

*Гапанович В. Н., Бердина Е. Л., Филонюк В. А.<sup>1</sup>, Андреев С. В., Павлов К. И.<sup>1</sup>*

## **ВЛИЯНИЕ ПОВТОРНЫХ ВНУТРИМЫШЕЧНЫХ ВВЕДЕНИЙ В НАРАСТАЮЩИХ ДОЗАХ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ БЕЛКОВИДВАК НА ГУМОРАЛЬНЫЙ И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ КРЫС. СООБЩЕНИЕ 2**

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

*<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Аннотация.** В ходе оценки влияния повторного (4-кратного) внутримышечного введения первой опытно-промышленной серии вакцины БелКовидВак против коронавируса SARS-CoV-2 самцам и самкам крыс линии Sprague-Dawley в дозах 0,1 мл/животное, 0,2 мл/животное, 0,3 мл/животное и 0,8 мл/животное на показатели иммунной системы установлена достоверность различий для концентраций IgM, IgG, IgE в крови крыс-самцов. Не выявлено существенных изменений количества В-лимфоцитов у животных как контрольной, так и всех опытных серий. Со стороны показателей клеточного иммунитета не было отмечено достоверных различий между животными опытных (самцы, самки) и контрольной (самцы, самки) серий в количестве Т-лимфоцитов-хелперов, Т-лимфоцитов-киллеров, а также натуральных киллерных клеток. Не зарегистрировано значимых сдвигов концентраций интерлейкина 6 и интерлейкина 10 у животных всех экспериментальных серий, что в целом было также характерно для концентрации фактора некроза опухолей альфа и интерферона гамма.

**Ключевые слова:** вакцина БелКовидВак, крысы Sprague-Dawley, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины.

**Введение.** Основные побочные эффекты иммунобиологических лекарственных средств определяются их воздействием на иммунную систему и выражаются в иммунотоксических проявлениях, аутоиммунных реакциях и реакциях гиперчувствительности. Поэтому во время доклинического исследования при изучении общетоксического действия должны оцениваться клинико-лабораторные признаки и морфогистологические параметры, характеризующие иммунную систему [1, 2]. Совокупность использованных методов должна обеспечить необходимый объем данных о состоянии гуморального и клеточного иммунитета, включая исследования количества и функциональной активности основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток [1]. К наиболее информативным показателям гуморального иммунитета следует отнести исследование уровней основных классов иммуноглобулинов (далее – Ig) в сыворотке или плазме крови (общих IgM, IgG и IgE), а также количество В-лимфоцитов – в периферической крови. Основными показателями, отражающими состояние клеточного иммунитета, являются количества субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов и киллеров (CD3+CD4+, CD3+CD8+ клеток), а также натуральных (естественных) киллерных клеток, цитокинов (противовоспалительных – интерлейкина 4 (далее – IL-4), интерлейкина 6 (далее – IL-6), интерлейкина 10 (далее – IL-10), провоспалительных – фактора некроза опухолей альфа (далее – TNF- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (далее – IFN- $\gamma$ ), интерлейкина 1-бета) в плазме крови. Характерным признаком тяжелой иммунопатологии является системное изменение концентрации цитокинов, регулирующих как гуморальное, так и клеточное звено иммунного ответа. Гистологическая характеристика основных органов жизнеобеспечения, включающая изучение морфологии тимуса, селезенки, лимфоузлов, органа зрения, а также места введения разрабатываемого иммунобиологического препарата, может предоставить дополнительную информацию о возможном иммунопатологическом эффекте исследуемого лекарственного средства [1, 3, 4], тогда как совокупность полученных данных позволит прогнозировать иммунологическую безопасность, общий и иммунотоксический потенциал вакцины [4]. Необходимо учитывать, что между перечнем показателей, исследуемых во время доклинических и клинических исследований, должна быть преемственность [3, 5]. При этом изучаемые во время доклинического исследования показатели должны максимально широко характеризовать состояние иммунной системы.

**Целью** исследования являлось изучение влияния повторных внутримышечных введений образцов опытно-промышленной серии отечественной вакцины БелКовидВак в нарастающих дозировках на клеточный и гуморальный иммунитет крыс.

**Материалы и методы.** Исследования выполнялись на половозрелых крысах Sprague-Dawley (статус SPF; источник – НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН, г. Пущино; Российская Федерация), в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» [6].

Было сформировано 4 опытные серии крыс (по 10 самцов и 10 самок в каждой), которым повторно 4-кратно – на 1, 15, 29 и 43 сутки эксперимента внутримышечно вводили вакцину БелКовидВак в дозах соответственно по 0,1 мл/животное, 0,2 мл/животное, 0,3 мл/животное и 0,8 мл/животное. Животным контрольной серии (10 самок и 10 самцов) аналогично по срокам вводили раствор натрия хлорид для инъекций изотонический (0,9% NaCl) по 0,8 мл/животное. Внутримышечное введение препаратов (БелКовидВак и 0,9% NaCl) осуществлялось в среднюю треть латеральной поверхности бедра крыс. Исследование проведено отдельно для самок и самцов. Продолжительность наблюдений составляла 56 суток.

Для оценки влияния вакцины БелКовидВак на гуморальный иммунитет выполняли определение методом ИФА концентрации общих фракций иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgE в плазме крови, а также количества В-лимфоцитов (CD3-CD45RA+) в периферической крови.

Состояние клеточного иммунитета оценивалось на основе учета количества Т-лимфоцитов хелперов (CD3+CD4+), Т-лимфоцитов киллеров (CD3+CD8+), натуральных (естественных) киллерных клеток (CD161+) в периферической крови, а также определения содержания наиболее значимых цитокинов: противовоспалительных – IL-6 и IL-10; провоспалительных – TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в плазме крови.

Исследование концентрации общих фракций иммуноглобулинов (IgM, IgG и IgE) и концентрации цитокинов в плазме крови выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов для крыс производства Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (КНР) в соответствии с инструкциями изготовителя. Для учета результатов использовали фотометр Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Исследование количества В-лимфоцитов (CD3-CD45RA+), Т-лимфоцитов хелперов (CD3+CD4+), Т-лимфоцитов киллеров (CD3+CD8+) и натуральных киллерных клеток (CD161+) в периферической крови выполняли методом проточной цитометрии на проточном цитометре Perlong Medical Equipment FC2060 (КНР).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 7 (лицензия / серийный № GP7-1095667-RIOM-D4F5F). Различия результатов в опыте и контроле оценивали при уровне значимости  $p < 0,05$  и отмечали значком «\*». Для обработки полученных данных применяли описательную статистику, рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего ( $\pm m$ ). Для определения соответствия выборки нормальному распределению использовали критерий Шапиро – Уилка, а для определения достоверности различий с контрольной группой использовали критерий Даннета.

**Результаты и их обсуждение.** При исследовании гуморального иммунитета выявили различия в концентрации IgM у самцов контрольной серии и 1 опытной серии (таблица 1).

Так, 4-кратное внутримышечное введение вакцины БелКовидВак в дозе 0,1 мл на животное сопровождалось повышением уровня IgM в плазме крови крыс-самцов 1 опытной серии на 16,6 % ( $p < 0,05$ ) относительно значений у животных контрольной серии. При исследовании концентрации IgG и IgE в плазме крови у крыс-самцов 4 опытной (доза 0,8 мл/животное) зарегистрировано достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение их уровня соответственно на 6,9 % и 69,6 % относительно значений у животных контрольной серии. Проведенные исследования не выявили существенных различий в количестве В-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD45RA и не экспрессирующих поверхностный маркер CD3, у крыс контрольной и опытных серий. Выраженных различий в количестве CD3-CD45RA+ В-лимфоцитов между самцами и самками крыс отмечено не было (таблица 1).

Со стороны показателей клеточного иммунитета не было отмечено (таблица 2) каких-либо существенных различий между животными 1–4 опытных (самцы, самки) и контрольной (самцы, самки) серий в количестве Т-лимфоцитов-хелперов, экспрессирующих молекулы CD3 и CD4, Т-лимфоцитов-киллеров, экспрессирующих молекулы CD3 и CD8, а также натуральных киллерных клеток, экспрессирующих молекулу (CD161 (NKR-P1)).

Таблица 1 – Показатели гуморального иммунитета у самцов и самок крыс при многократном внутримышечном введении вакцины БелКовидВак ( $M \pm m$ )

| Исследуемый показатель, единицы измерения  | Группы сравнения, доза (мл/крысу) |                     |                     |                     |                     |
|--|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | контрольная, (NaCl, 0,8 мл)       | 1 опытная, (0,1 мл) | 2 опытная, (0,2 мл) | 3 опытная, (0,3 мл) | 4 опытная, (0,8 мл) |
| Самцы  |                                   |                     |                     |                     |                     |
| Концентрация IgM в плазме крови, мг/мл   | 54,1 ± 1,2                        | 63,1 ± 0,8*         | 56,9 ± 2,6          | 59,6 ± 1,0          | 53,7 ± 2,0          |
| Концентрация IgG в плазме крови, мг/мл   | 20,4 ± 0,2                        | 20,7 ± 0,3          | 20,2 ± 0,5          | 21,2 ± 0,4          | 21,8 ± 0,3*         |
| Концентрация IgE в плазме крови, нг/мл   | 11,5 ± 1,2                        | 13,4 ± 1,3          | 12,3 ± 0,3          | 12,9 ± 0,8          | 19,5 ± 2,4*         |
| Количество CD3-CD45RA+ В-лимфоцитов, %   | 18,7 ± 0,3                        | 18,0 ± 0,3          | 18,3 ± 0,7          | 18,6 ± 0,5          | 18,4 ± 0,4          |
| Самки  |                                   |                     |                     |                     |                     |
| Концентрация IgM в плазме крови, мг/мл   | 44,9 ± 1,9                        | 50,6 ± 2,9          | 48,4 ± 2,2          | 52,3 ± 1,9          | 52,1 ± 2,5          |
| Концентрация IgG в плазме крови, мг/мл   | 20,6 ± 0,3                        | 20,1 ± 0,3          | 20,6 ± 0,2          | 19,7 ± 1,0          | 20,9 ± 0,3          |
| Концентрация IgE в плазме крови, нг/мл   | 13,9 ± 1,7                        | 14,0 ± 1,2          | 15,5 ± 1,7          | 16,7 ± 1,5          | 16,9 ± 0,4          |
| Количество CD3-CD45RA+ В-лимфоцитов, %   | 17,5 ± 0,5                        | 17,9 ± 0,7          | 18,1 ± 0,8          | 18,0 ± 0,7          | 18,1 ± 0,6          |
| * достоверность различий по сравнению со значениями данного показателя у контрольных животных по критерию Dunnett's при $p < 0,05$ . |                                   |                     |                     |                     |                     |

Таблица 2 – Показатели клеточного иммунитета у самцов и самок крыс при многократном внутримышечном введении вакцины БелКовидВак ( $M \pm m$ )

| Исследуемый показатель, единицы измерения                  | Группы сравнения, доза (мл/крысу) |                     |                     |                     |                     |
|--|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | контрольная, (NaCl, 0,8 мл)       | 1 опытная, (0,1 мл) | 2 опытная, (0,2 мл) | 3 опытная, (0,3 мл) | 4 опытная, (0,8 мл) |
| Самцы  |                                   |                     |                     |                     |                     |
| Количество CD3+CD4+ Т-лимфоцитов хелперов, %               | 20,6 ± 0,6                        | 20,3 ± 0,5          | 20,1 ± 0,5          | 20,4 ± 1,0          | 20,5 ± 0,5          |
| Количество CD3+CD8+ Т-лимфоцитов киллеров, %               | 9,2 ± 0,3                         | 9,4 ± 0,3           | 9,5 ± 0,4           | 9,5 ± 0,4           | 9,3 ± 0,5           |
| Количество CD161+ (NKR-P1) натуральных киллерных клеток, % | 3,7 ± 0,2                         | 3,6 ± 0,3           | 3,5 ± 0,2           | 3,7 ± 0,2           | 3,6 ± 0,2           |
| Самки  |                                   |                     |                     |                     |                     |
| Количество CD3+CD4+ Т-лимфоцитов хелперов, %               | 20,8 ± 0,6                        | 21,1 ± 0,7          | 20,3 ± 0,8          | 20,9 ± 0,4          | 20,6 ± 0,4          |
| Количество CD3+CD8+ Т-лимфоцитов киллеров, %               | 9,3 ± 0,5                         | 9,3 ± 0,4           | 9,5 ± 0,4           | 9,6 ± 0,4           | 9,5 ± 0,2           |
| Количество CD161+ (NKR-P1) натуральных киллерных клеток, % | 3,0 ± 0,2                         | 2,9 ± 0,1           | 3,0 ± 0,1           | 3,2 ± 0,2           | 3,1 ± 0,3           |

Для оценки влияния многократного (4-кратного) поступления в организм вакцины БелКовидВак в четырех уровнях доз на цитокиновое звено иммунитета было проведено исследование концентраций IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в плазме крови самцов и самок крыс при сравнении результатов с контрольной серией животных (таблица 3).

Таблица 3 – Средние значения концентрации цитокинов в плазме крови самцов и самок крыс в хроническом эксперименте ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

| Исследуемый показатель, единицы измерения     | Группы сравнения, доза (мл/крысу) |                     |                     |                     |                     |
|---|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|   | контрольная, (NaCl, 0,8 мл)       | 1 опытная, (0,1 мл) | 2 опытная, (0,2 мл) | 3 опытная, (0,3 мл) | 4 опытная, (0,8 мл) |
| Самцы   |                                   |                     |                     |                     |                     |
| Концентрация IL-6 в плазме крови крыс, пг/мл  | 142,8 ± 22,6                      | 148,4 ± 20,8        | 159,6 ± 41,1        | 137,4 ± 8,9         | 126,0 ± 14,4        |
| Концентрация IL-10 в плазме крови крыс, пг/мл | 54,3 ± 10,2                       | 52,6 ± 3,1          | 57,0 ± 5,3          | 54,5 ± 3,6          | 78,8 ± 11,9         |
| Концентрация TNF-α в плазме крови крыс, пг/мл | 73,5 ± 20,2                       | 45,4 ± 14,9         | 33,3 ± 10,4         | 26,4 ± 5,9          | 61,3 ± 13,0         |
| Концентрация IFN-γ в плазме крови крыс, пг/мл | 5,2 ± 3,1                         | 1,2 ± 1,2           | 0,0 ± 0,0           | 1,3 ± 1,2           | 11,1 ± 7,2          |
| Самки   |                                   |                     |                     |                     |                     |
| Концентрация IL-6 в плазме крови крыс, пг/мл  | 103,3 ± 16,3                      | 87,4 ± 5,2          | 154,6 ± 40,8        | 158,2 ± 20,2        | 147,7 ± 18,3        |
| Концентрация IL-10 в плазме крови крыс, пг/мл | 54,4 ± 7,3                        | 46,1 ± 3,3          | 49,4 ± 7,2          | 61,2 ± 1,4          | 48,5 ± 4,8          |
| Концентрация TNF-α в плазме крови крыс, пг/мл | 153,9 ± 23,0                      | 77,8 ± 22,4         | 90,1 ± 26,6         | 127,3 ± 23,0        | 77,4 ± 18,5         |
| Концентрация IFN-γ в плазме крови крыс, пг/мл | 5,2 ± 3,3                         | 0,9 ± 0,6           | 9,0 ± 6,0           | 6,6 ± 2,0           | 18,4 ± 10,6         |

Так, в ходе исследования у животных контрольной и опытных серий не было выявлено существенных различий в концентрации IL-6. Среднее значение данного показателя у животных контрольной серии составило ( $142,8 \pm 22,6$ ) пг/мл для самцов и ( $103,3 \pm 16,3$ ) пг/мл – самок, соответственно. У крыс 4 опытной серии, которым вводили максимальную дозу вакцины БелКовидВак, среднее значение данного показателя составило ( $126,0 \pm 14,4$ ) пг/мл и ( $147,7 \pm 18,3$ ) пг/мл для самцов и самок, соответственно. Выраженных различий в концентрациях IL-6 между самцами и самками крыс зафиксировано не было.

Аналогичная картина изменений была отмечена и со стороны другого противовоспалительного цитокина – IL-10, существенных различий концентрации которого в плазме крови крыс-самцов и крыс-самок спустя 14 суток восстановительного периода после 4-ой инъекции исследуемого препарата, относительного таковой в плазме крови животных контрольной серии, не обнаружено. Так, среднее значение данного показателя в контрольной серии составило ( $54,3 \pm 10,2$ ) пг/мл и ( $54,4 \pm 7,3$ ) пг/мл для самцов и самок, соответственно. В опытной серии животных, которым внутримышечно вводили максимальную дозу вакцины БелКовидВак, среднее значение указанного показателя составило ( $78,8 \pm 11,9$ ) пг/мл и ( $48,5 \pm 4,8$ ) пг/мл для самцов и самок, соответственно, без выраженных гендерных различий.

Сравнительный анализ регистрируемых концентраций в плазме крови провоспалительных цитокинов – TNF-α и IFN-γ также не позволил установить их статистически значимые закономерности по сравнению с животными, получавшими внутримышечные инъекции 0,9% NaCl, причем ни по гендерному признаку, ни по межсерийной дозовой зависимости.

**Заключение.** Отечественная вакцина БелКовидВак при многократном внутримышечном введении крысам линии Sprague-Dawley во всех испытанных 4-х нарастающих дозах не проявляла иммунотоксических свойств на показатели гуморального и клеточного иммунитета организма, а также на концентрацию цитокинов. В свою очередь выявленные достоверные изменения некоторых показателей гуморального иммунитета, по всей вероятности, свидетельствуют о высокой иммуногенности образцов первой опытно-промышленной серии разрабатываемого препарата, поскольку наблюдаемые тренды в возрастании концентрации иммуноглобулинов классов M и G являются следствием развития иммунного ответа на многократные внутримышечные введения максимальной из испытанных доз вакцины.

**Сведения о НИР.** НИОК(Т)Р «Провести доклинические исследования инактивированной цельновиральной вакцины для медицинской профилактики COVID-19», регистрационный номер 20221840.

#### Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты) / М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Науч. центр экспертизы средств мед. применения ; редкол.: А. Н. Миронов [и др.] ; ред. совет: Р. М. Хаитов [и др.] – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. 2. – 532 с.

2. Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. экон. комис. от 3 нояб. 2016 г. № 89 // *ilex* : информ. правовая система (дата обращения: 02.10.2024).

3. СП 3.3.2.561-96. Медицинские иммунобиологические препараты. Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов : утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора России от 31 окт. 1996 г. № 33 // *КонсультантПлюс. Россия* : справ. правовая система (дата обращения: 02.10.2024).

4. Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов : решение Совета Евраз. экон. комис. от 26 нояб. 2019 г. № 202 // *ilex* : информ. правовая система (дата обращения: 02.10.2024).

5. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia / D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, O. V. Zubkova [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10255. – P. 887–897.

6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, Страсбург, 18 марта 1986 г. : неофиц. пер. / Совет Европы. – URL: <https://rm.coe.int/168007a6a8> (дата обращения: 02.10.2024).

*Gapanovich V. N., Berdina E. L., Filonyuk V. A.<sup>1</sup>, Andreyev S. V., Pavlov K. I.<sup>1</sup>*

## **EFFECT OF REPEATED INTRAMUSCULAR INJECTIONS IN INCREASING DOSES OF DOMESTIC BELKOVIDVAK VACCINE ON HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY OF RATS. MESSAGE 2**

*Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS», Minsk, Belarus*

*<sup>1</sup> Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus*

During the assessment of the effect of repeated (4-fold) intramuscular administration of the first pilot series of the SARS-CoV-2 coronavirus vaccine BelCovidVac to male and female Sprague-Dawley rats in doses of 0.1 ml/animal, 0.2 ml/animal, 0.3 ml/animal and 0.8 ml/animal on immune system parameters, it was established the significance of differences for IgM, IgG, and IgE concentrations in the blood of male rats. There were no significant changes in the number of B-lymphocytes in animals of both the control and all experimental series. From the side of cellular immunity indicators, there were no significant differences between the animals of the experimental (males, females) and control (males, females) series in the number of helper T-lymphocytes, killer T-lymphocytes, as well as natural killer cells. There were no pronounced shifts in IL-6 and IL-10 concentrations in animals of all experimental series, which was also typical for TNF- $\alpha$  and interferon  $\gamma$  concentrations in general.

**Keywords:** vaccine BelCovidVac, rats Sprague-Dawley, cellular and humoral immunity, cytokines.

### **References**

1. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products (immunobiological drugs). Moscow: Grif i K; 2012; (in Russian)

2. On approval of the Rules for conducting research on biological medicinal products of the Eurasian Economic Union: : reshenie Soveta Evraz. ekon. komis. ot 3 noyab. 2016 g. № 89. In: *ilex*: inform. pravovaya sistema (accessed 2 October 2024). (in Russian)

3. SP 3.3.2.561-96. Medical immunobiological preparations. State testing and registration of new medical immunobiological drugs. In: *ConsultantPlus. Russia*: sprav. pravovaya sistema (accessed 2 October 2024). (in Russian)

4. On approval of the Guidelines for preclinical safety studies for the purpose of conducting clinical trials and registration of medicinal products: reshenie Soveta Evraz. ekon. komis. ot 26 noyab. 2019 g. № 202. In: *ilex*: inform. pravovaya sistema (accessed 2 October 2024). (in Russian)

5. Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O. V. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255): 887–97.

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Strasbourg, 18 March 1986. Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b> (accessed 2 October 2024). (in Russian)

*e-mail* для переписки: [lotios@yandex.by](mailto:lotios@yandex.by)

Поступила 02.10.2024

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

## **ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА**

### **Сборник научных трудов**

Выпуск 34

Гомель  
Редакция газеты «Гомельская праўда»  
2024