗТ) методом ингаляционного воздействия препарата ежедневно в течение 5 дней путем интраназального введения белым крысам опытной группы суспензии препарата в фактической дозе, рассчитываемой с учетом индивидуальной массы тела опытных животных, исходя из стандартной дозы по 0,1 см³ в рабочей концентрации $1,0 \times 10^9$ спор на 180 г массы животного [2, 3].

Выявление сенсибилизации по ГЗТ производили постановкой провокационной пробы — внутрикожным тестом опухания лапы (далее — ВТОЛ) путем введения в подушечку под апоневроз задней лапы каждого животного опытной и контрольной групп суспензии препарата в объеме по 0,06 см³ в концентрации $1,67 \times 10^7$ спор/см³ (стандартная доза $1,0 \times 10^6$ спор/жив., обычно не вызывающая существенного неспецифического воспаления).

Учет результатов ВТОЛ проводили по разнице величин измерения толщины тестируемой лапы животных обеих групп электронным микрометром до и через 24 часа после введения на месте провокационной пробы с точностью измерения до 0,001 мм. Абсолютный показатель ВТОЛ у каждого животного выражали в величинах 10^{-2} мм, а для оценки степени выраженности сенсибилизации использовали интегральный показатель ВТОЛ, который определяли в баллах, согласно шкале, приведенной в таблице 1 приложения 2 инструкции [3].

Степень выраженности сенсибилизирующей активности БП оценивали по следующим критериям: по частоте (%) положительных внутрикожных тест-реакций в баллах у опытных животных и уровню статистической значимости различий среднегрупповых величин интегрального показателя ВТОЛ в опыте и контроле по математическому критерию t Стьюдента или критерию Манна — Уитни (U) и по «жесткому» непараметрическому критерию «Х» Ван дер Вардена, который учитывает различие в опытной и контрольной группах по частоте проявления и величинам интегрального показателя ГЗТ в баллах у отдельных животных [2]. С учетом данных критериев определяли степень сенсибилизирующей способности и класс аллергенной опасности испытуемого препарата в соответствии со шкалой, приведенной в таблице 2 приложения 2 инструкции [3].

Результаты исследований подвергались статистической обработке общепринятыми методами токсико- и биометрии, параметрической и непараметрической статистики в сравнении величин с контролем с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. В экспериментах установлено, что однократное интраназальное введение суспензии БП в стандартных дозах белым крысам и белым мышам не приводило к гибели и клиническим проявлениям интоксикации животных опытных групп. В период наблюдения белые крысы и мыши в опыте оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий шерстяной покров.

В условиях однократного внутрижелудочного введения суспензии испытуемого препарата белым крысам в стандартной дозе по 3,0 см³ в рабочей концентрации $1,0 \times 10^9$ спор/см³ на 180 г массы животного в период наблюдения не установлено летальности и клинических симптомов интоксикации животных в опыте. Расчетная величина ИПП биопрепарата при внутрижелудочном введении белым крысам в стандартной дозе составила $1,66 \times 10^{10}$ спор/кг.

При однократном внутрибрюшинном введении суспензии БП белым мышам в средней дозе $6,06 \times 10^8$ спор не установлены гибель и существенные клинические признаки интоксикации животных на протяжении всего периода наблюдения, мыши в опытной группе оставались активными, охотно поедали корм и имели гладкий шерстяной покров. Величина ИПП биопрепарата при внутрибрюшинном введении белым мышам составила $2,50 \times 10^{10}$ спор/кг.

На основании отсутствия проявлений патогенных свойств БП при его однократном интраназальном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях лабораторным животным было установлено, что испытанный биопрепарат не обладает токсичностью (патогенность эндотоксинов) и токсигенностью (патогенность экзотоксинов) для организма.

Для определения класса опасности препарата использовали критерии классификации опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов по степени патогенности в острых опытах по интегральному показателю патогенности испытуемого биопрепарата, спор/кг. Установленные параметры патогенности изучаемого биопрепарата по величине интегрального показателя патогенности при внутрижелудочном введении белым крысам и при внутрибрюшинном введении белым мышам позволили в соответствии с критериями классификационной оценки микроорганизмов-продуцентов [3] отнести его к IV классу опасности.

При изучении местного раздражающего действия препарата на кожные покровы на протяжении всего периода наблюдения не было выявлено видимых признаков интоксикации и гибели животных. Явления раздражения и воспаления кожных покровов (гиперемия, сухость, отек) на местах аппликаций не обнаружены, что подтверждалось данными инструментального исследования толщины кожной складки на опытных участках кожи крыс через 16 часов после воздействия, не имевших значимых различий с таковыми на контрольных участках.

Инстилляцией биопрепарата в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов сразу после внесения вызывали у отдельных животных кратковременное рефлекторное слезотечение, проходящее спустя 3–5 минут наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктивы и других структур глаза не отмечено.

Следовательно, изучаемый биопрепарат не проявляет раздражающих кожу свойств, не обладает местным раздражающим (ирритативным) действием на слизистые оболочки и другие структуры глаза.

Результаты тестирования при определении сенсibiliзирующей способности БП после подострого ингаляционного воздействия в стандартной концентрации в течение 5 дней представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота и выраженность показателей провокационной пробы ВТОЛ у белых крыс после подострого ингаляционного воздействия биопрепаратом в стандартной концентрации

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения ($M \pm m$)	
	контрольная группа n = 11	опытная группа n = 12
ГЗТ по ВТОЛ: 10^{-2} мм	$13,2 \pm 2,09$	$42,0 \pm 3,74^{1)}$
тк	—	6,46
H ³⁾	9/11	12/12
Балл	$1,00 \pm 0,16$	$3,67 \pm 0,33^{1), 2)}$
Ук	—	6,74
X		7,96

¹⁾ достоверные различия с контролем при $p < 0,001$ по критерию t (U);
²⁾ достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию «X»;
³⁾ H — числитель — количество животных с положительными результатами ВТОЛ, знаменатель — всего в группе.

Провокационной внутрикожной пробой в стандартной тест-дозе БП у большинства животных контрольной группы (у 9 из 11) установлена отечно-воспалительная кожная реакция невысокой интенсивности (в среднем в 1 балл) неспецифического характера. Поскольку у белых крыс опытной группы выраженность кожной реакции была в 3,2 раза выше ($p = 0,000002$ по критерию t), это свидетельствует об индукции в организме животных в опыте аллергической реакции.

По интегральному показателю ВТОЛ выявлено формирование ГЗТ с выраженностью в 2–5 баллов у всех 12 белых крыс опытной группы при среднегрупповом уровне, превышающем таковой в контроле в 3,67 раза ($p = 0,000001$ по критерию U).

Следовательно, в стандартных условиях эксперимента БП сенсibilизировал 100% животных опытной группы с достоверностью различий среднеарифметических величин интегрального показателя ВТОЛ в опытной и контрольной группах животных по «жесткому» статистическому показателю «Х» (7,96) при уровне значимости $p < 0,01$, что, согласно классификационным критериям [3], характеризует биопрепарат как обладающий сильной сенсibilизирующей способностью и определяет его отнесение к I классу аллергенной опасности (чрезвычайно опасный производственный аллерген).

С учетом проявления при ингаляционном воздействии на организм высокой аллергенной активности биопрепарата при его производстве и применении следует организовать и соблюдать комплекс мер, обеспечивающих гигиеническую безопасность для здоровья работающих и экологическую безопасность для окружающей среды. Обоснованы требования и практические рекомендации, приведенные в разработанном «Заключении по токсиколого-гигиенической оценке биологического препарата», включающем технические и санитарно-гигиенические меры медицинской профилактики и требования гигиенической безопасности при его опытно-промышленном производстве и применении.

Заключение. Из представленных результатов экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Биопрепарат на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 в унифицированных условиях экспериментального моделирования при ингаляционном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном путях поступления в организм лабораторных животных разных видов в стандартных дозах и концентрациях не вызывал гибели животных и клинических симптомов интоксикации. Установленные параметры интегрального показателя патогенности (LD_{50}) биопрепарата при внутрижелудочном введении белым крысам ($1,66 \times 10^{10}$ спор/кг) и при внутрибрюшинном введении белым мышам ($2,5 \times 10^{10}$ спор/кг) позволили отнести его к IV классу опасности микробных препаратов (малоопасный).

2. При однократном воздействии биопрепарата в стандартных дозах на неповрежденную кожу и на конъюнктиву глаз лабораторных животных не выявлено кожно-раздражающего и раздражительного действия.

3. В унифицированных условиях воспроизведения сенсibilизации при подостром ингаляционном воздействии на организм белых крыс биопрепаратом в стандартной концентрации и выявления гиперчувствительности замедленного типа провокационным внутрикожным тестом опухания лапы установлена индукция у животных сильной гиперергической кожной реакции с достоверностью различий в опытной и контрольной группах величины интегрального показателя специфической отечно-воспалительной реакции кожи по критерию «Х» при уровне значимости $p < 0,01$, что, согласно классификационным критериям, характеризует изучаемый биопрепарат как обладающий сильной сенсibilизирующей способностью — I класс аллергенной опасности (чрезвычайно опасный производственный аллерген).

4. На основании результатов экспериментальных исследований и с учетом проявления при ингаляционном воздействии на организм биопрепарата высокой аллергенной активности, а следовательно, наличия высокого риска аллергических реакций у работающих с данным биопрепаратом, при его производстве и применении следует организовать и соблюдать комплекс мер, обеспечивающих гигиеническую безопасность для здоровья работающих.

Сведения о НИР (наименование, регистрационный номер). Исследования проводились в рамках научно-исследовательской работы «Токсиколого-гигиенические исследования биопрепарата на основе энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08, обоснование требований по безопасному производству и применению», ГП «Научно-инновационная деятельность Национальной академии наук Беларуси» на 2021–2025 годы, подпрограмма 6 «Инфраструктура и технологии для обеспечения адаптации лесных экосистем к неблагоприятным условиям» (Рег. № НИОКТР 20221100).

Литература

1. Патогенность и сенсibilизирующая способность дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 / В.А. Филонюк [и др.] // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РУП «Науч.-практ. центр гигиены» ; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск : РНМБ, 2017. — Вып. 27. — С. 202–205.

2. Филонюк, В. А. Методология гигиенического регламентирования микробных препаратов и разработки методик выполнения измерений содержания микроорганизмов в воздухе рабочей зоны / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик. — М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РУП «Науч.-практ. центр гигиены». — Минск : БелНИИТ «Транстехника», 2018. — 264 с.

3. Обоснование предельно допустимых концентраций и методик выполнения измерений содержания в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе: инструкция по применению № 009-1015 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 16.10.2015. — Минск, 2015. — 30 с.

4. Инструкция 1.1.10-13-56-2005. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.11.2005. — Минск, 2005. — 23 с.

5. Инструкция 1.1.10-13-57-2005. Постановка исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.11.2005. — Минск, 2005. — 16 с.

Chernyshova E. V.¹, Shevlyakov V. V.¹, Filanyuk V. A.², Bogdanov R. V.¹, Baranov S. A.¹, Studenichnik T. S.¹

**TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF THE NEW BIOLOGICAL PRODUCT BASED ON AN ENTOMOPATHOGENIC FUNGUS
BEAUVERIA BASSIANA (BALS.) VUILL. 20-08**

¹*Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus*

²*Educational institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus*

To objectively assess and minimize the potential risk of the impact of new industrial strains of microorganisms and biological products based on them on the health of workers at biotechnological enterprises, it is necessary to determine their pathogenic, toxic and toxigenic properties, irritant and allergic effects, which will be needed for justify safety measures in their production and use.

Under unified experimental modeling conditions with different routes of entry into the body of laboratory animals in standard doses, the biological product based on the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. 20-08 did not cause death of animals or clinical symptoms of intoxication. According to the parameters of the integral pathogenicity index the biological product was classified as hazard class IV after intragastric introduction to white rats and intraperitoneal introduction to white mice. The biological product did not exhibit a skin irritant or irritant effect, but had a strong sensitizing ability and was classified as class 1 allergenic hazard. Considering the high risk of allergic damage to those working with this biological product, a set of preventative measures has been justified to ensure the hygienic safety of its production for the health of workers.

Keywords: biological product, strain of entomopathogenic fungus, pathogenicity, toxic properties, hazard class, allergenic hazard, preventative measures.

References.

1. Filanyuk V. A., Shevlyakov V. V., Erm G. I. et al. Pathogenicity and sensitizing ability of the yeast strain *Saccharomyces cerevisiae* L153. In: Sychik S. I., chief ed. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*: Collection of scientific papers of the Scientific Practical Centre of Hygiene. Iss. 27. Minsk; 2017: 202–5. (in Russian)

2. Filanyuk 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. Minsk: BelNIIT «Transtekhnika»; 2018. 264 p. (in Russian)

3. Instruction 009-1015. Justification of the limits of permissible concentrations and methods for performing measurements of the content in the working zone air of microbial producers and microbial preparations based on them. Minsk; 2015. 30 p. (in Russian)

4. Instruction 1.1.10-13-56-2005. Assessment of the impact of harmful chemical compounds on the skin and justification of maximum permissible levels of skin contamination. Minsk; 2005. 23 p. (in Russian)

5. Instruction 1.1.10-13-57-2005. Conducting research to study irritant properties and substantiate the maximum permissible concentrations of selectively active irritants in the working zone air. Minsk; 2005. 16 p. (in Russian)

e-mail для переписки: emerald_25@mail.ru

Поступила 28.09.2023

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА
Сборник научных трудов

Выпуск 33

Минск
Издательский центр БГУ
2023