

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

УДК 613.636:613.6.02:663[612.314.2+612.017+57.083.32]:006.036

ФИЛОНЮК
Василий Алексеевич

**НАУЧНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
ГИГИЕНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РАБОТНИКОВ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ,
КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПРОМЫШЛЕННЫМИ
МИКРООРГАНИЗМАМИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.02.01 – гигиена

Минск 2018

Работа выполнена в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены»

Научный консультант: **Шевляков Виталий Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены»

Официальные оппоненты: **Филонов Валерий Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского управления закрытого акционерного общества «БелАсептика»

Коломиец Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Шафран Леонид Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, первый заместитель директора государственного предприятия «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 30 января 2019 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.01.01 при Республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» по адресу: 220012, г. Минск, ул. Академическая, д. 8, e-mail: rspch@rspch.by, факс: (+37517) 284-03-45, телефон ученого секретаря: (+37517) 284-13-79.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены».

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат биологических наук



Т.Д. Гриценко

ВВЕДЕНИЕ

Биотехнология как одна из «молодых» (бурный рост с 60-х годов XX века) и перспективных отраслей народного хозяйства по общепризнанному мнению является наиболее быстро развивающейся сферой научной деятельности и экономики в мире из-за высокой рентабельности и широкой потребности в продукции, она отнесена к высокотехнологичным направлениям V и VI укладов (Burges H.D., 1981; Сасон А. и соавт., 1987; Ferber D., 2004; Коломиец Э.И. и соавт., 2010-2015; Шмид Р., 2014; Воинов Н.А. и соавт., 2015, и др.).

Промышленность на основе целенаправленного управления жизнедеятельностью микроорганизмов (м.о.) представлена во всех развитых странах мира, в том числе и в Беларуси, производит широчайший ассортимент продукции, эта продукция используется в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве, пищевой, перерабатывающей и других отраслях. Основные направления промышленной и медицинской биотехнологии основаны на применении различных видов и родов штаммов и серотипов селективных или мутантных (получаемых методом генной инженерии) м.о. в качестве пробиотиков, продуцентов белка, биологически активных веществ, микробных препаратов для защиты и повышения урожайности сельскохозяйственных культур, препаратов выщелачивания и концентрирования металлов, защиты объектов окружающей среды от загрязнения, деградации токсических отходов и т. д. (Алешина О.И. и соавт., 1977; Бондаренко Н.В., 1978; Сандахчиев Л.С. и соавт., 2003; Панкрушева Т.А. и соавт., 2013; Коломиец Э.И. и соавт., 2013; Чернявская М.И. и соавт., 2015, и др.).

Особенностью промышленной биотехнологии (ПБ) является многостадийность, использование различного оборудования, разных штаммов и серотипов живых м.о., большого ассортимента сырьевых материалов для культивационных питательных сред, получение разнообразных промежуточных и конечных продуктов микробного синтеза, что определяет комбинированный и сочетанный характер вредного действия биологического и других производственных факторов на организм работников. В то же время микробный производственный фактор на ПБ – один из наименее изученных, но все его разновидности как гетероантигены могут проявлять при загрязнении воздуха рабочей зоны аллергенное и иммунотоксическое действие на организм человека, а, следовательно, представляют высокий риск развития профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников (Шлейкин А.Г., 1990; Артамонова В.Г. и соавт., 1991; Воробьев А.А. и соавт., 1987; Доброхотский О.Н., 2004; Рукавишников В.С., Соседова Л.М., 2012, и др.).

Обеспечение безопасности условий труда работников базируется на комплексе взаимосвязанных мероприятий, включающих гигиеническую регламентацию и нормирование вредных факторов, их динамический контроль, соци-

ально-гигиенический мониторинг здоровья работников, разработку и реализацию системы управления качеством производственной среды и предотвращения ее негативного влияния на работников (Сычик С.И. и соавт., 2013, и др.).

Еще в 70-80 годах прошлого столетия были разработаны и апробированы основные принципы, схемы и некоторые методы гигиенического регламентирования и экспериментального обоснования ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДКврз) м.о. и МП (Израйлет Л.И. и соавт., 1974–1978; Иванова И.А., 1985; Алексеева О.Г., 1989, и др.), которые получили последующее развитие в работах Квятковской И.Я. (1990), Пивоварова Ю.П. (1991–2000), Буянова В.В. (1991), Сергеюка Н.П. (1994–2004), Доброхотского О.Н. (2004), Шеиной Н.И. (2004–2013) и многих других. Однако существующие методические подходы к гигиеническому регламентированию м.о. и МП (Алексеева О.Г. и соавт., 1993; Пивоваров Ю.П. и соавт., 2000; Шеина Н.И., 2008, и др.) в должной мере не учитывают современного научно-методологического уровня профилактической токсикологии, основанного на принципах доказательной медицины в гигиенической науке, не позволяют получить объективные данные и оценить характерные особенности биологического действия на макроорганизм, учитывать их в обосновании ПДКврз, весьма затратны.

Кроме того, в производственных микробиологических лабораториях нет аттестованных методик контроля содержания микробного аэрозоля в воздухе рабочей зоны на соответствие установленных гигиенических нормативов м.о. и МП из-за отсутствия в мировой практике подходов по разработке валидированных методик выполнения измерений концентраций м.о. в воздухе.

Недостаточная изученность особенностей условий труда при производстве и применении разнообразных видов и штаммов м.о. и МП на их основе, их влияния на состояние здоровья работников отразилось и на несовершенстве нормативной правовой и методической базы гигиенического и профпатологического характера, поскольку в них промышленные штаммы м.о. и МП даже не формализованы в качестве вредного производственного фактора, выразилась в отсутствии рациональных подходов к медицинскому профотбору, профилактическому и медико-санитарному обеспечению работающих в контакте с м.о., методов диагностики аллергопатологии профессиональной микробной этиологии и др.

Таким образом, концептуальное развитие системы комплексной первичной и вторичной медицинской профилактики профессиональной аллергической и производственно обусловленной патологии у работников, подвергающихся воздействию промышленных штаммов м.о., включает научное обоснование современной и экономически целесообразной методологии гигиенического регламентирования, разработку гигиенических нормативов и аттестованных методик контроля в воздухе рабочей зоны м.о. и МП, рациональные подходы и принципы ме-

дицинского профотбора и оптимизацию периодических медицинских осмотров, актуально и необходимо для решения проблемы обеспечения гигиенической безопасности микробного производственного фактора для здоровья работников ПБ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности и научных исследований в Республике Беларусь на 2011–2015 гг. и 2016–2020 гг., изложенным соответственно в абзаце 5 части второй пункта 20 приложения к Указу Президента Республики Беларусь от 22 июля 2010 г. № 378, абзаце 8 пункта 4 приложения к Указу Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166, подпунктах 4.1 и 4.2 пункта 4 приложения к постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585, подпунктах 4.1 и 4.5 пункта 4 приложения 2 к постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190.

Диссертационная работа выполнялась в рамках НИОК(Т)Р заданий: 02.07 (№ ГР 20130922, 2013–2017) и 02.08 (№ ГР 20130928, 2013–2018) ОНТП «Современные условия жизнедеятельности и здоровьесбережение»; 68 (№ ГР 20171455, 2017) раздела «Микробные биотехнологии» и 146 (№ ГР 20170361, 2017–2019) раздела «Медицинские биотехнологии» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии 2020» ГП «Наукоёмкие технологии и техника» на 2016–2020 гг., а также НИОК(Т)Р по договорам, заключенным РУП «Научно-практический центр гигиены» на выполнение токсиколого-гигиенических исследований новых м.о. и МП в рамках заданий: 2.7 межгосударственной целевой программы ЕврАзЭС «Инновационные биотехнологии» на 2011–2015 гг. (№ ГР 20114879, 2011); 1.1, 1.6, 1.7, 1.19, 1.20, 2.2, 2.5, 2.7 ГНТП «Промышленные биотехнологии» (соответственно № ГР 20121322, 2012, № ГР 20115247, 2011, № ГР 20123127, 2012, № ГР 20131915, 2013, № ГР 20131916, 2013, № ГР 20121920, 2012, № ГР 20121324, 2012, № ГР 20121323, 2012).

Цель исследования: научно обосновать, разработать и внедрить систему комплексной медицинской профилактики, обеспечивающую гигиеническую безопасность промышленных микроорганизмов и микробных препаратов для здоровья работников биотехнологических предприятий.

Задачи исследования:

1. На основе экспериментально-аналитического изучения характера и особенностей биологического действия микроорганизмов-продуцентов разных таксономических групп и микробных препаратов разработать и внедрить инновационную методологию и комплекс методов их гигиенического регламентирования, нормирования и контроля содержания в воздухе рабочей зоны.

2. С использованием разработанной методологии обосновать предельно допустимые концентрации в воздухе рабочей зоны ряда новых моно- и поликомпонентных микробных препаратов, разработать и аттестовать в установленном порядке методики их контроля.

3. Установить особенности влияния микробного производственного фактора на состояние здоровья работников и разработать гигиенические требования к промышленным биотехнологиям, обеспечивающие сохранение здоровья работников.

4. Разработать доступные методы получения в лабораторных условиях тест-аллергенов из промышленных бактериальных и грибковых штаммов и обосновать их использование в аллергодиагностике для подтверждения профессионального генеза аллергопатологии микробной этиологии у работников биотехнологических предприятий.

5. Обосновать первичную и вторичную медицинскую профилактику профессиональных и производственно обусловленных заболеваний у работников, контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов, путем оптимизации профессионального отбора и медицинского обеспечения при проведении обязательных медицинских осмотров.

Объект исследования: промышленные штаммы м.о. и МП; подвергшиеся их воздействию лабораторные животные разных видов; работники ПБ, имеющие профессиональный контакт с м.о. и МП.

Предмет исследования: биологические эффекты воздействия м.о. и МП на организм; состояние здоровья и условия труда работников ПБ.

Научная новизна. Впервые осуществлено концептуальное развитие системы комплексной медицинской профилактики профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников, подвергающихся воздействию промышленных штаммов м.о., и выполнено научное обоснование инновационной методологии разработки гигиенических регламентов и нормативов, методик определения и контроля содержания в воздухе рабочей зоны м.о. и МП, эффективных подходов к оптимизации медицинского профессионального отбора, алгоритма и стандартных процедур проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников ПБ, критериев включения работающих в контакте с микробным производственным фактором лиц в группы риска и динамического наблюдения, конкретных требований и рекомендаций по медицинской профилактике профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости с учетом установленных особенностей биологического действия м.о. на организм.

Впервые обоснована рациональная методология гигиенического регламентирования и нормирования м.о. и МП, включающая экспериментальные унифицированные методики определения и количественные критерии оценки степени

патогенности и сенсibiliзирующей способности, классифицирования токсической и аллергенной опасности м.о. различной таксономической принадлежности и содержащих их МП (5 патентов), унифицированную экспериментальную модель ингаляционного воздействия и методы оценки биологического действия на организм, уточненные принципы и критерии нормирования м.о. и МП в воздухе рабочей зоны. На основании экспериментального моделирования микробных аэрозолей обоснована технология разработки объективных методов количественного определения м.о. в воздухе рабочей зоны, их метрологической характеристики и валидации МВИ.

Впервые у работников разных ПБ выявлены высокая распространенность патологических состояний (донозологических нарушений) со стороны основных органов и систем преимущественно аллергического и иммунопатологического характера, повышенные уровни заболеваемости с ВУТ, возрастающие с увеличением профессионального стажа работников, патогенетической основой которых являются установленные нарушения системы иммунитета, проявляющиеся угнетением факторов неспецифической резистентности кожи и слизистых оболочек, фагоцитарного звена иммунитета и гуморальных факторов защиты, дисбалансом в крови основных популяций и некоторых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, формированием механизмов аллергической реакции смешанного типа.

Лабораторной аллергодиагностикой с использованием полученных оригинальными методами тест-аллергенов из применяемых промышленных штаммов бактерий и дрожжевых грибов впервые установлена выраженная индукция в организме работников ПБ аллергических реакций смешанного типа, выявленные у 85,7% обследованных лиц на воздействие аэрозолей различных новых промышленных штаммов бактерий и у 81,1% работников, контактирующих с дрожжевыми грибами.

Полученные научные данные об особенностях вредного действия на организм работников микробного производственного фактора разных ПБ учитывались в обосновании и разработке комплекса мер первичной и вторичной медицинской профилактики.

Положения, выносимые на защиту

1. Научно обоснована инновационная методология гигиенического регламентирования микроорганизмов-продуцентов различной таксономической принадлежности и микробных препаратов, включающая рациональные методики экспериментального определения и количественные критерии оценки и классифицирования их по степени патогенности и аллергенной опасности, позволяющие объективно определять параметры патогенности и токсичности, класс опасности м.о. и квалифицировать их как промышленные штаммы, степень сенсibiliзирующей активности и класс аллергенной опасности м.о. и МП, учитываемые

в разработке профилактических мер защиты здоровья работников на этапе опытного производства и применения.

2. Усовершенствована методология гигиенического нормирования м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, включающая унифицированную экспериментальную модель воспроизведения ингаляционного воздействия, информативные морфофункциональные показатели организма и методы их определения, критерии их оценки, принципы и особенности обоснования ПДКврз м.о. и МП, позволявшая установить характер и дозозависимые закономерности развития биологических эффектов, доминирующие аллергические патогенетические механизмы реагирования организма лабораторных животных на субхроническое ингаляционное воздействие промышленного штамма пищевых дрожжей и новых монокомпонентных и комбинированных микробных препаратов, что послужило научно-методической основой для разработки их ПДК в воздухе рабочей зоны, обеспечивающих гигиеническую безопасность при производстве и применении.

3. Обоснована современная технология количественного определения содержания в воздухе м.о. и метрологической характеристики, позволяющая рационально разрабатывать аттестованные МВИ концентраций м.о. в воздухе, использование которых обеспечивает объективный контроль степени загрязнения ими воздуха производственной среды на соответствие ПДКврз, принятие необходимых превентивных мер.

4. Установленные у работников ПБ высокая частота и выраженность сдвигов показателей различных звеньев системы иммунитета и формирования в организме аллергических реакций микробной этиологии являются патогенетической основой распространенных донозологических нарушений здоровья работников преимущественно аллергического и иммунопатологического генеза, повышенных уровней заболеваемости с ВУТ, нарастающих с увеличением профессионального стажа, что аргументировало выделение в обособленный вредный производственный фактор биотехнологических предприятий м.о. и МП с характерным высоким риском развития у работников профессиональной аллергопатологии.

5. Гигиеническая безопасность микробного аллергоопасного производственного фактора для здоровья работников обеспечивается внедрением обоснованной системы комплексной медицинской профилактики, включающей рациональную методологию гигиенического регламентирования и нормирования м.о. и МП, требования по гигиене труда при их производстве и применении, первичную и вторичную профилактику при проведении обязательных медицинских осмотров работников ПБ.

Личный вклад соискателя ученой степени. Автор непосредственно обеспечивал планирование, обоснование цели и реализующих ее задач, организацию и выполнение исследований на всех этапах работы, обобщение и анализ получен-

ных результатов. В диссертационную работу частично включены совместно выполненные под руководством соискателя результаты диссертационного исследования аспиранта Т.С. Студеничник. Научные и методические разработки, а также их внедрение осуществлены автором совместно с сотрудниками республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (НПЦ гигиены). В совместных работах диссертанту принадлежит, помимо непосредственного участия в проведении НИР, обобщение, описание и интерпретация результатов с формулировкой основных научных выводов и практических рекомендаций.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на республиканских и международных конференциях, семинарах и иных форумах, в т. ч. за рубежом: «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2010–2017); «Новые методы в практике госсаннадзора» (Минск, 2011, 2016); VII, X–XIII конференциях Донозология®–2011, 2014–2017 (Санкт-Петербург, 2011, 2014–2017); Белорусской инновационной неделе, Форуме «Беларусь–Россия» (Минск, 2011); конференции, посвященной 90-летию БГМУ (Минск, 2011), 30-летию кафедры гигиены детей и подростков БГМУ (Минск, 2011) и 50-летию медико-профилактического факультета БГМУ (Минск, 2015); «Управление профессиональным здоровьем, окружающей средой и безопасностью в условиях производства и проживания» (Бобруйск, 2012); IV–VI международных научно-практических конференциях «Современные подходы к продвижению здоровья» (Гомель, 2012, 2014, 2016); «Сахаровские чтения 2013 (2015) года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 2013, 2015); «Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты» (Минск, 2013); IV съезде токсикологов России (Москва, 2013); научных сессиях БГМУ (Минск, 2014–2017); «Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития» (Минск, 2014); «Профессия и здоровье» (Брест, 2014, Минск, 2017, 2018); «Современные проблемы инфекционной патологии человека» (Минск, 2014); «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2015, 2017), «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2016); Дне специалиста по гигиене труда (Мозырь, 2016); «Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения» (Гродно, 2016); «Биотехнологии для здоровой и активной жизни в регионе ЦЕИ» (Минск, 2017); XII Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей (Москва, 2017); Научном совете РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды (Москва, 2017); «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (Гродно, 2018).

Полученные новые научные результаты исследований явились основой для подготовки 58 публикаций, 6 патентов, 14 рационализаторских предложений, для разработки ТНПА в форме токсикологических паспортов и заключений на 70 м.о.-производителей и МП, 5 ПДК и 4 МВИ содержания м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, 3 СанНиП, 6 постановлений Совета Министров и Министерства

здравоохранения Республики Беларусь, 9 методов и методик, 8 инструктивно-методических документов, утвержденных и введенных в действие в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь.

Опубликование результатов диссертации. По материалам исследований опубликованы 1 монография (12 авт. л.), 57 печатных работ, из них 32 статьи в рецензируемых журналах и сборниках научных трудов, 25 – в материалах международных и республиканских конференций и съездов. Общий объем опубликованных материалов – 25,68 авт. листа, из них 21,00 – объем публикаций, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоений ученых званий в Республике Беларусь.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 349 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка (48 страниц), включающего список использованных источников (288 русскоязычных и 55 иностранных), 58 публикаций и 50 разработок соискателя. Работа иллюстрирована 5 рисунками, содержит 60 таблиц, 3 приложения (всего 114 страниц, включая 46 страниц таблиц и рисунков).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

В первой главе приводится аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, включающий анализ существующих данных по характеристике современной биотехнологии, влиянию м.о.-продуцентов на здоровье человека и среду обитания, методическим подходам к гигиеническому регламентированию и нормированию в воздухе рабочей зоны м.о. и содержащих их МП. С учетом анализа новизны и значимости рассматриваемой проблемы, тенденций развития, проведенных в сравнении с достигнутыми гигиенической наукой результатами, обоснованы цель, реализующие ее задачи и направления диссертационного исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведены дизайн работы, общепринятые в санитарно-гигиенической и токсикологической практике методы гигиенических, токсикологических, иммуноаллергологических, биохимических, гематологических, микробиологических, клинико-лабораторных, статистических и иных исследований, использованных для достижения поставленных в работе задач, общими признаками которых являются высокие информативность и доступность, низкая стоимость. Используемые подходы, методы и объем исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Основные виды, методы, показатели и объем исследований

Виды и методы	Изучаемые показатели	Кол-во измере- ний
------------------	----------------------	--------------------------

1	2	3
Экспериментальные		
Токсикологические	Патогенность, токсигенность и токсичность 70 м.о. и МП при однократных интраназальных, внутрижелудочных, внутрибрюшинных и подкожных введениях белым крысам (1854 голов) и белым мышам (3626 голов)	5480
	Сенсибилизирующая способность 29 м.о. и МП при подостром ингаляционном воздействии на белых крыс (668 голов) по тесту внутрикожного опухания лапы (ВТОЛ)	2020

Окончание таблицы 1

1	2	3
	Кожно-раздражающее и irritативное действие 29 м.о. и МП на белых крысах (174 голов) и белых кроликах (87 голов)	1044
	Irrитативное действие 29 м.о. и МП на белых кроликах (87 голов)	261
	Специфическая активность 2-х бактериальных и грибкового тест-аллергенов по ВТОЛ при внутрикожной сенсибилизации белых мышей (51 голов)	1204
	Моделирование ингаляционного воздействия (в течение месяца) на белых крыс (244 головы) 5 м.о. и МП в 3–4 снижающихся концентрациях	3880
Физиологические	Динамика массы тела, относительные коэффициенты 6 внутренних органов, суммационно-пороговый показатель, частота сердечных сокращений	1111
Клинико-лабораторные	Гематологические показатели (18): содержание в крови форменных элементов (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, моноциты, лимфоциты, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы) и гемоглобина, средний объем эритроцитов и тромбоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, коэффициент вариации эритроцитов тромбоцитов, стандартное отклонение эритроцитов, гематокрит	>4300
	Биохимические показатели крови: общий белок, глюкоза, общий билирубин, мочевины, креатинин, креатининкиназа, фосфокиназа, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансфераза, холинэстераза, лактатдегидрогеназа, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, SH-группы, глутатион восстановленный, антитромбин, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, флуоресценция битирозина и триптофанилов белков; сукцинатдегидрогеназа в гомогенате печени	2380
Иммунологические	Спонтанный и зимозанстимулированный НСТ-тест гранулоцитов крови, величина фагоцитарного резерва, МТТ-тест лимфоцитов со стимуляцией ФГА и ConA, содержание в крови Т-лимфоцитов, лизоцима, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G, активность комплемента и компонентов C3, C4, бактерицидная активность сыворотки крови (БАСК)	>2600
Аллергологические	Активная кожная анафилаксия и ГЗТ по ВТОЛ, реакции специфического дегранулирования тучных клеток, НСТ-теста (РСНСТ), лейколизиса (РСЛЛ), бласттрансформации лимфоцитов в МТТ-тесте, ингибирования рецепторов Т-лимфоцитов (РСИРЛ)	>2200
Микробиологические	Дисбиотическое действие м.о. на состояние микробиоты толстого кишечника (по 9 группам м.о.) 18 групп белых крыс	6480
	Диссеминирующее действие м.о. на организм белых крыс (микробиологическая идентификация в отпечатках на селективных средах 6 органов)	1296
Разработка МВИ м.о.	Моделирование микробных аэрозолей, микробная обсемененность воздуха, культивирование и количественная оценка концентраций 7 изучаемых м.о.	4620
Состояние здоровья работников ПБ		
Эпидемиологические	Иммунопрескриптивный анализ распространенности иммунопатологических состояний и донозологических нарушений со стороны основных органов и систем среди интервьюированных работников 3 предприятий ПБ (86 человек) и группы сравнения (147 человек). Анализ заболеваемости с ВУТ экспонированной группы работников ПБ и группы сравнения по данным листов ВН	223
Функциональные	Функция внешнего дыхания (ЧД, ЖЕЛ, ОФВ, ОФВ1, ИТ и др.) у работников ПБ (71 человек) и группы сравнения (65 человек)	680

Клинико-лабораторные	Иммунологическая резистентность кожи и слизистой оболочки носоглотки (15 показателей) у работников ПБ (91) и группы сравнения (137)	1365
	Показатели фагоцитарного (9), клеточного (32) и гуморального (9) звеньев системы иммунитета, лабораторной алергодиагностики с тремя тест-аллергенами (10), гемограммы и лейкоцитарной формулы крови (18) у работников ПБ (73 человека) и группы сравнения (20 человек)	6342
Генотипирование	ПЦР-анализ полиморфизма генов цитохрома P450, эпоксидгидролазы и интерлейкина-4 у работников ПБ (22) и группы сравнения (12)	510

Дизайн токсиколого-гигиенических исследований м.о. и МП. Объектом токсиколого-гигиенических исследований послужили 46 применяемых и новых штаммов м.о. и 24 МП на их основе, разработанные государственным научным учреждением «Институт микробиологии НАН Беларуси», государственным научным учреждением «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», научно-исследовательской лабораторией молекулярной генетики и биотехнологии БГУ, республиканским унитарным предприятием «Институт защиты растений» и др.

Экспериментальные исследования по оценке воздействия м.о. и МП на организм теплокровных животных выполнены на беспородных белых крысах (массой 160–200 г) и белых мышах (массой 16–24 г), белых кроликах (массой 1500–2000 г). Условия обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта основывались на принципах биоэтики. Подбор животных и формирование из них однородных опытных и контрольных групп осуществлены с учетом массы тела (колебания не более 10%), отсутствия различий в поведении, общем состоянии, состоянии кожи и шёрстного покрова, видимых слизистых оболочек, состояния микробиоты кишечника.

Экспериментальные токсиколого-гигиенические исследования м.о. и МП выполнялись в 4 этапа в соответствии с требованиями действующих ТНПА и инструктивно-методических документов, с использованием оригинальных методов и методик, разработанных диссертантом совместно с соавторами в процессе работы. На 1 этапе работы выполняли эксперименты по определению параметров вирулентных, токсических и токсигенных свойств новых штаммов м.о. и МП, на 2 этапе определяли их раздражающее действие на кожные покровы и слизистые оболочки глаз животных, на 3 этапе экспериментов устанавливали сенсibiliзирующую способность м.о. и МП. На 4 этапе при субхроническом ингаляционном воздействии на организм белых крыс в последовательно снижающихся концентрациях изучали особенности биологического действия промышленного штамма хлебопекарных дрожжей и новых моно- («Стимул», «Бетапротектин») и многокомпонентных («Жыщень», «Профибакт™-Фито») МП для обоснования гигиенических нормативов. На унифицированной модели интраназального месячного (5 раз в неделю) введения белым крысам суспензии м.о. или МП в объеме по 0,1 см³ (контроль – введение культивационной питательной среды препарата, опыт – ингаляционное воздействие в расчетных концентрациях на уровнях 1,0×10⁹, 1,0×10⁷, 1,0×10⁵, 1,0×10³⁻⁴ м.кл./м³) оценены

дозозависимые биологические эффекты с определением известными и адаптированными методами у животных комплекса показателей токсического (интегральные и биохимические показатели), иммунотоксического, аллергического (специфические тесты и реакции выявления механизмов аллергических реакций четырех типов), гематоксического (гемограмма, лейкоцитарная формула), диссемилирующего и дисбиотического действия на организм (таблица 1).

Дизайн исследований состояния здоровья работников ПБ. В отношении работников ПБ проводился комплекс медицинских услуг (обследование), направленных на установление причинно-следственной связи состояния их здоровья с воздействием микробного производственного фактора.

Для оценки особенностей влияния микробного фактора на организм при проведении профпатологического осмотра выполнено целенаправленное медицинское интервьюирование по специально разработанному опроснику 25 работников производства пищевых дрожжей ОАО «Минский дрожжевой комбинат» (МДК), 33 работников производства МП ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» (БЗБ), 28 работников цеха микробного синтеза лимонной кислоты ОАО «Скидельский сахарный комбинат» (ССК).

Факторы иммунологической резистентности кожи и слизистых, гуморальные иммунные факторы слюны изучены у 91 работника ПБ (5 работников РУП «Белмедпрепараты» и 86 работников МДК, БЗБ, ССК). Углубленному иммунологическому, аллергологическому и генотипическому «обследованию» на основании их информированного согласия подвергались 35 работников БЗБ и 38 работников МДК (1-я и 2-я экспонированные группы). В качестве тест-аллергенов в лабораторных методах аллергодиагностики использовали экстракты-аллергены, полученные оригинальными методами из бактерий штаммов *Bacillus subtilis* 494 (ЭВ.s.) и *Pseudomonas fluorescen* S32 (ЭPs.f.), входящих в состав производимых на БЗБ МП «Бактоген» и «Стимул», и биомассы сухих дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 (ЭАд).

Полученные результаты интервьюирования и изучения комплекса иммунологических, аллергологических, гематологических, генотипических и других показателей организма работников ПБ, определяемых общепринятыми и адаптированными методами и приемами (таблица 1), сопоставляли с аналогичными результатами обследования 137 человек общей группы сравнения (лабораторные нормативные параметры показателей) и 20 человек местного контроля, сопоставимо подобранных по половозрастному признаку и не имевших профессионального контакта с химическими и биологическими аллергенами и другими выраженными производственными вредностями.

Для выявления возможной генетической предрасположенности работников ПБ к развитию аллергопатологии методом ПЦР-амплификации образцов ДНК, выделенных из периферической крови 22 работников МДК с аллергическими

проявлениями со стороны бронхолегочной системы, и 12 практически здоровых работников администрации (группа сравнения), выполнен анализ полиморфных вариантов генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков (CYP1A1, EPHX1) и цитокина ИЛ-4 (ПДРФ-анализ).

При профпатологическом обследовании у 71 работника МДК и 65 человек группы сравнения выполнено измерение и анализ показателей функции внешнего дыхания. Для оценки влияния условий труда на состояние здоровья работников МДК использован метод интерпретационного анализа в возрастном-стажевом аспектах общей и по основным классам заболеваемости с ВУТ за 2010–2012 гг.

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами токсико- и биометрии, параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 11 (StatSoft, США) и STATISTICA 10 (Microsoft, США, сер. № ВХХR207F383402FA-V) в сравнении с результатами опытной или экспонированной группы с показателями группы контроля или сравнения, или физиологической нормы.

В третьей главе «Методология и методики гигиенического регламентирования м.о.-продуцентов разных видов и МП на их основе» на основании анализа литературных источников и результатов экспериментального изучения м.о. разной таксономической принадлежности и МП на их основе научно обоснована и апробирована методика определения степени их патогенности, токсичности и токсигенности, установления класса опасности, эта методика включает унифицированные условия постановки острых модельных экспериментов при ингаляционном, внутрижелудочном, внутрибрюшинном и подкожном введениях в организм лабораторных белых крыс и мышей испытуемых м.о. или МП в стандартных концентрациях и дозах, учет в течение 5 суток наблюдения и оценка результатов, определение степени их токсичности по величине интегрального показателя патогенности, объективные количественные критерии определения класса токсической опасности (3 патента [88–89, 91]).

Степень патогенности определяется способностью вызывать патологический процесс в макроорганизме с возможным летальным исходом при однократных ингаляционном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях лабораторным животным строго определенного количества м.о.

Для качественно-количественной оценки выраженности патогенности и определения класса опасности м.о. и МП предложено использовать интегральный показатель патогенности (ИПП), отражающий отсутствие или слабо выраженную (допустимую) вирулентность испытуемого штамма м.о. или МП при введении его в стандартных дозах внутрижелудочно белым крысам (по 3,0 см³ в концентрации $1,0 \times 10^9$ м.кл./см³ на 180 г массы животного) и внутрибрюшинно

белым мышам (по 0,5 см³ в концентрации 1,0×10⁹ м.кл./см³ на 20 г массы животного). Так, при отсутствии павших животных в опытных группах или регистрации условно допустимой летальности – 1 из 6 белых крыс при внутрижелудочном и 1–2 из 8 белых мышей при внутрибрюшинном введениях в период наблюдения рассчитывают величину интегрального показателя патогенности (С_{ипп} в м.кл./кг) м.о. или МП по формуле:

$$C_{ипп} = (Д : М) \times 1000, \quad (1)$$

где *Д* – среднеарифметическая величина фактически введенных доз препарата в количестве микробных клеток на животное, рассчитываемых с учетом стандартной дозы и индивидуальной массы каждого животного в опытной группе;

М – средняя масса животных опытной группы в г;

1000 – коэффициент пересчета на кг массы тела животных.

При регистрации в период наблюдения гибели 2-х и более белых крыс из 6 в группе на внутрижелудочное введение, а на внутрибрюшинное введение в группе белых мышей 3 и более из 8, опыты аналогично повторяют, последовательно снижая стандартную дозу суспензии препарата на порядок (в 10, 100 и более раз при необходимости). Расчет С_{ипп} проводят по формуле (1) с учетом фактически введенных доз испытуемого препарата.

В зависимости от установленной в острых опытах при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях С_{ипп} исследованные образцы м.о. и МП дифференцируют по степени патогенности и классам опасности, согласно следующим обоснованным количественным критериям, приведенным в таблице 2.

Таблица 2. – Классификация м.о. и МП по степени патогенности и опасности

Интегральный показатель патогенности – С _{ипп}	Класс опасности (степень патогенности)			
	I	II	III	IV
С _{ипп} при внутрижелудочном введении белым крысам, м.кл./кг	5,5×10 ⁷ и менее		5,6×10 ⁷ –5,0×10 ⁹	5,1×10 ⁹ и более
С _{ипп} при внутрибрюшинном введении белым мышам, м.кл./кг	5,0×10 ⁵ и менее		5,0×10 ⁶ –5,0×10 ⁹	5,1×10 ⁹ и более

Примечание – I класс – чрезвычайно опасные (1 и 2 группы патогенных м.о.); II класс – высокоопасные (3 и 4 группы м.о. – возбудителей инфекционных заболеваний); III класс – умеренно опасные м.о. (слабо патогенные); IV класс – малоопасные м.о. (непатогенные).

Для определения **токсигенности препарата** используют культуру м.о. в исходной стандартной концентрации 1,0×10⁹ м.кл./см³, готовую форму МП испытывают в такой же исходной стандартной концентрации м.о. Культуральную среду стерилизуют через фильтры Зейтца и фильтрат в стандартной дозе (по 0,5 см³ на 20 г массы животного) вводят белым мышам опытной группы (не менее 6 особей) подкожно в наружный сегмент бедра задней лапы. При регистрации в течение 5 суток наблюдения летальности животных опытной группы, отечно-воспалительной реакции и некротического поражения в месте подкожного введения и прилегающих тканях, превышающих по выраженности такие же у животных контрольной

группы, препарат оценивают как обладающий высокой токсигенностью (токсичность экзотоксинов, в основном грамположительных патогенных бактерий).

Определение токсичности препарата. Суспензию убитых термообработкой м.о. или МП в исходной стандартной концентрации $1,0 \times 10^6$ м.кл./см³ вводят белым мышам внутрибрюшинно в стандартной дозе по 1,0 см³ на 20 г массы животного. При отсутствии в течение 2 суток наблюдения летальности или регистрации гибели 1 из 6 опытных белых мышей испытуемый препарат оценивают как мало- или умеренно токсичный, при гибели 2-х и более животных в опытной группе относительная величина показателя трактуется как ниже $5,0 \times 10^7$ м.кл./кг и препарат оценивают как высоко токсичный.

Уточнены токсиколого-гигиенические критерии квалифицирования м.о.-продуцентов как промышленные штаммы. **Критериями** для запрещения промышленного использования м.о. или МП являются:

летальность хотя бы одного опытного животного после интраназального введения стандартной дозы суспензии м.о. или МП белым крысам и мышам;

величина ИПП при введении м.о. или МП в желудок белых крыс $5,5 \times 10^7$ м.кл./кг и менее, а при введении внутрибрюшинно белым мышам – $5,0 \times 10^6$ м.кл./кг и менее (м.о. и МП I и II классов опасности);

м.о. или МП обладает высокой токсичностью и токсигенностью.

М.о. III и IV классов опасности квалифицируют как промышленные штаммы и допускают для применения в ПБ, что отражается в токсикологическом паспорте на изученный штамм м.о. или заключении по токсиколого-гигиенической оценке МП.

Применение разработанной методики [73] при экспериментальном исследовании новых штаммов м.о. и МП на их основе позволило установить объективные и достоверные параметры патогенности, токсигенности и токсичности, определить класс опасности изученных м.о. и квалифицировать их как промышленные штаммы, что отражено в разработанных 46 «Токсикологических паспортах на штаммы бактерий», которые внедрялись в практическую деятельность учреждений-разработчиков м.о. путем их внесения в Коллекцию непатогенных м.о. и использования для разработки новых МП.

Анализ результатов экспериментов показал, что величины ИПП на МП в основном незначительно отличаются от таких же на изолированное воздействие входящих в их состав м.о., что свидетельствует о простой суммации характера острого комбинированного действия на организм м.о. и о слабом влиянии культивационной питательной среды МП на патогенность м.о. Однако введение в состав МП биологически активных веществ может существенно отразиться на степени токсичности МП, как в примере с МП «Гулливер», когда гидрогумат торфа в его составе значительно усилил токсическое действие бактерий *Ps. aureofaciens* A 8-6.

Проведенные исследования подтвердили адекватность и объективность методики количественной оценки степени патогенности м.о. и МП, обоснованность разработанных критериев классифицирования их опасности, которые согласуются с общепринятыми критериями установления класса опасности промышленных веществ по ГОСТ 12.1.007-76.

С учетом особенности изучения жизнеспособных м.о. и МП на их основе разработана унифицированная **методика экспериментального определения их аллергенной активности и опасности** на основе методов воспроизведения, выявления и оценки ГЗТ в следующих стандартных условиях эксперимента (2 патента [90, 92]). Ежедневно в течение 5 дней белым крысам опытной группы вводят интраназально по 0,1 см³ на 180 г массы животного суспензию живой культуры м.о. или МП в стандартной концентрации $1,0 \times 10^8$ м.кл./мл. Выявление на 6-е сутки опыта сенсibilизации по ГЗТ производят постановкой провокационной пробы (ВТОЛ) внутрикожным введением стандартной дозы ($1,0 \times 10^6$ м.кл./животное) суспензии м.о. в объеме по 0,06 см³ в подушечку задней лапы подопытных животных. Учет ВТОЛ проводят по разнице результатов измерения толщины тестируемой лапы животных опытной и контрольной групп до и через 24 часа после введения в мм с последующим пересчетом по шкале в относительные величины интегрального показателя ВТОЛ в баллах. Определяют степень и класс аллергенной активности и опасности м.о. или МП с использованием разработанных нами количественных критериев оценки степени аллергенной активности и опасности промышленных веществ [68], приведенных в таблице 3.

Таблица 3. – Шкала классификационной оценки м.о.-продуцентов и МП по степени аллергенной активности и опасности

Критерии	Классы аллергенной активности, сила аллергена (степень опасности)			
	1 Сильные (чрезвычайно опасные)	2 Выраженные (опасные)	3 Умеренные (умеренно опасные)	4 Слабые (малоопасные)
H ¹⁾	75 и более	более 50	50 и более	25 и более
Pt ²⁾	<0,01-0,001	<0,05-0,01	<0,05	>0,05
Px ³⁾	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание – H¹⁾ – выявляемость сенсibilизации по частоте положительного теста ВТОЛ в баллах у животных опытной группы в %; Pt²⁾ – уровень значимости достоверных различий средне-групповых величин интегрального показателя ВТОЛ в опытной и контрольной группах по критерию t или U; Px³⁾ – уровень значимости достоверных различий среднегрупповых величин интегрального показателя ВТОЛ в опытной и контрольной группах по критерию «X» Ван-дер-Вардена.

Апробация методики при экспериментальном изучении новых м.о. и МП, осуществлялось не в отдельном специальном эксперименте (как по традиционной методике на белых мышах или морских свинках), а в рамках 4 этапа токсиколого-гигиенических исследований при ингаляционном воздействии на одних и тех же опытных и контрольных группах белых крыс [75].

Предложенная методика более чувствительна и объективна по сравнению с аналогом определения их аллергенной активности по ГНТ *in vitro* (МУ № 5789/1–91). Так, по данным Н.И. Шеиной (2008), бактерии *Micrococcus* и *Rhodococcus* не проявляли в ингаляционных экспериментах сенсибилизирующие и иммуностропные свойства. В то же время по нашей методике МП «Антойл» (смесь бактерий штаммов *Pseudomonas putida* 10АП, *Rhodococcus ruber* 2В, *Rhodococcus sp.* R1-3ФН и *B. subtilis* 6/2 АПФ1) и «Родобел Т2» (смесь бактерий штаммов *Rhodococcus wratislaviensis* Г-13 и *Rhodococcus ruber* 1НГ-30П, *B. subtilis* 2-4-201N и *Bacillus sp.* 4НГ-ПСД) дифференцированы ко 2 классу опасности, а МП «Клинбак» (содержащий в смеси бактерии *Rhodococcus sp.* 1НГ) – к 1 классу. Согласно аналогу м.о. *B. subtilis*, *Trichoderma* проявляли только слабые сенсибилизирующие свойства, тогда как изученные по нашей методике: МП «Лигнорин» (на основе грибов *Trichoderma lignorum* Harz. Т 13-82) и МП «Жыцень» (смесь м.о., содержащая грибы *Trichoderma sp.* R-15) обладали выраженной сенсибилизирующей способностью и отнесены к 2 классу опасности; МП «Бактрин» (смесь бактерий *B. subtilis* в концентрации $5,55 \times 10^8$ м.кл./м³) отнесен к 1 классу, МП «Бетапротектин» (бактерии *B. subtilis* М-22) и МП «Бактоген-паста» (бактерии *B. subtilis* 494) – к 2 классу опасности.

Анализом результатов экспериментов установлены следующие характерные особенности:

аллергенная активность разных штаммов м.о. даже одного рода и вида существенно различается, например, бактерии *Brevebacterium flavum* КМБУ 7748 обладают слабой (4 класс), а *Brevebacterium lactofermentum* КМБУ 7744 сильной сенсибилизирующей способностью (1 класс), бактерии штамма *B. subtilis* КМБУ 2003 дифференцированы к 4 классу, штамм БИМ В-262 (в составе МП «Фрутин») – к 3 классу, а штаммы *B. subtilis* М-22 (в составе МП «Бетапротектин») и *B. subtilis* А-32 (в составе МП «Фитопротектин») с выраженной сенсибилизирующей активностью отнесены к 2 классу аллергенной опасности, что определяет необходимость изучения аллергенной активности каждого штамма м.о.;

микроскопические грибы (особенно рода *Penicillium*) и спорообразующие бактерии (особенно *Bacillus subtilis*), как правило, проявляют более сильную сенсибилизирующую способность;

аллергенная активность комбинированных МП преимущественно обусловлена м.о. с более высокой сенсибилизирующей способностью (например, в МП «Люцерна», «Галега» и «Клевер» – бактерий *Bacillus sp.* ФМБ № 7, в МП «Биолинум», «Гордебак» и «Клинбак» – бактерии *Enterobacter sp.* В-410 и *Enterobacter sp.* В-409, *Enterobacter cloacae* 64Ф – как сильные аллергены), или простой суммацией аллергических эффектов входящих в их состав м.о. (например, МП «Антойл», «Бактопин» и др.).

Разработанные методики определения и оценки степени патогенности и сенсibiliзирующей способности более рациональны по сравнению с ранее применяемыми, поскольку позволяют снизить затраты на исследование одного препарата не менее чем на 1057 долл. США (в ценах на 01.01.2018).

В четвертой главе «Экспериментальное обоснование гигиенических нормативов и методик контроля содержания в воздухе рабочей зоны промышленных штаммов м.о. и МП на их основе» приведено обоснование усовершенствования методологии гигиенического нормирования м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, которая формализована в инструкциях по применению № 008-0914 [73] и № 009-1015 [75]. Для получения достоверных данных и объективного обоснования ПДКврз м.о. и МП предложено применять унифицированную экспериментальную модель воспроизведения ингаляционного воздействия, информативные морфо-функциональные показатели организма и методы их определения, критерии оценки установленного общетоксического, аллергического, иммунотоксического, дисбиотического и диссеминирующего действия, определения пороговой и недействующей концентраций по лимитирующим показателям, уточненные принципы обоснования величины ПДКврз, класса опасности нормированных м.о. и МП, особой отметки аллергической опасности к гигиеническому нормативу.

Использование указанных унифицированных методических подходов и принципов обоснования ПДКврз м.о. и МП приведем на примерах наших экспериментальных исследований по определению особенностей биологического действия на организм белых крыс и нормированию хлебопекарных дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* П153 (ХДГ), нового комбинированного МП «Профибакт™-Фито» (на основе штаммов бактерий *Bacillus sp. BB58-3* и *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17*) при субхроническом ингаляционном пути поступления в снижающихся концентрациях.

ХДГ в острых опытах не проявляли существенных патогенных (IV класс опасности), токсигенных, токсических и раздражающих кожу и слизистые оболочки свойств, обладают выраженной сенсibiliзирующей способностью (2 класс аллергенной опасности).

При субхроническом поступлении в организм белых крыс в высокой концентрации ($1,0 \times 10^9$ м.кл./м³) ХДГ вызывали у животных опытной группы индукцию выраженного алергизирующего эффекта преимущественно по немедленному анафилактическому (выраженная реакция активной кожной анафилаксии) и замедленному клеточноопосредованному (высокие уровни провокационных кожных тестов выявления ГЗТ) типам гиперчувствительности при умеренной активации механизма комплементзависимого цитотоксического типа алергических реакций (повышенный уровень РСЛЛ и высокая комплементарная активность сыворотки крови). Иммунотоксическое действие ХДГ проявлялось иммуномодулирующей способностью в отношении возрастания содержания в сыворотке

крови лизоцима и компенсаторных сдвигов показателей фагоцитарной функции гранулоцитов крови, сопровождаемое отдельными токсическими эффектами (существенное по сравнению с контролем снижение ОКП печени и почек, содержания в сыворотке крови холестерина на фоне значимого уменьшения в периферической крови количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и показателя гематокрит, достоверного возрастания количества нейтрофильных клеток и тенденции к снижению удельного количества лимфоцитов).

На ингаляционное воздействие ХДГ в концентрации в 100 раз ниже ($1,0 \times 10^7$ м.кл./м³) у животных 2-й опытной группы выявлены только некоторые признаки токсического действия на организм (статистическая тенденция к снижению ОКП печени, содержанию в крови гемоглобина, гематокрита и количества тромбоцитов, значительное возрастание в сыворотке крови содержания мочевины). В то же время у животных 2-й опытной группы установлено формирование в организме выраженных аллергических процессов немедленного анафилактического и замедленного клеточноопосредованного типов на фоне возрастания содержания в сыворотке крови лизоцима.

На испытанные высокие концентрации дрожжевых клеток не установлено диссеминирующего (отсутствие обсемененности *S. cerevisiae* П153 крови и внутренних органов животных) и дисбиотического (состояние микробиоты кишечника опытных животных существенно не изменилось по отношению к фоновым значениям и показателям контрольной группы) действия.

Следовательно, испытанные высокие концентрации препарата являлись эффективно действующими, а типичным и характерным проявлением дозозависимого вредного действия на организм ХДГ стал аллергический эффект (лимитирующий показатель), у опытных животных на воздействующую концентрацию $1,0 \times 10^3$ м.кл./м³ не выявлены существенные сдвиги всех изученных морфофункциональных показателей организма, на основании чего она признана как недействующая. На основании этого обоснована величина ПДК_{врз} клеток дрожжевых грибов промышленного штамма *Saccharomyces cerevisiae* П153 на уровне 1000 м.кл./м³, III класс опасности с отметкой «аллерген» [65].

Штаммы бактерий *Bacillus* sp. BB58-3 и *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17 и содержащий их МП «Профибакт[™]-Фито» (МППФ) в острых опытах не проявляли существенных вирулентных (IV класс опасности), токсигенных, токсических и раздражающих кожу и слизистые оболочки свойств. Комбинированный препарат обладает выраженной сенсibiliзирующей способностью (2 класс аллергенной опасности).

При ингаляционном в течение месяца воздействии МППФ на белых крыс в фактических концентрациях $1,7 \times 10^{10}$, $4,04 \times 10^7$ и $3,59 \times 10^5$ м.кл./м³ препарат проявлял эффективное токсическое, аллергенное и иммунотоксическое дей-

ствие, с преобладающим аллергическим эффектом немедленного анафилактического и замедленного клеточноопосредованного типов. В концентрации МППФ на уровне $5,4 \times 10^4$ м.кл./м³ большинство изученных морфофункциональных показателей организма опытных животных не имели статистически значимых отличий от таковых в контрольной группе, но выявлено формирование аллергического процесса по достоверному возрастанию специфической активности гранулоцитов крови в генерации активных форм кислорода с тенденцией увеличения величины активной кожной анафилактической реакции, статистическая тенденция к снижению резервного кислородзависимого потенциала фагоцитарной функции гранулоцитов крови и относительного количества нейтрофилов на фоне значимого роста лимфоцитов в крови и слабого увеличения активности фермента СДГ в печени ($p < 0,1$).

Поскольку установлено, что ведущим критерием вредного влияния на организм МППФ выражается в аллергическом действии, а концентрация препарата на уровне $5,4 \times 10^4$ м.кл./м³ является пороговой по лимитирующему показателю аллергического эффекта, то, применяя величину коэффициента запаса 10 к пороговой концентрации препарата и учитывая правила округления, обоснована ПДКврз МП «Профибакт™-Фито» на уровне 5000 м.кл./м³ по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus sp. BB58-3* и *Pseudomonas aurantiaca B-162/255.17*, III класс опасности с отметкой «аллерген» [64].

Аналогичным образом обоснованы ПДКврз МП «Стимул» на уровне $1,0 \times 10^4$ м.кл./м³ штамма бактерий *Ps. fluorescens S32*, IV класс опасности; МП «Бетапротектин» на уровне 1000 м.кл./м³ штамма бактерий *B. subtilis M-22*, III класс опасности с отметкой «аллерген»; МП «Жыцень» на уровне 5000 м.кл./м³ по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Pseudomonas sp.-11* и *Bacillus sp.-49*, III класс опасности с отметкой «аллерген» [60–61, 63].

Разработка инструментальных методов количественного определения содержания м.о.-продуцентов в воздухе на основе моделирования микробных аэрозолей. В основе разработки методов определения содержания в воздухе рабочей зоны разных видов и штаммов м.о. заложена обоснованная нами технология экспериментального моделирования разных концентрационных уровней микробных аэрозолей в ингаляционной камере, культивирования выделенных из отобранных проб воздуха м.о. в оптимизированных условиях, подбора или разработки для каждого конкретного штамма м.о. селективной питательной среды (СПС), последующего подсчета характерных колоний с оценкой тинкториальных, культуральных и биохимических показателей м.о., расчета их количества в отобранном объеме воздуха и перерасчета на 1 м³ воздуха.

Приводим технологию разработки методов определения м.о. на примере хлебопекарных дрожжевых грибов штамма *S. cerevisiae Л153*. Штамм

S. cerevisiae Л153 проявлял типичные культурально-морфологические и биохимические свойства. Для оптимизации параметров отбора проб, установления рабочих характеристик детектора (чашки Петри с подобранной СПС) и концентрационных зависимостей на каждом этапе модельного эксперимента в ингаляционной камере использовали рабочие разведения 10^3 и 10^5 КОЕ/см³ препарата и проводили отбор проб воздуха в диапазоне объемов от 10 до 20 дм³.

Выявлены следующие закономерные зависимости динамики роста м.о. на последовательных этапах модельного эксперимента в фиксированном объеме заправочной камеры. При моделировании с начальной концентрацией препарата 10^3 КОЕ/см³ получены следующие результаты (рисунок, а).

При отборе проб воздуха объемом 10 дм³, 15 дм³, 20 дм³ зависимости были степенными и выражались соответствующими формулами:

$$y = 1,82x^{1,66}; \quad y = 3,62x^{1,59}; \quad y = 4,91x^{1,56}, \quad (2)$$

с коэффициентами аппроксимации, соответственно, $R^2 = 0,99$, $R^2 = 0,90$ и $R^2 = 0,97$.

При моделировании с концентрацией препарата 10^5 КОЕ/см³ получены следующие результаты (рисунок, б). При отборе проб воздуха объемом 10 дм³, 15 дм³, 20 дм³ зависимости были линейными и выражались формулами, соответственно:

$$y = 22,46x - 17,6; \quad y = 26,17x - 9,27; \quad y = 51,2x - 35,87, \quad (3)$$

с коэффициентами аппроксимации соответственно: $R^2 = 0,98$, $R^2 = 0,98$, $R^2 = 0,94$.

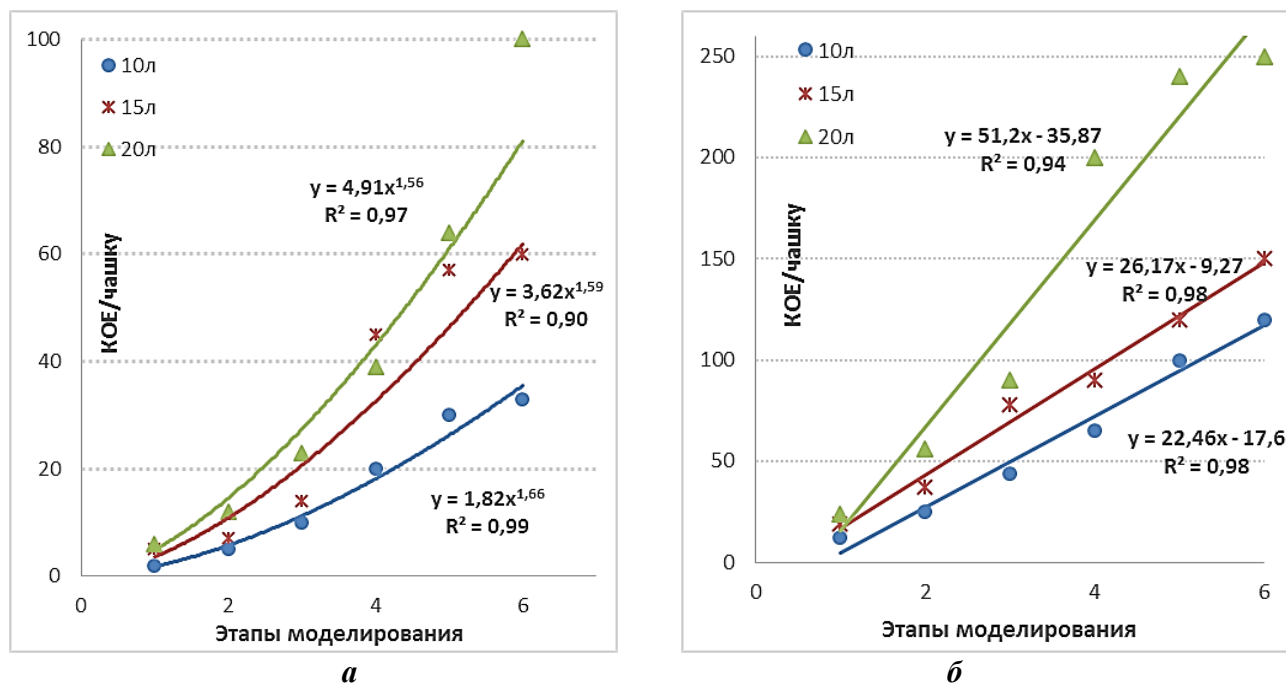


Рисунок. – Динамика роста *S. cerevisiae* Л153 на последовательных этапах модельного эксперимента (КОЕ/чашку) с начальной концентрации 10^3 КОЕ/см³ (а) и 10^5 КОЕ/см³ (б)

Таким образом, в модельном эксперименте были установлены оптимальные параметры и условия количественного определения концентрации штамма *S. cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны, что позволило разработать и утвердить

метод его определения в воздухе рабочей зоны [87]. Нижний предел измерения концентрации составляет 15 КОЕ/м³, верхний уровень измерения концентрации не ограничен и регулируется объемом отобранной пробы воздуха и верхним пределом линейности для разработанного метода, который составляет не более 150 колоний на чашку. Высокие коэффициенты аппроксимации свидетельствуют о высокой достоверности результатов количественного определения концентрации МП в воздухе рабочей зоны и достаточной чувствительности метода.

Согласно приведенной технологии разработаны методы определения содержания в воздухе рабочей зоны МП «Стимул», «Жыцень», «Бетапротектин», «ПрофибактTM-Фито» [81–84].

Технология метрологической аттестации методов определения м.о. в воздухе и разработки МВИ концентрации м.о.-продуцентов и микробных препаратов в воздухе рабочей зоны. Соблюдение разработанных гигиенических нормативов м.о. и МП на их основе возможно только при объективном динамическом контроле с использованием аттестованными микробиологическими лабораториями валидированных методик количественного определения м.о. в воздухе рабочей зоны. Однако в мировой практике отсутствовали унифицированные подходы по аттестации МВИ концентраций м.о. в воздухе, что не позволяло использовать разработанные методы для контроля загрязнения воздуха микробным аэрозолем в производстве. В связи с этим, используя общие принципы метрологической оценки МВИ содержания м.о. в воде, пищевых продуктах и кормах для животных (формулы расчета операционных характеристик), впервые разработана технология метрологической оценки категорийных характеристик и валидности методов определения м.о. и МП в воздухе и алгоритм разработки аттестованной МВИ концентраций м.о. в воздухе рабочей зоны, изложенные в инструкции по применению № 009-1015 [75].

Технология метрологической характеристики разработанных методов определения содержания клеток штаммов м.о. основана на анализе статистических данные результатов 20 серий измерений образцов проб воздуха рабочей зоны производства м.о. или МП с двукратным подсчетом двумя операторами на параллельных чашках общего количества колонии, характерных по культурально-морфологическим признакам для штаммов м.о. путем оценки прецизионности методики и неопределенности подсчета по установлению показателей взвешенного совокупного относительного стандартного отклонения, стандартного отклонения и значения предела повторяемости, стандартного отклонения промежуточной прецизионности (внутрилабораторной воспроизводимости), расширенной неопределенности измерения данной методикой при выполнении в условиях лаборатории; оценки пропорциональности (линейности) методики, ее специфичности и селективности по показателям чувствительности, специфичности,

частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов, эффективности, селективности и верхнему пределу линейности.

Сформулированные метрологические подходы использованы для разработки аттестованных МВИ концентраций в воздухе рабочей зоны м.о., входящих в состав МП «Бетапротектин», МП «Стимул», МП «ПрофибактTM-Фито» [71–72, 74]. В последующем технология метрологических исследований была усовершенствована по принципиальным позициям с учетом требований новых стандартов (ISO/TS 13843-2017 и др.) и предусматривала моделирование трех уровней контаминации воздуха клетками *S. cerevisiae* Л153 в диапазоне от 15 до 2000 КОЕ/м³, включая значения 2 ПДК, расчет операционных характеристик для каждого уровня измерений и последующую агрегацию результатов как максимально полученных в целом для методики [1, 57]. В таблице 4 приведены метрологические характеристики разработанной МВИ концентрации клеток *S. cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны, на основании этих характеристик она впервые была аттестована в установленном порядке [78].

Использование аттестованных МВИ обеспечивает эффективный динамический контроль содержания м.о. и МП в воздухе рабочей зоны на соответствие их ПДК_{врз} и, в случае необходимости, – принятие своевременных превентивных мер.

Таблица 4. – Метрологические характеристики МВИ концентраций клеток *S. cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны

Метрологическая характеристика, показатели специфичности и селективности	Полученная итоговая оценка
Взвешенное совокупное относительное стандартное отклонение подсчета, S_z	0,101
Стандартное отклонение повторяемости, S_r	$0,530 \log_{10}$ (КОЕ/м ³)
Предел повторяемости, r	$1,485 \log_{10}$ (КОЕ/м ³)
Стандартное отклонение промежуточной прецизионности, $S_{l(O)}$	$0,3686 \log_{10}$ (КОЕ/м ³)
Предел промежуточной прецизионности, $rl_{(O)}$	$1,0321 \log_{10}$ (КОЕ/м ³)
Расширенная неопределенность, U ($k=2$, $P=95\%$)	$0,7372 \log_{10}$ (КОЕ/м ³)
Чувствительность	1,000
Специфичность	1,000
Частота ложноположительных результатов	0,000
Частота ложноотрицательных результатов	0,000
Селективность	–0,039
Эффективность	1,000
Верхний предел линейности	Не более 150 колоний на чашку

В пятой главе «Влияние производственного микробного фактора на состояние здоровья работников ПБ» приведены результаты изучения состояния здоровья работников ПБ и функционирования отдельных органов и систем.

Анализом результатов углубленного клинического интервьюирования и осмотра 86 работников ПБ, контактирующих с разными м.о., установлена высокая распространенность нарушений со стороны основных органов и систем, которая в 2,8–16 раз превышала аналогичную в группе сравнения ($p<0,05$ – $0,001$). Особенно высокая частота симптомокомплексов регистрировалась со стороны нервной (в среднем у 61,5%) и сердечно-сосудистой (51,9%) систем, верхних дыхательных путей (51,4%) и бронхолегочного аппарата (40,3%), кожных покровов (43,6%) и опорно-двигательного аппарата (42,6%), которые чаще определялись у работников на воздействие плесневых грибов.

Выявленные у работников ПБ нарушения здоровья в основном имели типичную и характерную аллергическую и иммунопатологическую направленность, полисистемность и сочетанность, регистрировались с высокой частотой уже у малостажированных лиц и значимо возрастали с увеличением профессионального стажа, следовательно, они производственно обусловлены, а критерием ведущего вредного действия микробного производственного фактора разных ПБ являются аллергические и иммунопатологические эффекты.

При обследовании 91 работника ПБ установлено угнетение факторов неспецифической иммунологической резистентности кожи и слизистых оболочек, проявляющееся высоким уровнем обсемененности кожи условно-патогенным штаммом стафилококка (в 25,5 раза выше группы сравнения) у 58,8% и кишечной палочкой (в 15,7 раз выше сравниваемого уровня) у 47,1% работников, запределной миграцией на слизистую носа нейтрофилов и эозинофилов (соответственно, у 38,5% и 19,2% обследованных лиц) и значительным увеличением содержания в слюне секреторного IgA и IgM как отражение аллергического воспалительного процесса в дыхательных путях.

Длительное поступление в организм работников ПБ гетероантигенов промышленных штаммов м.о. вызывает перенапряжение фагоцитарного звена иммунитета, проявляющееся нарастанием в их крови моноцитов и дефицитом нейтрофильных клеток, угнетением фагоцитарной функции гранулоцитов: снижение показателя спонтанного уровня восстановления НСТ гранулоцитами на 33,5% по отношению к контролю ($p<0,001$), индекса неспецифической стимуляции кислородного метаболизма ($p<0,05$) и величины фагоцитарного резерва (на 19,8%, $p<0,1$). И наоборот, у работников, подвергающихся воздействию дрожжевых грибов, фагоцитарная бактерицидная функция гранулоцитов крови резко активизирована, что отражает существенное по отношению к контролю повышение спонтанного (на 57,5%, $p<0,001$) и зимозанстимулированного (на 29,6%, $p<0,05$) уровней продукции фагоцитами активных форм кислорода.

Клеточное звено иммунитета у работников разных ПБ характеризуется однотипным возрастанием в крови количества лимфоцитов ($p<0,001$) на фоне де-

фицита популяции Т-лимфоцитов (снижение в 1-й и 2-й экспонированных группах работников на 39,4% и на 20,2% по отношению к группе сравнения, соответственно) без существенных по отношению к нормативным величинам сдвигов в содержании изученных по экспрессии мембранных антигенных молекул фенотипов основных популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток. Однако иммунорегуляторный индекс (1,81 и 1,95 при верхней границе нормы 1,5) и повышенное количество в крови клеток $CD4^+CD28^+$ с экспрессией специфических рецепторов – костимулирующей молекулы CD28, которые обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки и синтез антител, на фоне существенного снижения содержания в крови субпопуляции активированных антигенпрезентирующих Т-лимфоцитов ($CD3^+HLA-DR^+$) свидетельствуют о преимущественной активации Th2-типа регуляции гипериммунного ответа, характерного для формирования в организме работников ПБ аллергических процессов немедленного типа.

Статус гуморального звена иммунитета у работников ПБ характеризовался активацией в организме аллергических процессов иммунокомплексного типа (увеличение содержания ЦИК в сыворотке крови работников 1-й и 2-й экспонированных групп соответственно на 34% и 48,4% по отношению к группе сравнения, $p<0,001$). Повышение у работников БЗБ комплементарной гемолитической активности сыворотки крови (на 66,8%, $p<0,001$) косвенно свидетельствует о возможном развитии в их организме механизма аллергической реакции комплементзависимого цитотоксического типа, тогда как у работников МДК установлено значительное снижение активности комплемента в сыворотке крови. На фоне нормального содержания в крови работников разных ПБ В-лимфоцитов ($CD19^+$) и иммуноглобулинов класса G, A, M и общего E, у лиц на воздействие бактериальных препаратов выявлено снижение по отношению к контрольному уровню интегрального показателя бактерицидной активности сыворотки крови (на 34,4%, $p<0,001$), несмотря на значимое повышение концентрации лизоцима. Тогда как уровни изученных гуморальных факторов защиты крови у работников на воздействие дрожжевых грибов значительно превышали таковые в группе сравнения ($p<0,001$), а по величине БАСК были существенно выше, чем у лиц 1-й экспонированной группы.

У 16% обследованных работников ПБ установлено наличие гетеро- и гомозиготного мутантного генотипа AG/GG по гену EPHX1, а также наличие полиморфизма C589T гена ИЛ-4, которые можно рассматривать в качестве факторов генетической предрасположенности к развитию иммунозависимых бронхолегочных заболеваний, что позволяет использовать данные полиморфизмы для широкомасштабных скрининговых исследований работников ПБ в целях отнесения их к группе риска развития таких заболеваний.

Не выявлены достоверные различия между величинами показателей функции дыхания в группах сравнения. Однако у работников ПБ при стаже работы более 15 лет без видимых клинических проявлений дыхательной недостаточности при проведении спирометрии определялась тенденция к наличию начальных изменений функции внешнего дыхания, проявляющихся подпороговыми изменениями ОФВ₁, которые могут приводить к развитию скрытой легочной недостаточности и нарушению кровообращения в легких.

Количество дней нетрудоспособности по болезням на 100 работающих в основной группе ($204,3 \pm 1,8$ дней), подвергающейся воздействию микробного производственного фактора, достоверно больше, чем в группе сравнения ($189,3 \pm 5,14$ дней; $t=2,56$; $p<0,05$), что обусловлено и большей средней длительностью случая в основной группе (6,6 дня) по отношению к группе сравнения (6,3 дня; $t=3,01$; $p<0,05$). По количеству случаев в основной группе и группе сравнения на 100 работников различия были не существенны.

Уровень заболеваемости с ВУТ болезнями органов дыхания был наиболее высоким в возрастной подгруппе работников ПБ 25–30 лет и составлял $32,0 \pm 0,48$ случаев на 100 работающих. Наиболее часто болели работники ПБ острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей в возрасте 20–25 лет при стаже 2,5–5 лет, тогда как в группе сравнения эти заболевания диагностируются в старшем возрасте и стаже – в 38,8 (10,5) лет ($p<0,05$).

Заболеваемость вазомоторным и аллергический ринитом, хроническим синуситом и тонзиллитом, полипозом носа, хроническими болезнями гортани и трахеи у работников ПБ составляли 6,4% от всех случаев болезней органов дыхания, что значительно выше, чем в группе сравнения (2,1%, $p<0,05$), при более низком среднем возрасте заболевших в основной группе.

Следовательно, микробный производственный фактор оказывает существенное негативное влияние на здоровье работников ПБ, что определяет необходимость его включения в перечень вредных факторов, в контакте с которыми требуется проведение обязательных медицинских осмотров работников ПБ, разработка и внедрение комплекса мер по первичной и вторичной медицинской профилактике вредного действия на организм работников м.о.-производителей.

В шестой главе «Особенности специфической лабораторной диагностики микробной аллергии у работников ПБ» приведены результаты разработки унифицированных методов получения бактериальных и грибковых тест-аллергенов из промышленных штаммов м.о. и оценки их специфичности, апробация тест-аллергенов при изучении распространенности и выраженности производственно обусловленной микробной сенсibilизации у работников ПБ.

Методы *получения бактериальных тест-аллергенов* отрабатывались на примере бактерий штамма *Bacillus subtilis* 494 и *Pseudomonas fluorescens* S32, входящих в состав производимых МП «Бактоген» и «Стимул». Для разработки

метода получения растворимых белково-антигенных комплексов из бактериальных клеток использовали как прототип способ В. Ф. Руновой (1971), в который внесены существенные изменения, повышающие выход белоксодержащих субстанций в экстракте (патент 21347 ВУ [93]). Метод основан на ультразвуковой дезинтеграции клеточной биомассы, суточном экстрагировании в 1% водном растворе КОН, формировании при температуре от +4°C до +6°C белкового преципитата в экстракте добавлением до pH 4–4,5 органической кислоты, последующем перерастворении преципитата в физиологическом растворе при доведении щелочью pH до 7,2–7,4 ед. [85]. Содержание белка в полученных экстрактах-аллергенах (ЭА), определяемое по методу Лоури, составило для ЭВ.s. 128 мкг/см³, для ЭPs.f. – 88 мкг/см³.

По результатам экспериментов по методике внутрикожной сенсибилизации ЭВ.s. и ЭPs.f. белых мышей и выявлению ГЗТ внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ) полученные бактериальные ЭА согласно критериям оценки аллергенной активности [68] дифференцированы как сильные аллергены (1 класс аллергенной опасности). Перекрестным тестированием животных соответствующих опытных групп ЭВ.s. и ЭPs.f. установлены слабовыраженные кожные реакции (в 1 балл) только у 1–2 из 10 особей, что доказывает высокую аллергенность, специфичность и антигенную обособленность полученных ЭА, возможность их использования в качестве тест-аллергенов в лабораторных методах аллергодиагностики [77].

Метод *получения грибкового тест-аллергена* отрабатывался на примере ХДГ. Разработан оптимальный метод, основанный на инактивации и разрушении мембран дрожжевых клеток четырехкратным замораживанием при минус 22°C и быстрым оттаиванием, ультразвуком, последующем четырехсуточном экстрагировании биомассы водно-солевым раствором Соса на холоде и выделении растворимого полисахаридно-белкового комплекса [86]. Полученный экстракт-аллерген из дрожжевых клеток (ЭАд) содержал 3000 мкг/см³ белка (50 000 ед. РНУ). Результатами экспериментов на белых мышах доказана высокая аллергенная активность полученного ЭАд (1 класс), а тестированием опытных животных чужеродными микробными антигенами (тест-аллергеном ЭВ.s.) доказана специфичность и антигенная обособленность ЭАд, что позволяет применять его в лабораторных методах аллергодиагностики.

С использованием полученных бактериальных и грибкового тест-аллергенов *выполнена лабораторная аллергодиагностика* с образцами крови обследованных 35 работников БЗБ и 38 работников МДК. У них установлена высокая частота положительной реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) при стимуляции ЭВ.s. и ЭPs.f. (соответственно у 57,6% и 80,6% работников БЗБ), а также у 81,1% работников МДК на тест-аллерген ЭАд, с почти двукратным превышением среднегрупповых величин РСЛЛ их уровней в группе сравнения

($p < 0,01-0,001$). Выявлена существенная ингибция специфических рецепторов Т-лимфоцитов *in vitro* на тест-аллерген ЭВ.с. у 47,1% и на тест-аллерген ЭРс.ф. у 52,9% работников БЗБ, свидетельствующее о формировании в их организме аллергических реакций клеточноопосредованного типа.

При стимуляции гранулоцитов крови работников БЗБ в РСНСТ бактериальными тест-аллергенами установлено значимое повышение показателя восстановления НСТ на ЭВ.с. и ЭРс.ф. – соответственно в 1,8 раза и 1,66 раз по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$). Причем сверхнормативные уровни индекса стимуляции на тест-аллергены ЭВ.с. (более $M_{\text{контр.}} + 1\sigma = 1,0$) и ЭРс.ф. (более $M_{\text{контр.}} + 1\sigma = 1,02$) регистрировались соответственно у 85,7% и 88,6% обследованных работников БЗБ ($p < 0,001$ по отношению к группе сравнения), а у 85,7% – формирование в организме аллергических процессов полимикробной этиологии.

Стимуляция гранулоцитов крови работников МДК тест-аллергеном ЭАд также сопровождалась пятикратным возрастанием в них показателя продукции активных форм кислорода ($p < 0,001$ по отношению к группе сравнения), а у 73,7% из них установлены сверхнормативные уровни индекса стимуляции на грибковый тест-аллерген (более $M_{\text{контр.}} + 1\sigma = 1,05$), свидетельствующие о развитии в их организме выраженной грибковой сенсибилизации.

Глава 7 «Основные направления и меры по оптимизации условий труда и сохранению здоровья работников промышленной биотехнологии, социально-экономическая эффективность их реализации» содержит обоснование и разработку системы комплексной первичной и вторичной медицинской профилактики профессиональной аллергической и производственно обусловленной патологии у работников ПБ.

Для обеспечения гигиенической безопасности м.о.-продуцентов для здоровья работников ПБ обоснован комплекс взаимосвязанных профилактических мер в следующих основных направлениях:

разработка и внедрение научно обоснованных ПДК и методик контроля содержания в воздухе рабочей зоны производимых и используемых м.о. и МП;

минимизация вредного действия микробного и сопутствующих неблагоприятных производственных факторов путем соблюдения требований действующих ТНПА по гигиене труда при производстве и применении алергоопасных м.о. и МП;

рациональное медико-профилактическое обеспечение работников ПБ при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров.

По первому направлению выполнены исследования по научному обоснованию и внедрению современной методологии гигиенического регламентирования, разработки гигиенических нормативов и аттестованных методик контроля в воздухе рабочей зоны м.о. и МП на их основе [73–А, 75–А]. Ее ис-

пользование позволило: объективно установить параметры патогенности, токсичности и токсичности, класс опасности 46 новых и применяемых м.о. и квалифицировать их как промышленные штаммы, классифицировать степень токсичности и аллергенной опасности 24 новых отечественных МП, установить роль характера комбинированного действия входящих в их состав м.о.;

получить экспериментальные данные о степени выраженности и характере токсических, аллергических, иммунотоксических, дисбиотических и диссеминирующих эффектов в организме лабораторных животных в зависимости от ингалируемой концентрации промышленного штамма дрожжей, новых монобактериальных («Стимул», «Бетапротектин») и комбинированных («Жыцень» и «ПрофибактTM-Фито») МП, определить критерии их ведущего вредного аллергического и иммунотоксического действия, эффективные, пороговые и недействующие концентрации по лимитирующим показателям. На основании полученных данных разработаны и утверждены ПДК этих м.о. и МП в воздухе рабочей зоны [60–61–А, 63–65–А], а также 4 редакции актуализированных гигиенических нормативов (2012, 2015, 2017 и 2018 гг. [59–А, 62–А, 65–А], проект постановления Совета Министров Республики Беларусь), включающих обобщенные перечни ПДКврз м.о.-производителей, МП и их компонентов, установленных в Беларуси и странах СНГ;

разработать чувствительные методы количественного определения концентраций в воздухе аэрозолей штаммов м.о. (ХДГ) и м.о. в составе 4 МП, технологию метрологических исследований по определению операционных характеристик и валидности методов определения м.о. в воздухе, 4 аттестованных МВИ [71–72–А, 74–А, 78–А], чем обеспечена возможность объективного контроля содержания м.о. и МП в воздухе рабочей зоны на соответствие их ПДКврз аттестованными микробиологическими лабораториями.

По второму направлению обоснованы требования по порядку и периодичность контроля содержания нормированных штаммов м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, которые включены в СанНиП «Требования к воздуху рабочей зоны», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.10.2017 № 92 [66-А]. Разработаны гигиенические требования по оптимизации условия труда работников с учетом специфических особенностей ПБ и аллергоопасности микробного производственного фактора, вошедшие в проекты СанНиП «Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих» и «Специфические санитарно-эпидемиологические требования к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного комплекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения», представленные к утверждению в Совет Министров Республики Беларусь.

Доказательство высокого уровня риска развития у работников ПБ профессиональных аллергических заболеваний (ПАЗ) явилось основанием включения

как отдельного вредного фактора производственной среды п. 2.8 «Промышленные штаммы микроорганизмов-продуцентов, микробные препараты» в приложение 1 к «Инструкции о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих», утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.05.2018 № 48 [67-А], с соответствующими требованиями к периодичности медицинских осмотров работников ПБ, перечням врачей-специалистов, диагностическим исследованиям, медицинским противопоказаниям. В развитие Инструкции разработаны методические подходы к оптимизации медицинского профотбора, алгоритм и стандартные процедуры проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, критерии профотбора работников на аллергоопасные работы в контакте с м.о. и выделения лиц в группы риска и динамического наблюдения с рекомендациями мер медицинской профилактики профессиональной и производственно обусловленной патологии, которые формализованы в инструкции по применению № 030-1915 [76].

Для объективного установления диагноза ПАЗ у работников ПБ с выявленными клиническими проявлениями аллергии разработаны унифицированные методики получения из промышленных штаммов м.о. высокоспецифичных бактериальных и грибковых тест-аллергенов, алгоритм и методы лабораторной диагностики у работников ПБ аллергии микробной этиологии, представленные в инструкции по применению № 020-1215 [77].

Комплексное внедрение и применение в полном объеме на предприятиях ПБ и в организациях здравоохранения научно обоснованного комплекса мер медицинской профилактики обеспечивает в соответствии с гигиеническими критериями [70] снижение риска развития ПАЗ у работников ПБ с потенциального высокого уровня до минимально возможного (1–0,1%), уменьшение уровня производственно обусловленной иммунозависимой патологии, что определяет социальный эффект и совокупную экономическую эффективность (расчетный предотвращаемый экономический ущерб от предупреждения прогнозируемого числа случаев ПАЗ составил 734 889,6 долл. США).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Совокупность результатов комплексных мультидисциплинарных исследований позволили решить актуальную в научно-теоретическом и прикладном плане проблему обеспечения гигиенической безопасности промышленных микроорганизмов для здоровья работников быстро развивающейся отрасли биотехнологии. Полученные при выполнении диссертационной работы результаты дают основание сделать следующие основные выводы.

1. Впервые разработана методика экспериментального определения степени патогенности и опасности м.о. и МП, включающая унифицированные условия постановки острых модельных экспериментов по ингаляционному, внутрижелудочному, внутрибрюшинному и подкожному введениям в организм лабораторных белых крыс и мышей м.о. и МП в стандартных концентрациях и дозах, количественные критерии оценки степени их патогенности и класса опасности по величине интегрального показателя патогенности, квалификация в качестве промышленных штаммов. Применение и адаптация методики при изучении новых 46 штаммов м.о. и более 2-х десятков МП позволило объективно определить параметры их патогенности, токсигенности и токсичности, установить их принадлежность к IV или III классу опасности, обусловленность патогенности многокомпонентных МП характером простой суммы комбинированного действия на организм входящих в их состав микроорганизмов [1–3, 25, 30, 42, 79, 88, 89, 91].

2. Научно обоснована методика экспериментального выявления аллергенной активности жизнеспособных микроорганизмов на основе методов воспроизведения сенсibilизации ингаляционным моделированием и выявления гиперчувствительности замедленного типа провокационным внутрикожным тестом в стандартизованных условиях эксперимента на белых крысах, количественных критериев определения степени сенсibilизирующей способности и класса аллергенной опасности. Использование методики позволило установить высокую чувствительность и объективность разработанных унифицированных методических подходов и критериев, определить степень сенсibilизирующей способности и класс алергоопасности новых моно- и многокомпонентных МП и отдельных м.о, установить, что почти 70% из них обладают сильной и выраженной аллергенной активностью, классифицировать их как чрезвычайно- и высокоопасные алергены (1–2 классы алергенной опасности) [1, 4, 17–24, 26, 29, 31, 32, 34–37, 43, 44, 68, 69, 80, 90, 92].

3. Усовершенствована методология обоснования ПДК_{врз} м.о. и МП, основанная на унифицированной экспериментальной модели ингаляционного воздействия на белых крыс, методах и информативных показателях выявления особенностей их биологического действия на организм, критериях оценки и принципах нормирования. При ее апробации получены новые научные данные о степени выраженности и характере токсических, алергических, иммунотоксических, дисбиотических и диссеминирующих эффектов в организме лабораторных животных в зависимости от ингалируемой концентрации промышленного штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* Л153, четырех новых моно- и многокомпонентных микробных препаратов, установлено характерное и преимущественное развитие в организме на воздействие гетероантигенов м.о. алергических и иммунотоксических патогенетических механизмов, которые явля-

лись критериями ведущего вредного действия МП и определены как лимитирующие показатели нормирования [1, 5–7, 11, 16, 20, 28, 30, 31, 38, 39, 41, 46, 48, 53, 58, 73, 75].

4. Впервые экспериментальным моделированием микробных аэрозолей установлены закономерные концентрационные зависимости динамики роста ряда промышленных штаммов м.о. и обоснована технология разработки объективных методов их количественного определения в воздухе и метрологической оценки с определением операционных характеристик, позволяющая оперативно разрабатывать аттестованные МВИ концентраций в воздухе рабочей зоны как обособленных м.о., так и входящих в состав одно- и многокомпонентных МП, что обеспечивает объективный контроль степени загрязнения ими воздуха производственной среды на соответствие ПДКврз [1, 11, 13, 15, 33, 56, 57, 71, 72, 74, 78, 81–84, 87].

5. Впервые обоснована рациональная методология гигиенического регламентирования и нормирования микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе, разработки методик контроля их содержания в воздухе рабочей зоны, формализованная в утвержденных инструкциях по применению [73, 75]. Ее апробация при изучении новых штаммов м.о. и МП позволило установить степень их патогенности и сенсибилизирующей способности, токсической и аллергенной опасности, обосновать ПДКврз промышленного штамма хлебопекарных дрожжевых грибов, монобактериальных («Стимул» и «Бетапротектин») и комбинированных («Жыцень» и «ПрофибактTM-Фито») микробных препаратов, разработать аттестованные МВИ концентраций этих препаратов в воздухе, на основании чего квалифицированные как промышленные штаммы новые м.о., а также новые МП разрешены для производства и использования по назначению с соблюдением обоснованных требований и профилактических мер по минимизации аллергоопасности условий труда и защите здоровья работников, что отражено в 75 утвержденных ТНПА [1, 7, 16, 28, 46, 59–65].

6. Высокая распространенность и выраженность вторичных иммунодефицитных состояний у работников ПБ, проявляющихся угнетением факторов неспецифической резистентности кожи и слизистых оболочек, гуморальной защиты, перенапряжением фагоцитарного звена иммунитета, дисбалансом в крови основных популяций и некоторых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, свидетельствующих об активации Th2-типа регуляции гипериммунного ответа, формированием механизмов аллергической реакции смешанного типа, подтверждают, что критерием ведущего вредного действия м.о. на организм работников разных биотехнологий являются аллергические и иммунопатологические эффекты. Неполноценность иммунного гомеостаза организма работников ПБ обуславливает высокую частоту донозологических нарушений здоровья преимущественно аллергического и иммунопатологического генеза, особенно со стороны

органов дыхания (в среднем у 67,8% обследованных лиц), нервной (у 61,5%) и сердечно-сосудистой (у 51,9%) систем, опорно-двигательного аппарата (у 42,6%) и кожных покровов (у 43,6%), повышенные уровни заболеваемости с ВУТ, возрастающие с увеличением профессионального стажа, что доказывает вредный характер действия на организм микробного производственного фактора и необходимость его включения в перечень факторов, в контакте с которыми требуется проведение обязательных медицинских осмотров работников и выполнение обоснованных мер первичной и вторичной профилактики [8–10, 47, 49–51, 67, 76].

7. Разработана оригинальная технология, обеспечивающая реальную возможность получения в лабораториях организаций здравоохранения тест-аллергенов из конкретных промышленных штаммов бактерий и грибов, а также обоснованы информативные клеточные методы лабораторной диагностики и алгоритм проведения алергодиагностических исследований, практическое применение которых позволяет проводить объективную специфическую диагностику алергозов микробной этиологии и подтверждать их профессиональный генез у работников биотехнологических предприятий [10, 12, 14, 27, 45, 47, 52, 54, 77, 85, 86, 93].

8. Впервые выполнено научное обоснование системы обеспечения гигиенической безопасности для здоровья работников микробного производственного фактора, базирующейся на использовании рациональной методологии разработки гигиенических регламентов и нормативов, методик контроля содержания и гигиенических требований по соблюдению ПДК в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов, подходов и критериев оптимизации медицинского профотбора, выделения лиц в группы риска и дифференцированного динамического лечебно-профилактического наблюдения при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров работающих на биотехнологических предприятиях, специфической диагностики профессиональной алергопатологии микробной этиологии. Внедрение научных разработок на предприятиях биотехнологической отрасли и других производствах, производящих или использующих м.о., а также в организациях здравоохранения, осуществляющих государственный санитарный надзор и медико-профилактическое обслуживание работников этих предприятий, обеспечивает социальный и экономический (предотвращенный экономический ущерб более 700 тыс. долл. США) эффекты вследствие предупреждения профессиональных аллергических заболеваний микробной этиологии и снижения риска развития производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний у работников, контактирующих с промышленными микроорганизмами [1, 26, 30, 40, 46, 55, 59, 62, 66, 67, 75–77].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработанная и формализованная в инструкциях по применению № 008-0914 и № 009-1015 [73, 75] методология гигиенического регламентирования и нормирования микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе, разработки методик определения их содержания в воздухе рабочей зоны, научно-практическая новизна которой подтверждается 5 патентами и 9 удостоверениями на рационализаторские предложения [88–92, 94–99, 101–104, 107], использована для регламентирования новых м.о. и МП, что обеспечило их промышленное производство и применение по назначению с соблюдением безопасных условий труда (10 актов о внедрении), принята для практического использования в НППЦ гигиены, в республиканском и всех областных центрах гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минском городском центре гигиены и эпидемиологии, на кафедрах гигиены и микробиологии Белорусского государственного медицинского университета и Белорусской медицинской академии последиplomного образования (12 актов о внедрении).

Разработанные и утвержденные ПДКврз м.о. и МП, селективные методы определения и аттестованные МВИ их концентраций в воздухе рабочей зоны используются в работе НППЦ гигиены, организаций, осуществляющих государственный санитарный надзор, организаций-разработчиков МП, биотехнологических предприятий для организации контроля и соблюдения гигиенических нормативов (20 актов о внедрении). Разработаны гигиенические требования по обеспечению контроля загрязнения производственной среды м.о. [66] и оптимизации условий труда работников с учетом специфических особенностей ПБ и аллергоопасности микробного производственного фактора, включенные в проекты 2-х Санитарных норм и правил, а также требования по обязательным предварительным и периодическим медосмотрам работников ПБ, которые отражены в «Инструкции о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих», утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.05.2018 № 48 [67].

Использование обоснованных подходов и критериев медицинского профотбора, выделения лиц в группы риска и дифференцированного лечебно-профилактического обеспечения при медосмотрах работников ПБ, изложенных в инструкции по применению № 030-1915 [76], в организациях и учреждениях здравоохранения позволяет обеспечить эффективную первичную и вторичную медицинскую профилактику профессиональной и производственно обусловленной патологии лиц, работающих в аллергоопасных условиях труда в контакте с м.о. и МП (11 актов о внедрении).

Внедрение инструкции по применению № 020-1215 [77], включающей оригинальные методы получения бактериальных и грибковых тест-аллергенов [85, 86, 106], их использование в лабораторной диагностике ПАЗ, а также клинических протоколов диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов

дыхания в профильных подразделениях и организациях здравоохранения обеспечивает объективную диагностику аллергозов микробной этиологии и подтверждение их профессионального генеза у работников ПБ (10 актов о внедрении).

Результаты диссертационного исследования использованы при подготовке трех проектов постановлений Совета Министров Республики Беларусь, а разработанная научно-техническая продукция используется в работе Главного управления организации медицинской помощи и экспертизы, отдела гигиены, эпидемиологии и профилактики Министерства здравоохранения Республики Беларусь для организации и планирования медицинской помощи работникам, обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения (письмо о внедрении от 10.07.2018 № 3-1-8/8677).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография и статьи в рецензируемых научных журналах

1—А. 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 здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены. — Минск : БелНИИТ «Транстехника», 2018. — 264 с.

Статьи в рецензируемых научных журналах

2—А. Научное обоснование требований по безопасному производству и применению в косметологии препаратов ИМ-Б1, ИМ-МК1 на основе бифидо- и молочнокислых бактерий / Т. С. Студеничник, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. А. Щурская, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова, Т. В. Козловская // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. — 2011. — Т. 10, № 2. — С. 33-44.

3—А. Новый комплексный биологический препарат «Гулливвер»: особенности вредного действия на организм / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Н. А. Щурская, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова, Т. В. Козловская // Медико-биол. проблемы жизнедеятельности. — 2011. — № 2. — С. 34-41.

4—А. Студеничник, Т. С. Токсиколого-гигиеническая оценка ферментного препарата микробиологического синтеза / Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Донозоология и здоровый образ жизни. — 2012. — № 1. — С. 55-60.

5—А. Обоснование предельно допустимой концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны микробного препарата Бетапротектин / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Мед. журнал. — 2013. — № 2. — С. 123-126.

6—А. К вопросу о гигиеническом нормативе содержания в воздухе рабочей зоны микробного препарата «Стимул» / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Мед. журнал. — 2013. — № 4(46). — С. 135-139.

7—А. О методологии гигиенического регламентирования микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов в воздухе рабочей зоны / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, С. А. Ушков, А. В. Буйницкая, Т. С. Студеничник // Мед. журнал. — 2014. — № 2(48). — С. 40-52.

8—А. Состояние здоровья работников биотехнологических производств / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. М. Рыбина, Е. В. Чернышова, О. Ф. Кардаш, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, Т. С. Студеничник // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 127-138.

9—А. Профилактическая роль обязательных медицинских осмотров работников биотехнологической промышленности / В. А. Филонюк, Т. М. Рыбина,

О. Ф. Кардаш, В. В. Шевляков // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2014. – № 4. – С. 51-55.

10–А. Особенности специфического вредного действия производственного микробного фактора на организм работников биотехнологических предприятий / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, О. Ф. Кардаш, Т. М. Рыбина, В. В. Смольникова, В. Ю. Гриневич, А. В. Буйницкая // Донозоология и здоровый образ жизни. – 2015. – № 1(16). – С. 35-41.

11–А. Разработка гигиенического норматива и метода контроля содержания в воздухе рабочей зоны комбинированного микробного препарата «ПрофибактTM-Фито» / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, Г. И. Эрм, А. А. Ушков // Мед. журнал. – 2015. – № 4(54). – С. 128-136.

12–А. Шевляков, В. В. Лабораторный метод получения и оценка эффективности применения в аллергодиагностике тест-аллергена из промышленного штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм // Медико-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2015. – № 2(14). – С. 94-100.

13–А. Разработка и валидация методик выполнения измерений содержания однокомпонентных микробных препаратов на основе штаммов-продуцентов родов *Bacillus* и *Pseudomonas* в воздухе рабочей зоны / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, С. И. Сычик, Т. С. Студеничник // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2016. – № 4. – С. 21-29.

14–А. Лабораторная аллергодиагностика у работников, подвергающихся профессиональному воздействию промышленных штаммов бактерий-продуцентов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 4(50). – С. 82-87.

15–А. Экспериментальное моделирование аэрозолей микроорганизмов-продуцентов в воздухе рабочей зоны как фактора риска воздействия на здоровье работников биотехнологического производства / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, С. И. Сычик, О. Е. Нежвинская // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 3. – С. 127-134.

16–А. Экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Ю. А. Соболев, Н. В. Дудчик, В. Ю. Зиновкина // Мед. журнал. – 2018. – № 3(65). – С. 135-141.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

17–А. Иммунотоксические свойства микробного препарата «Бактоцид» как средства защиты растений от фитопатогенных насекомых / Т. С. Студеничник, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. А. Щурская, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова, Т. В. Козловская // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр.

/ М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. Л. В. Половинкин. – Минск, 2011. – Вып. 17. – С. 122-127.

18–А. Токсиколого-гигиеническое исследование нового комбинированного микробного препарата «Клинбак», предназначенного для интенсификации очистки сточных вод / Т. С. Студеничник, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. А. Щурская, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова, Т. В. Козловская // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. Л. В. Половинкин. – Минск, 2011. – Вып. 17. – С. 127-133.

19–А. Токсиколого-гигиеническое исследование нового комбинированного микробного препарата «Родобел Т2», предназначенного для очистки воды и почвы от нефтепродуктов / Т. С. Студеничник, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены, Бел. науч. о-во гигиенистов. – Минск, 2012. – Вып. 21. – С. 432-440.

20–А. Характер токсического и аллергенного действия на организм нового комбинированного микробного препарата «Жыцень» / Е. В. Чернышова, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, В. А. Филонюк, А. В. Буйницкая, Т. С. Студеничник // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 223-225.

21–А. Токсиколого-гигиеническое исследование нового микробного препарата «Антойл», предназначенного для интенсификации очистки сточных вод от жировых веществ / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, Л. М. Сычик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 226-230.

22–А. Аллергенные и иммунотоксические свойства комбинированного микробного препарата «АгроМик», предназначенного для стимуляции роста и повышения урожайности тритикале / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 230-233.

23–А. Токсиколого-гигиеническое обоснование требований по безопасному производству и использованию полифункционального комплексного микробного удобрения / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены. – Минск, 2013. – Вып. 22. – С. 233-236.

24–А. Методические подходы к определению степени сенсibilизирующей способности и аллергенной опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2014. – Вып. 24, Т. 1. – С. 131-134.

25–А. Метод оценки степени патогенности и опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2014. – Вып. 24, Т. 1. – С. 134-138.

26–А. Научное обоснование гигиенических требований по безопасному производству и применению нового комбинированного биопрепарата Деаммон / Г. И. Эрм, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Е. В. Чернышова, Л. М. Сычик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2014. – Вып. 24, Т. 1. – С. 201-206.

27–А. Шевляков, В. В. Особенности аллергодиагностики у работников, подвергающихся профессиональному воздействию промышленных штаммов микроорганизмов-продуцентов / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2015. – Вып. 25, Т. 2. – С. 63-67.

28–А. Гигиеническая регламентация нового комбинированного микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2015. – Вып. 25, Т. 2. – С. 154-157.

29–А. Экспериментальная токсиколого-гигиеническая оценка нового комбинированного микробного препарата «Бактопин» / Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, Л. М. Сычик // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2015. – Вып. 25, Т. 2. – С. 145-149.

30–А. Филонюк, В. А. Особенности изучения и гигиенической регламентации микроорганизмов-продуцентов и биопрепаратов на их основе / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 250-254.

31–А. Иммунотоксические эффекты микробного препарата «Стимул» при ингаляционном воздействии на белых крыс / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, Т. С. Студеничник, А. А. Ушков // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 260-265.

32–А. Патогенность и сенсибилизирующая способность дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, М. А. Грушевская, В. Ю. Зиновкина // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2017. – Вып. 27. – С. 202-205.

33–А. Оптимизация параметров культивирования штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* Л153 для разработки методики выполнения измерений продуцента в воздухе рабочей зоны / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2017. – Вып. 27. – С. 17-20.

Статьи и тезисы в сборниках и материалах научно-практических форумов

34–А. Иммунотоксические свойства микробного препарата Ризобактерин (РБС) / В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк // Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекционных и неинфекционных болезней человека. Медико-биологические проблемы : материалы Междунар. конф., Минск, 8-9 окт. 2002 г. / НИИ эпидемиологии и микробиологии ; науч. ред. Л. П. Титов. – Минск, 2002. – С. 431-432.

35–А. Особенности иммунотоксического действия микробного препарата Фитостимофос (ФСФ) / В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк // Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекционных и неинфекционных болезней человека. Медико-биологические проблемы : материалы Междунар. конф., Минск, 8-9 окт. 2002 г. / НИИ эпидемиологии и микробиологии ; науч. ред. Л. П. Титов. – Минск, 2002. – С. 444.

36–А. Аллергенные и иммунологические свойства микробного препарата «Боверин» / В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, Н. А. Ивко, Т. В. Козловская, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк // Актуальные вопросы профпатологии, иммунологии и аллергологии : материалы науч. конф., посвящ. 10-летию поликлиники «МТЗ Медсервис» и клинич. отдела профпат. и аллергологии НИИ санитарии и гигиены. – Минск, 2003. – С. 87-88.

37–А. Выявление иммуно- и гемотоксического действия микробного препарата Ризобактерин С / В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, В. А. Филонюк, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая // Медицина на рубеже веков : материалы юбил. науч.

конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ БГМУ : в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2003. – Ч. II. – С. 363-366.

38–А. Студеничник, Т. С. Особенности биологического действия нового микробного препарата «Сtimул» / Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Актуальные проблемы гигиены : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию каф. гигиены детей и подростков БГМУ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Т. С. Борисовой. – Минск, 2012. – С. 95-97.

39–А. Студеничник, Т. С. Экспериментальное изучение иммунотоксического действия на организм биопестицида «Бетапротектин» / Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Актуальные проблемы гигиены : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию каф. гигиены детей и подростков БГМУ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Т. С. Борисовой. – Минск, 2012. – С. 98-100.

40–А. Студеничник, Т. С. К проблеме гигиенической безопасности биотехнологических производств / Т. С. Студеничник, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк // Управление профессиональным здоровьем, окружающей средой и безопасностью в условиях производства и проживания : материалы респ. семинара, Бобруйск, 31.05–01.06.2012 / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья [и др.] ; под ред. Л. В. Половинкина, В. В. Гриня, Г. Е. Косаченко. – Минск, 2012. – С. 140-143.

41–А. Студеничник, Т. С. Иммунотоксичность микробного препарата «Бетапротектин» при ингаляционном воздействии на организм белых крыс / Т. С. Студеничник, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк // Сахаровские чтения 2013 года: экологические проблемы XXI века : материалы 13-й междунар. науч. конф., Минск, 16-17 мая 2013 г. / Междунар. гос. экол. ун-т ; под общ. ред. С. П. Кундаса, С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2013. – С. 142.

42–А. Филонюк, В. А. Обоснование критериев оценки степени патогенности (токсичности) микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник // IV съезд токсикологов России : сб. тр., Москва, 6-8 нояб. 2013 г. / Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2013. – С. 510-513.

43–А. Филонюк, В. А. Обоснование критериев оценки сенсibilизирующей активности и алергоопасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник // IV съезд токсикологов России: сб. тр., Москва, 6-8 нояб. 2013 г. / Федер. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2013. – С. 513-516.

44–А. Филонюк, В. А. Совершенствование методологии оценки алергенной опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник // Гигиеническая

донозологическая диагностика и донозологическая коррекция здоровья при формировании здорового образа жизни : материалы 10-й Евразийской науч. конф. Донозонология-2014, Санкт-Петербург, 18-19 дек. 2014 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2014. – С. 401-404.

45–А. Филонюк, В. А. Особенности профессиональной сенсibilизации микробной этиологии у работников биотехнологических производств / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм // Гигиеническая донозологическая диагностика и донозологическая коррекция здоровья при формировании здорового образа жизни : материалы 10-й Евразийской науч. конф. Донозонология-2014, Санкт-Петербург, 18-19 дек. 2014 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2014. – С. 404-407.

46–А. 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 // Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию медико-проф. факультета : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. В. Сикорский [и др]. – Минск, 2015. – С. 426-443.

47–А. Филонюк, В. А. Иммуно-аллергологический статус работников, подвергающихся воздействию микроорганизмов-продуцентов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм // Сахаровские чтения 2015 года: экологические проблемы XXI века : материалы 15-й междунар. науч. конф., Минск, 21-22 мая 2015 г. / под ред. С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2015. – С. 155.

48–А. Филонюк, В. А. Биологическое действие микробного препарата «Жыцень» при ингаляционном поступлении в организм белых крыс / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Донозонология-2015: проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска : материалы 11-й Евразийской науч. конф., Санкт-Петербург, 16-17 дек. 2015 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2015. – С. 500-503.

49–А. Отдельные аспекты медицинской профилактики неблагоприятного действия на организм работающих производственных факторов биологической природы (микробного фактора) / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 21 окт. 2016 г. / отв. ред. Е. М. Тищенко, М. Ю. Сурмач. – Гродно, 2016. – С. 306-310.

50–А. Персонализированный подход к первичной медицинской профилактике профессиональной патологии у работающих в алергоопасных условиях

труда / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Современные подходы к продвижению здоровья : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 13 окт. 2016 г. – Гомель, 2016. – Вып. 6. – С. 96-99.

51–А. Филонюк, В. А. Эффективные меры медицинской профилактики профессиональных аллергозов у работников биотехнологических производств / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Биологический фактор и микробиологическая диагностика при формировании здорового образа жизни : материалы 12-й Евразийской науч. конф. Донозология-2016, Санкт-Петербург, 15-16 дек. 2016 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2016. – С. 315-318.

52–А. Шевляков, В. В. Универсальный способ получения тест-аллергена из промышленных штаммов бактерий-продуцентов для лабораторной аллерго-диагностики / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм // Биологический фактор и микробиологическая диагностика при формировании здорового образа жизни : материалы 12-й Евразийской науч. конф. Донозология-2016, Санкт-Петербург, 15-16 дек. 2016 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2016. – С. 333-336.

53–А. Филонюк, В. А. Биологическое действие на организм хлебопекарных дрожжевых грибов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения : материалы Междунар. форума Науч. совета Рос. Федерации по экологии человека и гигиене окруж. среды, Москва, 14-15 дек. 2017 г. / под ред. Ю. В. Рахманова. – М., 2017. – С. 523-525.

54–А. Филонюк, В. А. Специфическое влияние промышленного штамма дрожжевых грибов на организм работников / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Проблемы гигиенической донозологической диагностики и первичной профилактики заболеваний в современных условиях : материалы 13-й Евразийской науч. конф. Донозология-2017, Санкт-Петербург, 15-16 дек. 2017 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2017. – С. 501-504.

55–А. Комплексный подход к обеспечению гигиенической безопасности условий труда и сохранению здоровья работников биотехнологических производств / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Н. В. Дудчик, Г. И. Эрм // Российская гигиена: развития традиций и устремление в будущее : материалы XII Всерос. съезда гигиенистов и сан. врачей, Москва, 17-18 нояб. 2017 г. / под ред. А. Ю. Поновой, В. Н. Ракитского, Н. В. Шестопалова. – М., 2017. – Т. 2. – С. 672-675.

56–А. Экспериментальное моделирование микробных аэрозолей для количественной оценки микроорганизмов-продуцентов в воздухе рабочей зоны / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, С. И. Сычик // Российская гигиена:

развития традиций и устремление в будущее : материалы XII Всерос. съезда гигиенистов и сан. врачей, Москва, 17-18 нояб. 2017 г. / под ред. А. Ю. Поновой, В. Н. Ракитского, Н. В. Шестопалова. – Т. 2. – М., 2017. – С. 514-517.

57–А. Оценка операционных характеристик метода определения содержания дрожжей-продуцентов *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* Л 153 в воздухе в модельном эксперименте [Электронный ресурс] / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова // Актуальные вопросы гигиены : сб. науч. тр. IV Всерос. заоч. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию акад. РАЕН, д-ра мед. наук, проф. В. В. Семёновой / под ред. А. Аликбаевой. – СПб., 2018. – С. 63-66. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

58–А. Дозозависимое влияние ингаляционного воздействия микробных препаратов на биохимический статус организма белых крыс / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, А. А. Ушков, Г. И. Эрм // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии : сб. науч. ст. II Белорус. конгр., Гродно, 17-18 мая 2018 г. / под ред. И. Н. Семенени, А. Г. Мойсеенка. – Минск, 2018. – С. 593-600.

Технические нормативные правовые акты

59–А. Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.09.2012 № 140 / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, Т. О. Козлова // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – 8 с. – Минск, 2012. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

60–А. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Бетапротектин» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] // Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.09.2012 № 140 / разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, Т. О. Козлова. – Минск, 2012. – Табл. 2, п. 5. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

61–А. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] // Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.09.2012 г. № 140 / разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, Т. О. Козлова. – Минск, 2012. – Табл. 2,

п. 17. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

62–А. Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] : гигиен. норматив: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.02.2015 № 22 / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, О. Е. Нежвинская. – Минск, 2015. 12 с. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

63–А. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] // Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.02.2015 № 22 / разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, О. Е. Нежвинская. – Минск, 2015. – Табл. 2, п. 12. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

64–А. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Профибакт™-Фито» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] // Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.02.2015 № 22 / разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, О. Е. Нежвинская. – Минск, 2015. – Табл. 2, п. 19. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

65–А. Предельно допустимая концентрация дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] : дополнение в гигиен. норматив // Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.11.2017 № 98 / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, А. А. Ушков, О. А. Емельянова. – Минск, 2017. – Табл. 1, п. 105. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

66–А. Требования к контролю воздуха рабочей зоны : санитарные нормы и правила [Электронный ресурс]. : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 11.10.2017 № 92 / разработ. : Г. Е. Косяченко, А. В. Гиндюк,

А. В. Ракевич, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков. – Минск, 2017. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

67–А. Факторы производственной среды, показатели тяжести и напряженности трудового процесса, при работе с которыми обязательны предварительные, периодические и внеочередные медосмотры (приложение 1) п. 2.8: Промышленные штаммы микроорганизмов-продуцентов, микробные препараты // Инструкция о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30.05.2018 № 48 / разраб. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Т. М. Рыбина, Г. И. Эрм, О. Ф. Кардаш, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/.../reglament_himfaktorov [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь].

Инструктивно-методическая документация

68–А. Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики : руководство Р 11-11-11 РБ 02 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь ; разраб. : В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк, Н. А. Ивко, А. В. Буйницкая, Т. В. Козловская, Л. М. Сычик // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидем. и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. – Минск, 2003. – Ч. XI. – С. 94-126.

69–А. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания 11-11-10 РБ-02 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь ; разраб. : В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк, Н. А. Ивко, А. В. Буйницкая, Т. В. Козловская, Л. М. Сычик, Л. В. Половинкин, А. А. Ушков, Н. И. Марусич // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидем. и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. – Минск, 2004. – Ч. XIV. – С. 4-49.

70–А. Критерии гигиенической оценки степени алергоопасности производственной среды : инструкция 2.2.5.11-11-24-2003 / М-во здравоохр. Респ. Беларусь ; разраб. : В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. А. Ивко, А. В. Буйницкая, Т. В. Козловская, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидем. и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. – Минск, 2004. – Ч. XIII. – С. 106-121.

71–А. Методика выполнения измерений (МВИ) концентрации клеток и спор штамма *Bacillus subtilis* М-22 – продуцента микробного препарата

«Бетапротектин» : МВИ. МН 4594-2013 ; Бел. гос. ин-т метрологии : свидетельство об аттестации № 760/2013 от 29.03.2013 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Е. А. Будкина, Л. Л. Ушкова, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2013. – 16 с.

72–А. Методика выполнения измерений (МВИ) концентрации клеток штамма *Pseudomonas fluorescens* S32 – продуцента микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны : МВИ.МН 4619-2013 ; Бел. гос. ин-т метрологии : свидетельство об аттестации № 770/2013 от 29.04.2013 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Е. А. Будкина, Л. Л. Ушкова, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2013. – 16 с.

73–А. Методика выполнения измерений (МВИ) концентрации клеток штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны : МВИ. МН 5991-2018 ; Бел. гос. ин-т метрологии : свидетельство об аттестации № 1105/2018 от 21.05.2018 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова, Г. И. Эрм. – Минск, 2013. – 16 с.

74–А. Методы экспериментального определения дисбиотического действия микроорганизмов-продуцентов и биотехнологических препаратов на их основе : инструкция по применению № 008-0914 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 09.09.2014 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Т. О. Козлова, В. В. Трейлиб, С. А. Янецкая, С. А. Наumenко, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенко, А. В. Адамович, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2014. – 14 с.

75–А. Методика выполнения измерений (МВИ) концентраций клеток штамма *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus sp.* BB58-3 – продуцентов микробного препарата «Профибакт™-Фито» : МВИ. МН 5321-2015 ; Бел. гос. ин-т метрологии : свидетельство об аттестации № 896/2015 от 31.08.2015 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, О. Е. Нежвинская. – Минск, 2015. – 23 с.

76–А. 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. сан. врачом Респ. Беларусь 16.10.2015 ; разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Н. В. Дудчик, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник, Т. О. Козлова, Е. В. Чернышова, Ю. А. Соболев, А. В. Буйницкая, О. Е. Нежвинская, С. А. Янецкая, Л. М. Сычик. – Минск, 2015. – 30 с.

77–А. Первичная и вторичная медицинская профилактика профессиональной аллергической и производственно обусловленной патологии у работников биотехнологических производств : инструкция по применению № 030-1215 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 07.04.2015 ; разработ. : В. А. Филонюк,

В. В. Шевляков, Т. М. Рыбина, Г. И. Эрм, О. Ф. Кардаш, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая. – Минск, 2015. – 9 с.

78–А. Иммуно- и аллергодиагностика профессиональных аллергических заболеваний у работников, контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов-продуцентов : инструкция по применению № 020-1215 : утв. Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 08.12.2015 ; разработ.: В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Т. М. Рыбина, О. Ф. Кардаш, Е. В. Чернышова, Ю. А. Соболев, А. В. Буйницкая. – Минск, 2015. – 11 с.

79–А. Критерии оценки степени токсичности и опасности микроорганизмов и микробных препаратов : методика : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 28.05.2013 ; разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая. – Минск, 2013. – 4 с.

80–А. Критерии экспериментальной оценки степени сенсibilизирующей активности (класс аллергенной опасности) микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов : методика : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 05.11.2013 ; разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова. – Минск, 2013. – 3 с.

81–А. Метод определения содержания микробного препарата «Бетапротектин» в воздухе рабочей зоны : метод № 012/06-05/1012 : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 03.10.2012 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2012. – 10 с.

82–А. Метод определения содержания микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны : метод № 012/06-05/1011 : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 03.10.2012 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2012. – 10 с.

83–А. Метод определения содержания микробного препарата «ПрофибактTM-Фито» в воздухе рабочей зоны : метод № 011/06-05/0914 : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 12.09.2014 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2014. – 10 с.

84–А. Метод определения содержания микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны : метод № 012/06-05/0914 : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 12.09.2014 ; разработ. : Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, В. В. Трейлиб, Т. О. Козлова, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2014. – 10 с.

85–А. Метод получения бактериальных аллергенов : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 28.08.2014 ; разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм. – Минск, 2014. – 7 с.

86–А. Метод получения аллергена из дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 07.05.2015 ; разраб. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм. – Минск, 2015. – 8 с.

87–А. Метод определения содержания дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны : метод № 020/06-05/0917 : утв. директором Респ. науч.-практ. центр гигиены 28.09.2017 ; разраб. : Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, О.А. Емельянова. – Минск, 2017. – 10 с.

Патенты на изобретение

88–А. Способ экспериментального определения патогенности микроорганизма-продуцента или микробного препарата : пат. 20560 Респ. Беларусь : МПК С12Q1/02, G01N33/15 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. – № а 20131340 ; заявл. 14.11.2013 ; опубл. 30.06.2015 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – № 5(112). – С. 101-102.

89–А. Способ определения степени патогенности микроорганизма-продуцента или микробного препарата : пат. 20557 Респ. Беларусь: МПК С12Q1/02 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. – № а 20131341 ; заявл. 14.11.2013 ; опубл. 30.06.2015 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – № 5(112). – С. 102.

90–А. Способ определения степени аллергенной опасности промышленного микроорганизма или микробного препарата по степени их сенсибилизирующей способности : пат. 20639 Респ. Беларусь: МПК С12Q1/02, G01N33/15 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. – № а 20131470 ; заявл. 09.12.2013 ; опубл. 30.08.2015 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – № 6(113). – С. 88-89.

91–А. Способ определения класса опасности микроорганизма-продуцента или микробного препарата : пат. 20641 Респ. Беларусь: МПК С12Q1/02, G01N33/15 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. – № а 20131471 ; заявл. 09.12.2013 ; опубл. 30.08.2015 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – № 6(113). – С. 89.

92–А. Способ определения наличия гиперчувствительности замедленного типа у лабораторных белых крыс при воздействии микробного препарата : пат. 20642 Респ. Беларусь: МПК С12Q1/02, G01N33/15 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. – № а 20131506 ; заявл. 13.12.2013 ; опубл. 30.08.2015 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2016. – № 6(113). – С. 89-90.

93–А. Способ получения бактериального тест-аллергена из микроорганизмов-продуцентов : пат. 21347 Респ. Беларусь: МПК С12 N1/20 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; заявитель Респ. науч.-практ. центр гигиены. – № а 20150233 ;

заявл. 7.04.2015 ; опубл. 30.12.2016 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2017. – № 5(113). – С. 98.

Рационализаторские предложения

94–А. Методика определения степени аллергенной активности микробных препаратов : удостоверение на рацпредложение № 1868 / В. В. Шевляков, Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 29.11.2011.

95–А. Способ определения класса опасности (степень токсичности) штаммов микроорганизмов и микробных препаратов : удостоверение на рацпредложение № 1869 / В. В. Шевляков, Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 29.11.2011.

96–А. Методика определения степени выраженности аллергенной способности микробных препаратов : удостоверение на рацпредложение № 1892 / В. В. Шевляков, Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 29.11.2011.

97–А. Метод определения содержания в воздухе рабочей зоны клеток бактерий *Pseudomonas fluorescens* S32 – штамма-продуцента микробного препарата Стимул : удостоверение на рацпредложение № 1980 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 21.03.2013.

98–А. Способ экспериментального моделирования обсемененности воздуха микроорганизмами-продуцентами микробных препаратов в разных концентрациях : удостоверение на рацпредложение № 1981 / В. В. Шевляков, Ю. А. Соболев, Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 21.03.2013.

99–А. Метод определения содержания в воздухе рабочей зоны клеток бактерий *Bacillus subtilis* M-22 – штамма-продуцента микробного препарата Бета-протектин : удостоверение на рацпредложение № 1982 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 21.03.2013.

100–А. Способ выявления специфического вредного действия биологического фактора на организм работников биотехнологических производств : удостоверение на рацпредложение № 1999 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 03.06.2013.

101–А. Алгоритм оценки операционных характеристик методики выполнения измерений концентрации клеток микроорганизма *Pseudomonas fluorescens* S32 – штамма-продуцента микробного препарата Стимул в воздухе рабочей зоны : удостоверение на рацпредложение № 2009 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены от 03.06.2013.

102–А. Метод получения бактериальных аллергенов : удостоверение на рацпредложение № 2078 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 12.12.2014.

103–А. Количественный метод определения содержания микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны : удостоверение на рацпредложение № 2101 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены от 12.12.2014.

104–А. Метод получения аллергена их дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* : удостоверение на рацпредложение № 2110 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 01.06.2015.

105–А. Способ лабораторной диагностики профессиональной аллергопатологии бактериальной этиологии у работников биотехнологических производств : удостоверение на рацпредложение № 2123 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 03.12.2015.

106–А. Способ лабораторной диагностики профессиональной аллергопатологии у работающих в производственных условиях воздействия дрожжевых грибов : удостоверение на рацпредложение № 2124 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 03.12.2015.

107–А. Селективная среда для культивирования штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* Л153 для разработки методики выполнения измерения содержания продуцента в воздухе рабочей зоны : удостоверение на рацпредложение № 2205 / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова ; выдано Респ. науч.-практ. центр гигиены 14.09.2017.

Філанюк Васілій Аляксеевіч

Навуковае забеспячэнне гігіенічнай бяспекі работнікаў біятэхналагічных прадпрыемстваў, якія кантактуюць з прамысловымі мікраарганізмамі

Ключавыя словы: мікраарганізмы-прадуцэнты, мікробныя прэпараты, прамысловая біятэхналогія, гігіенічнае рэгламентаванне і нармаванне ў паветры рабочай зоны, медыцынская прафілактыка, прафесійныя і вытворча абумоўленыя захворванні.

Мэта даследавання: навукова абгрунтаваць, распрацаваць і ўкараніць сістэму комплекснай медыцынскай прафілактыкі, якая забяспечвае гігіенічную бяспеку прамысловых штамаў мікраарганізмаў і мікробных прэпаратаў на іх аснове для здароўя работнікаў прамысловай біятэхналогіі.

Метады даследавання: таксікалагічныя, гігіенічныя, імуналагічныя, алергалагічныя, біяхімічныя, гематалагічныя, мікрабіялагічныя, клініка-лабараторныя, эпідэміялагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню ажыццёўлена канцэптуальнае развіццё сістэмы комплекснай медыцынскай прафілактыкі прафесійнай і вытворча абумоўленай паталогіі ў работнікаў, якія падвяргаюцца ўздзеянню прамысловых мікраарганізмаў, і дадзена навуковае абгрунтаванне новай метадалогіі іх гігіенічнага рэгламентавання і нармавання, распрацоўкі атэставаных методаў кантролю ўтрымання ў паветры рабочай зоны, патрабаванняў па аптымізацыі ўмоў працы, медыцынскага прафесійнага адбору, правядзення абавязковых папярэдніх і перыядычных медаглядаў работнікаў прамысловай біятэхналогіі з улікам устаноўленай алерганебяспечнасці мікробнага вытворчага фактару, тэхналогіі атрымання тэст-алергенаў з канкрэтных прамысловых штамаў бактэрый і грыбоў, метадаў і алгарытму спецыфічнай дыягностыкі алергапаталогіі мікробнай этыялогіі і пацвярджэння яе прафесійнага генеза.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: санітарна-гігіенічны кантроль паветра працоўнай зоны, аптымізацыя ўмоў працы пры вытворчасці і выкарыстанні мікраарганізмаў і мікробных прэпаратаў, першасная і другасная медыцынская прафілактыка прафесійных захворванняў.

Галіна прымянення: Міністэрства аховы здароўя, цэнтры гігіены, эпідэміялогіі і грамадскага здароўя, біятэхналагічныя прадпрыемствы.

Филонюк Василий Алексеевич

**Научное обеспечение гигиенической безопасности работников
биотехнологических предприятий, контактирующих
с промышленными микроорганизмами**

Ключевые слова: микроорганизмы-продуценты, микробные препараты, промышленная биотехнология, гигиеническое регламентирование и нормирование в воздухе рабочей зоны, медицинская профилактика, профессиональные и производственно обусловленные заболевания.

Цель исследования: научно обосновать, разработать и внедрить систему комплексной медицинской профилактики, обеспечивающую гигиеническую безопасность промышленных штаммов микроорганизмов и микробных препаратов на их основе для здоровья работников промышленной биотехнологии.

Методы исследования: токсикологические, гигиенические, иммунологические, аллергологические, биохимические, гематологические, микробиологические, клинико-лабораторные, эпидемиологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Впервые осуществлено концептуальное развитие системы комплексной медицинской профилактики профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников, подвергающихся воздействию промышленных микроорганизмов, дано научное обоснование новой методологии их гигиенического регламентирования и нормирования, разработки аттестованных методик контроля содержания в воздухе рабочей зоны, требований по оптимизации условий труда, медицинского профессионального отбора, проведения обязательных предварительных и периодических медосмотров работников промышленной биотехнологии с учетом установленной аллергоопасности микробного производственного фактора, технологии получения тест-аллергенов из конкретных промышленных штаммов бактерий и грибов, методов и алгоритма специфической диагностики аллергопатологии микробной этиологии и подтверждения ее профессионального генеза.

Рекомендации по использованию: санитарно-гигиенический контроль воздуха рабочей зоны, оптимизация условий труда при производстве и использовании микроорганизмов и микробных препаратов, первичная и вторичная медицинская профилактика профессиональных заболеваний.

Область применения: Министерство здравоохранения, центры гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, биотехнологические предприятия.

SUMMARY

Filanyuk Vasyl Alyakseevitch

Scientific provision of hygienic safety of workers of biotechnological enterprises in contact with industrial microorganisms

Keywords: microorganisms-producers, microbial preparations, biotechnological production, hygienic standardization in the air of the working area, medical prevention, professional and due to the conditions of production diseases.

The aim of research: to scientifically substantiate, develop and implement a system of comprehensive medical prevention, ensuring the hygienic safety of industrial strains of microorganisms and microbial preparations based on them for the health of workers in industrial biotechnology.

Methods of research: toxicological, hygienic, immunological, allergological, biochemical, hematological, microbiological, clinical-laboratory, epidemiological, statistical.

The received results and their novelty. For the first time, the conceptual development of the system of comprehensive medical prevention of occupational and production-related pathology among workers exposed to industrial microorganisms was carried out, and given the scientific justification of the innovative methodology of their hygienic regulation and rationing, the development of certified methods for monitoring the contents in the air of working zone was given, hygiene requirements for optimizing working conditions, effective approaches of the medical professional selection, the algorithm and standard procedures for carrying out mandatory preliminary and periodic medical examinations of industrial biotechnology workers taking into account the established allergenicity of the microbial production factor, the technology for producing test allergens from specific industrial strains of bacteria and fungi, methods and algorithms for the specific diagnosis of allergopathology of microbial etiology and the confirmation of its professional genesis.

Recommendations for use: sanitary and hygienic control of air in the working area, optimization of working conditions in the production and use of microorganisms and microbial preparations, primary and secondary medical prevention of occupational diseases.

Field of application: Ministry of Health, centers of hygiene, epidemiology and public health, enterprises of the biotechnological industry.

Подписано в печать 20.12.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,5. Тираж 60 экз. Заказ 808.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.