

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

На правах рукописи

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, 2021

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, советник закрытого акционерного общества «БелАсептика»

**Бурак Иван Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры экологической и профилактической медицины учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Соседова Лариса Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины с виварием Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Оппонирующая организация: Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 22 декабря 2021 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, 8, e-mail: [rspch@rspch.by](mailto:rspch@rspch.by), факс: +375-17-272-33-45.

Телефон ученого секретаря: +375-17-379-13-79.

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » ноября 2021 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 является наиболее быстро развивающимся направлением научной деятельности и экономики в мире ввиду высокой рентабельности и широкой потребности в продукции, отнесена к высокотехнологичным направлениям V и VI укладов [Н. D. Burges, 1981; А. Сасон и соавт., 1987; D. Ferber, 2004; Э. И. Коломиец и соавт., 2010-2015; Р. Шмид, 2014; Н. А. Воинов и соавт., 2015 и др.].

Промышленность на основе целенаправленного управления жизнедеятельностью микроорганизмов (м.о.), представленная во всех развитых странах мира, в том числе и в Беларуси, производит широчайший ассортимент продукции, используемой в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве, пищевой, перерабатывающей и других отраслях, применяет широкий спектр как природных, полученных путем селекции, так и генетически модифицированных, полученных с использованием направленного химического мутагенеза или генной инженерии, штаммов м.о. для получения продуктов питания (кисломолочные сыры, йогурты, дрожжевой хлеб и др.), в качестве пробиотиков, продуцентов антибиотиков, витаминов, ферментов, вакцин, гормонов, противоопухолевых лекарственных средств, аминокислот, пищевых и кормовых белков, сахара, липидов, спиртов, органических и неорганических кислот, как составную часть микробных препаратов (МП), способствующих деградации бытовых и промышленных отходов, включая токсичных для человека и его среды обитания, либо являющихся биоудобрением, средствами защиты растений (биопестициды, биофунгициды, биоинсектициды), очистки сточных вод и воды водоемов от нефти и продуктов ее переработки и т.д. [О. И. Алешина и соавт., 1977, 1982; Н. В. Бондаренко, 1978; Л. С. Сандахчиев и соавт., 2003; Т. А. Панкрушева и соавт., 2013; Э. И. Коломиец и соавт., 2013; М. И. Чернявская и соавт., 2015 и др.].

Особенностью промышленной биотехнологии (ПБ) является многостадийность, использование многообразного оборудования, различных штаммов и серотипов живых м.о., большого ассортимента сырьевых материалов, получаемых 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 – один из наименее изученных, но все его разновидности при загрязнении воздуха рабочей зоны могут проявлять как гетероантителы аллергическое и иммунотоксическое действие на организм человека, а следовательно, представляют высокий риск развития профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников [А. А. Воробьев и соавт., 1987; А. Г. Шлейкин, 1990; В. Г. Артамонова и соавт., 1991; О. Н. Доброхотский, 2004; В. С. Рукавишников, Л. М. Соседова, 2012 и др.].

Система обеспечения безопасных для работника условий труда базируется на комплексе взаимосвязанных мероприятий медицинского и немедицинского характера по предотвращению отрицательного влияния производственной среды на здоровье работников, включая гигиеническое нормирование вредных производственных факторов, их динамический контроль, установление санитарно-эпидемиологических требований к производству, социально-гигиенический мониторинг здоровья работников [В. П. Филонов, 1996; С. И. Сычик и соавт., 2013 и др.].

В диссертационном исследовании Т. С. Студеничник, 2016, выполненном под научным руководством Филонюка В.А., обоснованы оригинальные методики определения степени патогенности и сенсибилизирующей способности м.о. и МП, унифицированные ингаляционные эксперименты по изучению их биологического действия на организм. Результаты явились логическим продолжением и существенным методическим усовершенствованием ранее выполненных работ по гигиенической регламентации м.о. [Л. И. Израйлет и соавт., 1974-1978; И. А. Иванова, 1985; О. Г. Алексеева, 1989; Ю. П. Пивоваров, 1991-2000; В. В. Буянов, 1991; Н. П. Сергеук, 1994-2004; О. Н. Доброхотский, 2004; Н. И. Шеина, 2004-2017 и др.], предпосылками для формирования цельной современной методологии экспериментального обоснования предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны (ПДКвз) м.о. и МП и ее внедрения в технические нормативные правовые акты Республики Беларусь в области медицинской профилактики вредного действия м.о. и МП на организм контактирующих с ними лиц.

Методики и принципы изучения и обоснования ПДКвз аэрозолей дезинтеграции сухих и сублимированных форм м.о. и МП ранее вообще не были разработаны.

Кроме того, на предприятиях ПБ не проводился контроль содержания микробного аэрозоля в воздухе рабочей зоны на соответствие установленным гигиеническим нормативам м.о. и МП, поскольку ведомственные микробиологические лаборатории не были обеспечены аттестованными методиками выполнения измерений концентраций м.о. в воздухе (МВИ) вследствие отсутствия в мировой практике подходов к их метрологической оценке и разработке.

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 отразилась на: несовершенстве нормативно-правовой и методической базы гигиенического и профпатологического направлений, поскольку промышленные штаммы м.о. и МП не были формализованы в качестве вредного производственного фактора; отсутствии целенаправленных подходов к медицинскому профотбору, профилактическому и медико-санитарному обеспечению работающих в контакте с микробным фактором; отсутствии средств и методов диагностики профессиональной аллергопатологии микробной этиологии и др.

Таким образом, для решения проблемы обеспечения гигиенической безопасности микробного производственного фактора актуальным и необходимым является концептуальное развитие системы комплексной первичной и вторичной медицинской профилактики профессиональной аллергической и производственно обусловленной патологии у работников, подвергающихся воздействию промышленных штаммов м.о., включающей: научное обоснование и внедрение современной и экономически целесообразной методологии гигиенического нормирования м.о. и МП; разработку аттестованных методик измерения их концентраций в воздухе рабочей зоны, требований по мониторингу воздушной среды и оптимизации условий труда на предприятиях ПБ, а также разработку рациональных подходов и принципов медицинского профотбора и организации периодических медицинских осмотров.

## **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 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 (Совмин) от 19.04.2010 № 585, подпунктах 4.1 и 4.5 пункта 4 приложения 2 к постановлению Совмина от 12.03.2015 № 190, приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг., изложенным в абзацах 5 и 9 пункта 2 приложения к Указу Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156.

Диссертационная работа выполнялась в рамках НИОК(Т)Р заданий: 02.07 (№ ГР 20130922, 2013-2017) и 02.08 (№ ГР 20130928, 2013-2018) отраслевой научно-технической программы «Современные условия жизнедеятельности и здоровьесбережение»; 68 (№ ГР 20171455, 2017) раздела «Микробные биотехнологии» и 3.17 (№ ГР 20170361, 2017-2019) раздела «Медицинские биотехнологии» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии 2020» государственной программы «Наукоёмкие технологии и техника» на 2016-2020 годы, а также НИОК(Т)Р по договорам, заключенным республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр гигиены» (НПЦ 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 государственной научно-технической программы «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); 4-18 государственной научно-технической программы «Промышленные био- и нанотехнологии – 2020» (№ ГР 20190108, 2019).

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

**Задачи исследования:**

1. На основе экспериментально-аналитического изучения характера и особенностей биологического действия микроорганизмов-продуцентов разных таксономических групп и микробных препаратов усовершенствовать, апробировать и внедрить современную методологию их гигиенического нормирования, обосновать ПДК в воздухе рабочей зоны ряда новых комбинированных микробных препаратов, отдельных микроорганизмов в нативной и сухой формах.

2. Обосновать и внедрить рациональную технологию разработки аттестованных методик выполнения измерения концентраций нормированных микроорганизмов и микробных препаратов, требования к обеспечению контроля за их содержанием в воздухе рабочей зоны.

3. Установить особенности влияния микробного производственного фактора на состояние здоровья работников и разработать гигиенические требования к объектам промышленной биотехнологии, 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 генезиса 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; штаммы и пыль сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжевых грибов (СХД, СВД и ССД, соответственно); 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 систе-

мы комплексной медицинской профилактики профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников, подвергающихся воздействию промышленных штаммов м.о., и выполнено научное обоснование инновационной методологии разработки гигиенических нормативов, методик определения и контроля содержания в воздухе рабочей зоны м.о. и МП, эффективных подходов к оптимизации условий труда, 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.

Усовершенствована методология гигиенического нормирования м.о. и МП, в том числе в виде аэрозоля дезинтеграции их сухих и сублимированных форм, включающая экспериментальные стандартизованные методики определения и количественные критерии оценки степени патогенности и аллергенной активности, классифицирования токсической и аллергенной опасности м.о. и МП (5 патентов), унифицированную экспериментальную модель ингаляционного воздействия, методы и маркеры выявления и оценки биологического действия на организм, уточненные принципы и критерии нормирования м.о. и МП в воздухе рабочей зоны.

Впервые предложена рациональная технология разработки валидированных МВИ концентраций м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, включающая этапы обоснования объективных методов количественного определения м.о. в воздухе и их усовершенствованной метрологической характеристики.

Впервые у работников разных ПБ выявлены высокая распространенность патологических состояний (донозологических нарушений) со стороны основных органов и систем преимущественно аллергического и иммунопатологического характера, возрастающих по частоте 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 в организме работников ПБ установлена выраженная индукция аллергических реакций смешанного типа, которые выявлены 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. Усовершенствована и внедрена современная методология экспериментального гигиенического нормирования микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов, основанная на этапном определении степени их патогенности и аллергенной активности, класса опасности с использованием инновационных экспериментальных методик, объективном обосновании ПДК аэрозолей м.о. и МП в нативной и сухой формах в воздухе рабочей зоны, применение которой позволило определить особенности и закономерности формирования биологических эффектов и ведущие механизмы вредного действия на организм лабораторных животных в зависимости от ингалируемых концентраций штамма хлебопекарных дрожжевых грибов и белково-антигенного комплекса пыли сухих пищевых дрожжей, новых комбинированных микробных препаратов, что явилось основанием разработки их ПДК<sub>врз</sub>, соблюдение которых является наиболее эффективной мерой медицинской профилактики профессиональной патологии у работников.

2. Предложена технология разработки аттестованных МВИ концентраций м.о. в воздухе рабочей зоны, основанная на обосновании методов количественного определения содержания в воздухе м.о. и их метрологической характеристики, разработаны требования по организации и проведению мониторинга за степенью загрязнения м.о. воздуха производственной среды на соответствие ПДК, что обеспечивает объективный контроль и принятие необходимых превентивных мер.

3. Установленные у работников ПБ высокая частота и выраженность сдвигов показателей различных звеньев системы иммунитета и формирования в организме аллергических реакций являются патогенетической основой распространенных нарушений здоровья работников преимущественно аллергического и иммунопатологического генеза, нарастающих с увеличением профессионального стажа, что явилось обоснованием прохождения работающими в условиях воздействия аллергоопасного микробного фактора обязательных медицинских осмотров, разработки эффективных принципов, подходов и алгоритма проведения предварительных и периодических медицинских осмотров, диагностики профессиональной аллергопатологии микробной этиологии.

4. Гигиеническая безопасность для здоровья работников аллергоопасного микробного производственного фактора обеспечивается внедрением обоснован-

ной системы комплексной медицинской профилактики, включающей усовершенствованную методологию гигиенического нормирования м.о. и МП, требования по гигиене труда при их производстве и применении, первичную и вторичную медицинскую 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 настоящей работы, обобщение и анализ полученных результатов. В третьей и четвертой главах настоящей работы для логического обоснования последующих глав частично использованы материалы диссертационного исследования Т. С. Студеничник, 2016, выполненного под научным руководством В. А. Филонюка. Научные и методические разработки, а также их внедрение осуществлены автором совместно с сотрудниками НПЦ гигиены. В совместных работах диссертанту принадлежит, помимо непосредственного участия в выполнении НИОК(Т)Р, 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 более чем 40 республиканских и международных конференциях, семинарах и иных форумах, в т.ч. за рубежом, включая: «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2011, 2012, 2014-2020); «Новые методы в практике государственного санитарного надзора» (Минск, 2011, 2016, 2017, 2020); VII, X-XIII конференциях Донозология®–2011, – 2014-2017 (Санкт-Петербург, 2011, 2014-2017); Форуме «Беларусь – Россия» Белорусской инновационной недели (Минск, 2011); «Управление профессиональным здоровьем, окружающей средой и безопасностью в условиях производства и проживания» (Бобруйск, 2012); V и VI междунар. науч.-практ. конф. «Современные подходы к продвижению здоровья» (Гомель, 2014, 2016); «Сахаровские чтения 2015 года: экологические проблемы XXI века» (Минск, 2015); «Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты» (Минск, 2013); научных сессиях БГМУ (Минск, 2014-2017, 2020-2021); «Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития» (Минск, 2014); «Профессия и здоровье» (Брест, 2014, Минск, 2017-2019); «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); II съезде ученых Республики Беларусь (Минск, 2017); «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (Гродно, 2018).

Полученные новые научные результаты исследований явились основой для

подготовки 76 научных публикаций, 6 патентов, 14 рационализаторских предложений, для разработки 29 токсикологических паспортов м.о. и 24 заключений по токсиколого-гигиенической оценке МП, 6 ПДК и 4 МВИ содержания м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, 2 специфических санитарно-эпидемиологических требований (ССЭТ), 7 постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минздрав) и Совмина, 1 приказа Минздрава, 11 методик и методов, 7 инструктивно-методических документов, утвержденных и введенных в действие в порядке, установленном законодательством (69 актов о внедрении).

**Опубликование результатов диссертации.** По материалам исследований опубликованы 1 монография объемом 12 а.л. и 75 печатных работ, в т.ч. 20 статей в рецензируемых журналах (из них 13 – в журналах Республики Беларусь, 7 – в зарубежных журналах, включая 4 в рекомендованных ВАК Российской Федерации или Украины для опубликования результатов диссертационных исследований и 1 – в журнале дальнего зарубежья) и 18 статей в рецензируемых сборниках научных трудов, рекомендованных ВАК для опубликования работ по специальности, 37 статей (тезисов) в материалах конференций и иных форумов (из них 15 – в зарубежных изданиях). Общий объем публикаций, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, составляет 24,1 а.л.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 334 стр., состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка (на 57 стр.), включающего список использованных источников (344 русскоязычные и 55 иностранные), 76 публикаций, 35 разработок, 6 патентов и список рационализаторских предложений соискателя. Работа иллюстрирована 10 рисунками, содержит 43 таблицы, 3 приложения (на 81 стр.).

## 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. на здоровье человека и среду обитания, методическим подходам к 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 актуальные направления диссертационного исследования.

**Во второй главе «Материалы и методы исследования»** приведены дизайн работы, общепринятые в санитарно-гигиенической и токсикологической практике и специальные методы гигиенических, токсикологических, иммуно-

аллергологических, биохимических, гематологических, микробиологических, клинико-лабораторных, статистических и иных исследований, использованные для решения поставленных задач, общими признаками которых являются высокие информативность, доступность, низкая стоимость. Основные использованные виды, показатели и объем исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Основные виды, показатели и объем исследований

Виды и методы	Исследуемые показатели	Кол-во измерений, манипуляций, п
1	2	3
Экспериментальные		
Токсикологические	Патогенность, токсигенность и токсичность 52 м.о. и МП при однократных интраназальных, внутрижелудочных, внутрибрюшинных и подкожных введениях белым крысам (946 особей) и белым мышам (2352 особей).	6480
	Острая токсичность пыли сухих дрожжей и экстракта из нее при интраназальном, внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях белым крысам (12) и белым мышам (18).	90
	Сенсибилизирующая способность 25 м.о. и МП при подостром ингаляционном воздействии на белых крыс (594) с оценкой по тесту внутрикожного опухания лапы (ВТОЛ).	5346
	Кожно-раздражающее и раздражительное действие 25 м.о. и МП, пыли сухих дрожжей и экстракта из нее на белых крыс (150) и белых кроликов (75).	>900
	Специфическая активность 2-х бактериальных и грибкового тест-аллергенов, 3-х экстрактов из пыли сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжей при внутрикожной сенсибилизации белых мышей по ВТОЛ (111).	>560
	Моделирование ингаляционного воздействия (в течение месяца) на белых крыс (312) 5 м.о. и МП, экстракта из пыли сухих дрожжей в 4 снижающихся концентрациях.	>7500
Физиологические	Динамика массы тела, относительные коэффициенты массы 6 внутренних органов (ОКМ), суммационно-пороговый показатель (СПП), частота сердечных сокращений (ЧСС) лабораторных животных.	3800
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 иммунокомплексов, иммуноглобулинов А, М, G, активность комплемента и компонентов С3, С4, бактерицидная активность сыворотки крови.	6380
Аллергологические	Активная кожная анафилаксия (АКА) и ГЗТ по ВТОЛ, реакции специфического дегранулирования тучных клеток (РДТК), НСТ-теста (РСНСТ), лейколизиса (РСЛЛ), бласттрансформации лимфоцитов в МТТ-тесте, ингибирования рецепторов Т-лимфоцитов (РСИРЛ).	5370
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).	>1295

Окончание таблицы 1

1	2	3
Разработка МВИ м.о.	Моделирование микробных аэрозолей, микробная обсемененность воздуха, культивирование, количественная оценка концентраций 7 изучаемых м.о.	4620
Клинико-лабораторные	Гематологические показатели (18), в т.ч.: количество в периферической крови лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов; % и абс. число нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов, базофилов; содержание гемоглобина, среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов и тромбоцитов, коэффициент вариации и стандартное отклонение эритроцитов и тромбоцитов, гематокрит и др.	5410
	Биохимические показатели: общий белок, глюкоза, общий билирубин, мочевины, креатинин, креатининкиназа, фосфокиназа, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамил-трансфераза, 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 крови и гомогенате печени.	5120
	Показатели мочи: уд. масса, рН, общий белок, билирубин, уробилин, нитриты, кетоны, глюкоза, аскорбин. кислота, эритроциты, лейкоциты.	1180
<b>Состояние здоровья работников ПБ</b>		
Эпидемиологические	Иммуно-прескриптивный анализ распространенности иммунопатологических состояний и донологических нарушений со стороны основных органов и систем среди интервьюированных работников 3 предприятий ПБ (86 человек) и группы сравнения (147 человек).	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 человек) и группы сравнения (137 человек).	1365
	Показатели фагоцитарного (9), клеточного (32) и гуморального (9) звеньев системы иммунитета, лабораторной алергодиагностики с 3-мя тест-аллергенами (10), гемограммы и лейкоцитарной формулы крови (12) у работников ПБ (73 человека) и группы сравнения (20 человек).	>6340
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.** Объектами токсиколого-гигиенических исследований послужили 28 новых штаммов м.о. и 24 МП, разработанных государственными научными учреждениями «Институт микробиологии НАН Беларуси», «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» и «Институт леса НАН Беларуси», НИЛ молекулярной генетики и биотехнологии БГУ, республиканским унитарным предприятием «Институт

защиты растений» и др., а также образцы пыли сухих пищевых дрожжевых грибов (хлебопекарные, винные и спиртовые – СХД, СВД, ССД), отобранные на ОАО «Минский дрожжевой комбинат» (МДК).

Экспериментальные исследования по оценке воздействия м.о. и МП, сухих пищевых дрожжей на организм выполнены на беспородных белых крысах (массой 160-200 г), белых мышах (16-24 г), белых кроликах (1500-2000 г), рандомизированных по полу и массе в контрольных и опытных группах. 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, слизистых оболочек и шерстного покрова, состояния микробиоты кишечника.

Экспериментальные токсиколого-гигиенические исследования по обоснованию ПДК<sub>врз</sub> новых штаммов м.о. и МП выполнялись поэтапно в соответствии с требованиями действующих ТНПА и инструктивно-методических документов, а также с использованием оригинальных методов и методик, разработанных диссертантом совместно с соавторами в процессе работы. На 1 этапе работы в экспериментах определяли степень патогенности м.о. и МП, острую токсичность СХД, степень их аллергенной активности и опасности; на 2 этапе экспериментов определяли раздражающее действие препаратов на кожные покровы и слизистые оболочки глаз животных; на 3 этапе на унифицированной модели интраназального введения в течение месяца (5 раз в неделю) белым крысам суспензии штамма хлебопекарных дрожжевых грибов (ХДГ) и экстракта из СХД, новых комбинированных МП («Жыцень», «Профибакт<sup>TM</sup>-Фито») в расчетных концентрациях на уровнях  $1,0 \times 10^9$ ,  $10^7$ ,  $10^5$ ,  $10^{3-4}$  м.кл./м<sup>3</sup> оценивали дозозависимые биологические эффекты по комплексу показателей токсического (физиологические и биохимические показатели), иммунотоксического, аллергического, гематоксического, диссеминирующего и дисбиотического действия на организм, определяемые у животных контрольных и опытных групп известными, адаптированными и разработанными методами и методиками.

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

При проведении обследования работников ПБ использовали апробированную в НПЦ гигиены методологию исследований по изучению вредного действия белоксодержащих аэрозолей на работников различных аллергоопасных производств [Г. И. Эрм, 2001; Л. М. Сычик, 2004; Е. В. Чернышова, 2011 и др.]. Выполнено целенаправленное медицинское интервьюирование по разработанному

опроснику [7рп] и профпатологический осмотр 25 работников производства пищевых дрожжей 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 работников ПБ (5 работников РУП «Белмедпрепараты» и 86 работников МДК, БЗБ, ССК). Углубленному иммунологическому и аллергологическому 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 МП «Бактоген» и «Стимул», производимых на БЗБ, 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 (СУР1А1, ЕРНХ1) и цитокина ИЛ-4 (ПДРФ-анализ).

При профпатологическом обследовании у 71 работников МДК и 65 человек группы сравнения выполнено измерение и анализ показателей функции внешнего дыхания.

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами токсико- и биометрии, параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения МО Excel 11 (StatSoft, США) и STATISTICA 10 (Microsoft, США) в сравнении результатов опытной или экспонированной группы с показателями группы контроля или сравнения, а также физиологическими нормами.

**В третьей главе «Современная методология гигиенического нормирования промышленных штаммов микроорганизмов и микробных препаратов в воздухе рабочей зоны» обосновывается усовершенствование методологии гигиенического нормирования м.о. и МП, включающей последовательные этапы их первичной токсикологической оценки, определения раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, обоснования ПДК<sub>врз</sub> с использованием большого комплекса методик и методов экспериментального моделирования острого, подострого и субхронического воздействия на организм лабораторных животных, выявления и оценки характера и выраженности биологических эффектов.**

Этап первичной токсикологической оценки с учетом изучения жизнеспособных отдельных микроорганизмов или входящих в состав МП включает определение степени их патогенности и сенсибилизирующей способности, класса токсической и аллергенной опасности, осуществляемые с использованием разработанных инновационных методик, что необходимо для обоснования рекомендаций по допуску к опытному производству и использованию по назначению, разработки раздела требований безопасности технических условий и проведения процедуры государственной регистрации м.о. и МП, обеспечивающие их безопасность при производстве и применении для здоровья работников.

На основании анализа источников литературы и результатов экспериментального изучения м.о. разной таксономической принадлежности и МП на их основе разработана и апробирована методика определения степени их патогенности, токсичности и токсигенности, установления класса опасности, приведенная в диссертации Т. С. Студеничник, 2016. По результатам настоящей работы методика была усовершенствована [1, 98]: поскольку величина  $DL_{50}$  принципиально не может быть рассчитана по 1-2 испытанным дозам и использована как «относительный» показатель токсичности, нами впервые 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 и внутрибрюшинно белым мышам. Расчет величины ИПП ( $C_{ИПП}$  в м.кл./кг) м.о. или МП осуществляют на основе фактически введенных доз препарата и массы животных [98]. В зависимости от установленной в острых опытах величины ИПП испытанные м.о. и МП дифференцируют по 4 степеням патогенности и классам опасности, согласно обоснованным количественным критериям.

Полное описание усовершенствованной методики приведено в инструкции по применению № 009-1015 [98], ее оригинальность защищена 3 патентами [112, 113, 115].

Применение оригинальной методики [98, 101, 112-113, 115, 2рп] в

экспериментальных исследованиях новых м.о. и МП позволило: подтвердить ее адекватность, объективность и рациональность; установить степень патогенности и квалифицировать изученные м.о. как промышленные штаммы, разработать токсикологические паспорта м.о. и заключения по токсиколого-гигиенической оценке МП, которые внедрялись в практическую деятельность учреждений-разработчиков (12 актов о внедрении); определить более широкие возможности использования методики в получении новых научно-практических результатов (установление характера острого комбинированного действия на организм м.о. в составе МП, влияния культивационной питательной среды и отдельных компонентов на патогенность комбинированных и поликомпонентных МП, сравнительная оценка степени патогенности м.о. или МП для подбора более благоприятных и т. д.).

На основе принципов и методов изучения и гигиенического нормирования аллергоопасных белоксодержащих органических аэрозолей [95] и с учетом особенности изучения жизнеспособных м.о. и МП как гетероантигенов разработана методика экспериментального определения их аллергенной активности и опасности, приведенная в диссертации Т. С. Студеничник, 2016, а также в совместных публикациях [1, 98, 102].

Экспериментально подтверждены принципиальные отличия от приведенных в МУ № 5789/1-91 методов в определении и альтернативной оценке сенсibiliзирующей способности м.о. или МП (стандартизованность постановки эксперимента по ингаляционному воспроизведению сенсibiliзации и выявлению гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) провокационным внутрикожным тестом опухания лапы (ВТОЛ) при введении стандартной тест-дозы м.о. белым крысам, объективному определению ГЗТ по интегральному показателю ВТОЛ в баллах, степени сенсibiliзирующей способности и класса аллергенной опасности м.о. или МП по количественным критериям [94-95, 98]).

Новизна методики подтверждена 2 патентами [114, 116], а ее использование при изучении м.о. и МП позволило установить ее преимущества: более высокая чувствительность и объективность по сравнению с аналогом определения аллергенной активности и класса опасности м.о. и МП по гиперчувствительности немедленного типа [Н. И. Шеина, 2008]; получение сравнимых результатов степени сенсibiliзирующей активности разных м.о. и МП; определение характера аддитивности аллергических эффектов м.о. в составе комбинированных МП; рациональность ее постановки в одном кратковременном ингаляционном эксперименте.

Использование методики экспериментального определения аллергенной активности и опасности м.о., моно- и комбинированных МП позволило определить, что более 60 % из них обладают сильной и выраженной аллергенной активностью, классифицировать их как чрезвычайно- и высокоопасные произ-

водственные аллергены, обосновать необходимые требования безопасности, профилактические меры по снижению аллергоопасности условий труда и риска для здоровья работников при их опытном производстве и применении, что отражено в разработанных заключениях по токсиколого-гигиенической оценке МП (4 акта о внедрении).

Имплементация инновационных методик в инструкцию по применению № 009-1015 [98] обеспечило их широкое внедрение в практику здравоохранения (12 актов о внедрении).

Обоснованы усовершенствованные подходы, принципы и критерии разработки ПДК м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, которые вначале отрабатывались в экспериментальных исследованиях кандидатской диссертации Т. С. Студеничник по обоснованию ПДКврз монобактериальных МП «Бетапротектин» и «Стимул», а затем дополнены в настоящей работе на примерах изучения комбинированных МП («Жыцень», «Профибакт™-Фито») и штамма хлебопекарных дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* Л153 (ХДГ) [1] и формализованы в инструкциях по применению № 008-0914 [97] и № 009-1015 [98]. Их основные и принципиальные отличия от приведенных в МУ № 5789/1-91 заключаются в стандартизации постановки ингаляционной модели, расширении спектра биомаркеров, всесторонне отражающих особенности и патогенетические механизмы дозозависимого общетоксического (физиологические и биохимические показатели крови и мочи), аллергического (показатели механизмов всех типов аллергических реакций), иммунотоксического (количественные и функциональные клеточные и гуморальные показатели системы иммунитета и показатели резистентности), дисбиотического и диссеминирующего действия препаратов на организм белых крыс (таблица 1), в уточнении критериев оценки биологических эффектов, установления порога вредного действия и лимитирующих показателей, принципов обоснования величин ПДК и класса опасности, позволяющие обосновывать объективные величины ПДКврз м.о. и МП [1, 52, 98].

Наглядно, реализация использования методологии обоснования ПДКврз м.о. и МП в эксперименте по определению особенностей биологического действия на организм белых крыс и гигиеническому нормированию в воздухе рабочей зоны ХДГ, нового комбинированного МП «Профибакт™-Фито» при субхроническом ингаляционном пути поступления в снижающихся концентрациях, выглядит следующим образом.

Хлебопекарные дрожжевые грибы в острых опытах не проявляли существенных патогенных (IV класс опасности), токсигенных, токсических и раздражающих кожу и слизистые оболочки свойств, обладают выраженной сенсибилизирующей способностью (2 класс аллергенной опасности) [37].

При субхроническом поступлении в организм белых крыс в высокой концентрации ХДГ ( $1,0 \times 10^9$  м.кл./м<sup>3</sup>) вызывали у животных индукцию выраженного

аллергизирующего эффекта преимущественно по немедленному анафилактическому (выраженная реакция активной кожной анафилаксии) и замедленному клеточноопосредованному (высокие уровни провокационного внутрикожного теста выявления ГЗТ) типам гиперчувствительности при умеренной активации механизма комплементзависимого цитотоксического типа аллергических 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 ОКМ печени и почек, содержания в сыворотке крови холестерина на фоне значимого уменьшения в периферической крови количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и показателя гематокрит, 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./м<sup>3</sup>) у животных 2-й опытной группы выявлены только отдельные признаки токсического действия на организм (статистическая тенденция к снижению ОКМ 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* Л153 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 являлся аллергический эффект (лимитирующий показатель). У животных на воздействующую концентрацию ХДГ, равную  $1,0 \times 10^3$  м.кл./м<sup>3</sup>, не выявлены существенные сдвиги всех изученных морфофункциональных показателей организма, на основании чего она признана как недействующая [1, 16, 59]. На основании этого обоснована величина ПДК<sub>врз</sub> клеток дрожжевых грибов промышленного штамма *S. cerevisiae* Л153 ( $1,0 \times 10^3$  м.кл./м<sup>3</sup>, III класс опасности с отметкой «А» – аллерген) [83].

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 сенсибилизирующей способностью (2 класс аллергенной опасности) [1, 11].

При ингаляционном в течение месяца воздействии МППФ на белых крыс в фактических концентрациях  $1,7 \times 10^{10}$ ,  $4,0 \times 10^7$  и  $3,6 \times 10^5$  м.кл./м<sup>3</sup> препарат проявлял эффективное токсическое, аллергическое и иммунотоксическое действие, с преобладающим аллергическим эффектом немедленного анафилактического и замедленного клеточноопосредованного типов. В концентрации МППФ, равной  $5,4 \times 10^4$  м.кл./м<sup>3</sup>, большинство изученных морфофункциональных показателей организма животных опытной группы не имели статистически значимых отличий от таковых в контрольной, 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 возрастания лимфоцитов в крови и слабого увеличения активности фермента СДГ в печени ( $p < 0,1$ ) [1, 11, 64].

Поскольку установлено, что ведущим критерием вредного влияния на организм МППФ является аллергическое действие, а концентрация препарата, равная  $5,4 \times 10^4$  м.кл./м<sup>3</sup>, является пороговой по лимитирующему показателю аллергического эффекта, то, применяя величину коэффициента запаса 10 к пороговой концентрации препарата и учитывая правила округления, обоснована ПДК<sub>врз</sub> МП «Профибакт™-Фито» ( $5,0 \times 10^3$  м.кл./м<sup>3</sup> по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Bacillus sp.* ВВ58-3 и *Pseudomonas aurantiaca* В-162/255.17, III класс опасности с отметкой «А») [82].

Подобным образом ранее в кандидатской диссертации Т. С. Студеничник, 2016, обоснованы ПДК<sub>врз</sub> МП «Стимул» ( $1,0 \times 10^4$  м.кл./м<sup>3</sup> бактерий *Ps. fluorescens* S32, IV класс опасности); МП «Бетапротектин» ( $1,0 \times 10^3$  м.кл./м<sup>3</sup> по сумме клеток и спор штаммов бактерий *B. subtilis* М-22, III класс опасности с отметкой «А»), а затем в настоящем исследовании обоснована ПДК<sub>врз</sub> комбинированного МП «Жыцень» ( $5,0 \times 10^3$  м.кл./м<sup>3</sup> по сумме клеток и спор штаммов бактерий *Pseudomonas sp.*-11 и *Bacillus sp.*-49, III класс опасности с отметкой «А») [5-6, 33, 54, 78-79, 81-82].

Для исследования пыли сухих пищевых дрожжей адаптирована адекватная методология гигиенического нормирования промышленных органических алергоопасных аэрозолей [95]. В острых опытах пыль сухих хлебопекарных дрожжей (СХД) и полученный из нее оригинальной методикой экстракт (ЭСХД) с высоким содержанием (более 30 мг/см<sup>3</sup> по белку) растворимого белково-антигенного ком-

плекса (БАК) [110] не проявляли токсического, раздражающего кожу и слизистые оболочки действия [70-71]. В экспериментах на модели внутрикожной сенсибилизации белых мышей ЭСХД и полученными экстрактами из сухих винных (ЭСВД) и спиртовых (ЭССД) дрожжей в смеси с полным адьювантом Фрейнда установлена сильная аллергенная активность их БАК, на основании чего они отнесены к 1 классу чрезвычайной аллергенной опасности. Причем выявляемая частота ГЗТ у опытных животных и уровни выраженности аллергических реакций в их организме были практически одинаковы на ЭСХД, ЭСВД и ЭССД, а их перекрестным тестированием сенсибилизированных животных доказано наличие в пыли сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжевых грибов общих антигенных иммунодетерминант [19].

В испытанных расчетных концентрациях, равных 3,0 и 1,0 мг/м<sup>3</sup> по белку, при интраназальном в течение месяца введении белым крысам ЭСХД установлено развитие в организме однотипных, дозозависимых по выраженности и значимости сдвигов изученных морфофункциональных показателей, отражающих токсическое (существенное снижение в крови по отношению к контролю содержания фосфора, билирубина, мочевины и креатинина, активности ферментов аланинаминотрансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы на фоне значимого повышения в крови содержания глюкозы, трансферрина, SH-групп, активности ферментов лактатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы), аллергическое (высокие уровни показателей аллергических реакций анафилактического, цитотоксического и замедленного клеточноопосредованного типов), иммунотоксическое (угнетение бактерицидной функции фагоцитов крови, возрастание в сыворотке крови активности С3 компонента комплемента и содержания иммуноглобулинов класса А и М) и гематоксическое (возрастание гематокрита и среднего объема тромбоцитов, снижение удельного количества эозинофилов) действие БАК сухих дрожжей на организм.

В концентрации ЭСХД, равной 0,3 мг/м<sup>3</sup> по белку, установлено развитие ГЗТ у 33 % животных опытной группы на фоне достоверного снижения в крови активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и удельного количества эозинофилов, увеличения среднего объема тромбоцитов, а в концентрации, равной 0,1 мг/м<sup>3</sup> по белку, – отсутствие достоверных различий всех изученных морфофункциональных показателей животных опытной группы с параметрами таковых у животных контрольной группы [68].

Обоснована величина ПДК<sub>врз</sub> пыли СХД, равная недействующей по критерию ведущего вредного аллергического действия на организм БАК концентрации, – 0,1 мг/м<sup>3</sup> по белку. А используя ее в качестве нормированного референс-аллергена и учитывая общие антигенные иммунодетерминанты штаммов пищевых дрожжевых грибов, одинаковую выраженность аллергенной активности белково-антигенных комплексов пыли СХД, СВД и ССД, обоснована их групповая

ПДКврз (0,1 мг/м<sup>3</sup> по белку, 2 класс опасности с отметкой «А») [39], утвержденная и введенная в действие [84]. Используемые на данном примере адаптированные и апробированные принципы, подходы и критерии адекватны для гигиенического нормирования аэрозолей дезинтеграции м.о. и МП, производимых и используемых в сухой и сублимированной формах.

**Четвертая глава «Мониторинг уровней загрязнения промышленными штаммами микроорганизмов воздуха рабочей зоны».** Соблюдение гигиенических нормативов м.о. и МП в воздухе рабочей зоны возможно только при объективном динамическом контроле с использованием аттестованными микробиологическими лабораториями валидированных МВИ концентраций микробного аэрозоля в воздухе. Однако стандартизованные методические подходы к их разработке в мировой практике отсутствовали, что послужило основанием для обоснования новой технологии разработки аттестованных МВИ, которая включает 2 основных этапа. Первым этапом является разработка методов количественного определения содержания в воздухе разных видов и штаммов м.о. и МП на основе обоснованных единых принципов и подходов, включающих экспериментальное моделирование разных концентрационных уровней микробных аэрозолей в ингаляционной камере, подбор условий аспирации проб воздуха, культивирование выделенных из них м.о. в оптимизированных условиях, подбор или разработку для каждого конкретного штамма м.о. селективной питательной среды (СПС), подсчет характерных колоний с оценкой тинкториальных, культуральных и биохимических показателей м.о., расчет их количества в отобранном объеме воздуха и перерасчета на 1 м<sup>3</sup> воздуха [1, 15, 98].

В настоящем исследовании использованы унифицированные подходы к разработке методов определения м.о. на примере хлебопекарных дрожжевых грибов штамма *S. cerevisiae* Л153, который проявлял типичные культурально-морфологические и биохимические свойства. Для оптимизации параметров отбора проб, установления рабочих характеристик детектора (чашки Петри с подобранной СПС [13рп]) и концентрационных зависимостей на каждом этапе модельного эксперимента в ингаляционной камере использовали рабочие разведения 10<sup>3</sup> и 10<sup>5</sup> КОЕ/см<sup>3</sup> препарата и проводили отбор проб воздуха в диапазоне объемов от 10 до 20 дм<sup>3</sup> [62, 5рп]. Выявлены следующие закономерные зависимости динамики роста м.о. на последовательных этапах модельного эксперимента в фиксированном объеме затравочной камеры. При моделировании с начальной концентрацией препарата 10<sup>3</sup> КОЕ/см<sup>3</sup> и отборе проб воздуха объемом 10, 15, 20 дм<sup>3</sup> (рисунок, а) зависимости были степенными и выражались соответствующими формулами:

$$y = 1,82x^{1,66}; y = 3,62x^{1,59}; y = 4,91x^{1,56},$$

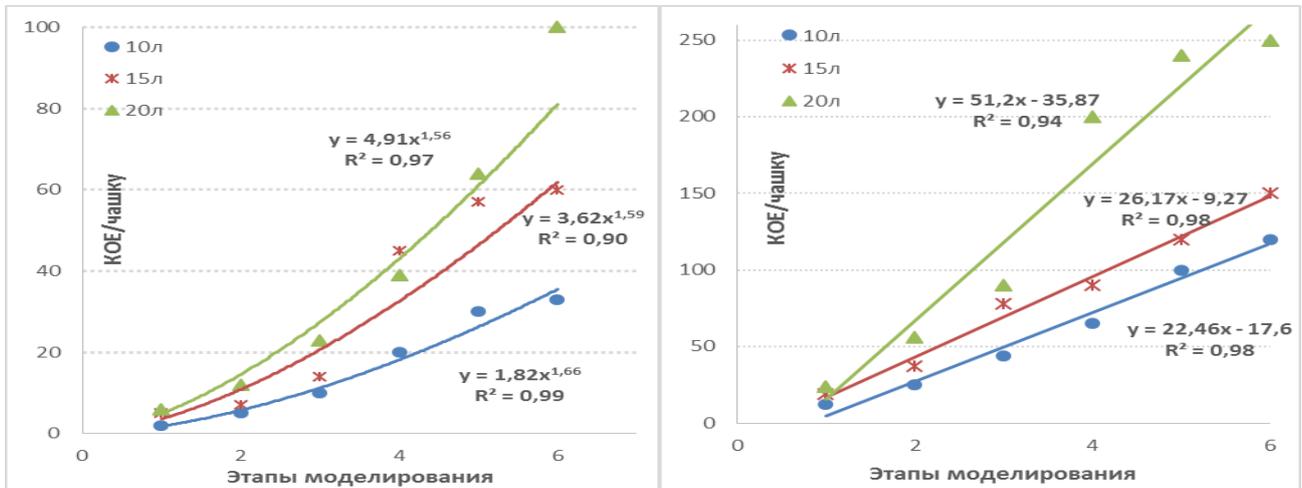
с коэффициентами аппроксимации соответственно R<sup>2</sup>=0,99, R<sup>2</sup>=0,90 и R<sup>2</sup>=0,97.

При моделировании с концентрацией препарата 10<sup>5</sup> КОЕ/см<sup>3</sup> и отборе проб воздуха объемом 10, 15 и 20 дм<sup>3</sup> зависимости были линейными (рисунок, б) и

выражались формулами, соответственно:

$$y = 22,46x - 17,6; y = 26,17x - 9,27; y = 51,2x - 35,87,$$

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 исходной концентрацией препарата  $10^3$  КОЕ/см<sup>3</sup> (а) и  $10^5$  КОЕ/см<sup>3</sup> (б)**

В модельном эксперименте были установлены оптимальные параметры и условия количественного определения концентрации штамма *S. cerevisiae* Л153 в воздухе, что позволило разработать и утвердить метод его определения в воздухе рабочей зоны [109]. Высокие коэффициенты аппроксимации свидетельствуют о высокой достоверности полученных результатов количественного определения концентрации микробного препарата в воздухе и достаточной чувствительности метода.

Аналогично приведенным подходам разрабатывались методы определения содержания в воздухе рабочей зоны МП «Стимул», «Жыцень», «Бетапротектин», «Профибакт™-Фито» [103-106, 4рп, 6рп, 10рп].

На втором этапе исследований по разработке аттестованных МВИ концентраций м.о. в воздухе рабочей зоны, используя общие принципы и требования метрологической оценки МВИ содержания микроорганизмов в воде, пищевых продуктах и кормах для животных (формулы расчета операционных характеристик), обоснован унифицированный алгоритм метрологической оценки категорийных характеристик и валидности методов определения м.о. и МП в воздухе [1, 13, 17], наиболее полно изложенный в инструкции по применению № 009-1015 [98].

Первоначально метрологическая оценка разработанных методов определения содержания м.о. в воздухе была основана на анализе статистических данных результатов 20 серий измерений образцов проб воздуха рабочей зоны производ-

ства 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 показателям 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.

Данные метрологические подходы использованы для разработки аттестованных МВИ концентраций в воздухе рабочей зоны м.о., входящих в состав МП «Бетапротектин», «Стимул», «Профибакт<sup>TM</sup>-Фито» [85-87].

Результатом настоящего исследования явилось усовершенствование методических подходов к метрологическим исследованиям по принципиальным позициям с учетом требований новых стандартов (ISO 29201:2012, ISO/TS 13843-2017 и др.), которые предусматривали моделирование 3 уровней контаминации воздуха клетками *S. cerevisiae* Л153 в диапазоне от 15 до 2 000 КОЕ/м<sup>3</sup>, включая значения 2 ПДК, расчет операционных характеристик для каждого уровня измерений и последующую агрегацию результатов как максимально полученных в целом для методики [20, 63]. В таблице 2 приведены полученные результаты метрологической характеристики разработанной МВИ концентрации клеток *S. cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны, на основании которых она впервые была аттестована в установленном порядке [88]. Апробация разработанной МВИ при гигиенической оценке микробного загрязнения воздуха рабочей зоны в производстве хлебопекарных дрожжей показало ее объективность и валидность [65].

Таблица 2. – Метрологические характеристики МВИ концентраций клеток *S. cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны

Метрологическая характеристика, показатели специфичности и селективности	Полученная итоговая оценка
1	2
Взвешенное совокупное относительное стандартное отклонение подсчета, $S_z$	0,101
Стандартное отклонение повторяемости, $S_r$	0,530 $\log_{10}$ (КОЕ/м <sup>3</sup> )
Предел повторяемости, $r$	1,485 $\log_{10}$ (КОЕ/м <sup>3</sup> )
Стандартное отклонение промежуточной прецизионности, $S_{l(o)}$	0,3686 $\log_{10}$ (КОЕ/м <sup>3</sup> )
Предел промежуточной прецизионности, $rl(o)$	1,0321 $\log_{10}$ (КОЕ/м <sup>3</sup> )
Расширенная неопределенность, $U$ (k=2, P=95 %)	0,7372 $\log_{10}$ (КОЕ/м <sup>3</sup> )
Чувствительность	1,000

Окончание таблицы 2

1	2
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

Современная технология позволяет рационализировать и объективизировать исследования по разработке аттестованных МВИ в отношении новых м.о., для которых научно обоснована ПДКврз.

Для контроля за соблюдением ПДКврз пыли сухих пищевых дрожжевых грибов разработана методика определения массовой концентрации белка этой пыли в воздухе рабочей зоны, основанная на экстракции с фильтров пыли, выделении из нее и осаждении с помощью сульфата меди белка, его растворении в щелочном растворе при кратковременном нагревании, проведении реакции Лоури в модификации Шактерле-Поллак, определении белка фотометрическим методом. Выполненной метрологической характеристикой установлена достаточная чувствительность методики (предел количественного определения белка – 0,05 мг/м<sup>3</sup>) и допустимая граница относительной погрешности ( $\pm 14,1\%$ ) и она утверждена в качестве ТНПА [111].

Апробацией разработанной методики при гигиенических исследованиях на производстве сухих пищевых дрожжей подтверждена ее высокая специфичность, чувствительность и селективность, установлены высокие концентрации белкового аэрозоля в воздухе рабочей зоны, превышающие ПДКврз от 2-3 до 11-13 раз, что позволили обосновать конкретные рекомендации по снижению степени алергоопасности условий труда работников [72-73, 76].

Гигиеническими исследованиями обоснованы требования по организации и проведению динамического производственного контроля за содержанием м.о. и МП в воздухе рабочей зоны на соответствие установленным ПДКврз, имплементированные в утвержденные и введенные для обязательного выполнения специфические санитарно-эпидемиологические требования [92], что обеспечивает своевременное принятие мер при превышении ПДК.

**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 организма.

На основании результатов углубленного клинического интервьюирования и осмотра 86 работников ПБ, контактирующих с разными м.о. установлена высокая распространенность нарушений со стороны основных органов и систем организма, 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 более часто выявлялись у работников при контактном взаимодействии с плесневыми грибами.

Выявленные у работников ПБ нарушения здоровья в основном имели типичную и характерную аллергическую и иммунопатологическую направленность, полисистемность и сочетанность, регистрировались с высокой частотой у малостажированных лиц и значимо возрастали с увеличением профессионального стажа. Следовательно, выявленные нарушения являются производственно обусловленными, а критерием ведущего вредного действия микробного производственного фактора разных ПБ являются аллергические и иммунопатологические эффекты [8].

При обследовании 91 работника ПБ установлено угнетение факторов неспецифической иммунологической резистентности кожи и слизистых оболочек, проявляющееся у 58,8 % работников высоким уровнем обсемененности кожи условно-патогенным штаммом стафилококка (в 25,5 раза выше группы сравнения), у 47,1 % работников – кишечной палочкой (в 15,7 раз выше сравниваемого уровня), запредельной 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 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 дефицита 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<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) 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<sup>+</sup>) 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 [8, 18, 53, 69].

У 16 % обследованных работников ПБ установлено наличие гетеро- и гомозиготного мутантного генотипа AG/GG по гену ERHX1, 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 с целью отнесения их к группе риска развития таких заболеваний [66].

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 из-

менений функции внешнего дыхания, проявляющихся подпороговыми изменениями ОФВ<sub>1</sub>, которые могут приводить к развитию скрытой легочной недостаточности и нарушению кровообращения в легких [8].

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

**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 [116]). 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 постепенным добавлением до pH 4-4,5 органической кислоты, последующем перерастворении преципитата в физиологическом растворе при доведении щелочью pH до 7.2-7.4 ед. [58, 101, 108, 9рп]. Содержание белка в полученных экстрактах-аллергенах, определяемое методом Лоури, составило для ЭВ.s. – 12,8 мг/см<sup>3</sup>, для ЭPs.f. – 8,8 мг/см<sup>3</sup>.

По результатам экспериментов (с использованием методики внутрикожной сенсibilизации ЭВ.s. и ЭPs.f. белых мышей и выявлению ГЗТ внутрикожным тестом опухания лапы) полученные бактериальные тест-аллергены согласно критериям оценки аллергенной активности [94] дифференцированы как сильные аллергены. 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 экстрактов, возможность их использования в качестве тест-аллергенов в лабораторных методах алергодиагностики [100, 12рп].

Метод получения грибкового тест-аллергена отрабатывался на примере ХДГ. Разработан доступный метод, основанный на инактивации и разрушении

мембран дрожжевых клеток четырехкратным замораживанием при (-22°C) и быстрым оттаиванием, ультразвуком, последующем четырехсуточном экстрагировании биомассы водно-солевым раствором Соса с выделением растворимого полисахаридно-белкового комплекса [108, 11рп]. Полученный экстракт-аллерген из дрожжевых клеток (ЭАд) содержал 3,0 мг/см<sup>3</sup> белка. Результатами экспериментов на белых мышах доказана высокая аллергенная активность полученного ЭАд, а перекрестным тестированием опытных животных чужеродными микробными антигенами (ЭВ.s.) доказана специфичность и антигенная обособленность ЭАд, что позволяет использовать его в лабораторных методах аллергодиагностики [100, 13рп].

С использованием полученных бактериальных и грибкового тест-аллергенов выполнена лабораторная аллергодиагностика с образцами крови 35 обследованных работников БЗБ и 38 обследованных работников МДК. У них установлена высокая частота положительной 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.s. у 47,1 % и на тест-аллерген ЭPs.f. у 52,9 % работников БЗБ, свидетельствующая 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.s. и ЭPs.f. – 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.s. и ЭPs.f. 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 [10, 14, 18, 51].

Стимуляция гранулоцитов крови работников МДК тест-аллергеном ЭАд также сопровождалась пятикратным возрастанием специфического показателя продукции в них 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, свидетельствующие о развитии в их организме выраженной грибковой сенсибилизации [12, 51, 69, 100].

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

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

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

2. 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.

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

По первому направлению выполнены исследования по обоснованию и внедрению современной методологии разработки гигиенических нормативов и аттестованных методик контроля в воздухе рабочей зоны м.о. и МП на их основе [1, 97, 98]. Ее использование позволило:

- объективно установить степень патогенности и класс опасности 28 новых и применяемых м.о. и квалифицировать их как промышленные штаммы, классифицировать степень аллергенной активности и опасности 25 м.о. и новых отечественных МП, обеспечить их продвижение для безопасного опытного производства и использования по назначению (52 токсикологических паспорта штаммов м.о. и заключений по токсиколого-гигиенической оценке МП, 12 актов о внедрении);

- получить экспериментальные данные о степени выраженности и характере токсических, аллергических, иммунотоксических, дисбиотических и диссемилирующих эффектов в организме лабораторных животных в зависимости от ингалируемой концентрации штамма хлебопекарных дрожжевых грибов, новых монобактериальных («Стимул», «Бетапротектин») и комбинированных («Жыцень» и «Профибакт™-Фито») МП, определить критерии их ведущего вредного аллергического и иммунотоксического действия, эффективные, пороговые и недействующие концентрации по лимитирующим показателям. На основании полученных данных научно обоснованы и утверждены ПДК этих м.о. и МП в воздухе рабочей зоны [78-79, 81-83], а также три редакции актуализированных гигиенических нормативов (2012, 2015, 2021 гг. [77, 80, 93]), включающих обобщенные перечни ПДКврз м.о., МП и их компонентов, научно обоснованных в Республике Беларусь и странах СНГ;

- разработать чувствительные методы количественного определения концентраций в воздухе аэрозолей отдельных м.о. (ХДГ) и входящих в состав 4 МП [1, 98, 103-106, 109], а также современные подходы к метрологическим исследованиям по определению операционных характеристик и валидности разработанных методов определения м.о. в воздухе [1, 20, 63, 98], аттестовать 4 разработанных МВИ [85-88], чем обеспечена возможность объективного кон-

троля содержания м.о. и МП в воздухе рабочей зоны на соответствие их ПДКврз аттестованными микробиологическими лабораториями.

С использованием адаптированных принципов, методик и критериев изучения и гигиенического нормирования промышленных белоксодержащих аэрозолей [95] установлена сильная аллергенная активность и чрезвычайно высокая аллергенная опасность белково-антигенного комплекса пыли сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжей, обоснована по критерию и лимитирующему показателю ведущего вредного аллергического действия на организм и утверждена их групповая ПДКврз [39, 84]. Разработана и апробирована на производстве методика контроля загрязнения воздуха рабочей зоны пылью сухих пищевых дрожжей по белку, разработаны мероприятия по снижению высокого уровня аллергоопасности производства [72, 73, 76, 111].

По второму направлению обоснованы требования по организации, порядку и периодичности контроля содержания нормированных штаммов м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, которые включены в главы 2-3 и 6-7 в «Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих», утвержденные и введенные для обязательного исполнения постановлением Совминаот 24.01.2020 № 42 [91]; разработаны гигиенические требования по оптимизации условий труда работников с учетом специфических особенностей ПБ и аллергоопасности микробного производственного фактора, представленные главой 19 «Требования к объектам биотехнологической промышленности» в «Специфические санитарно-эпидемиологические требования к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного комплекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения», утвержденные и введенные для обязательного исполнения постановлением Совмина от 01.02.2020 № 66 [92].

По третьему направлению в связи с высим уровнем риска развития у работников ПБ профессиональных аллергических заболеваний (ПАЗ) обосновано включение как отдельного вредного фактора производственной среды «Промышленные штаммы микроорганизмов-продуцентов, микробные препараты» в приложение 1 к «Инструкции о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих», утвержденной постановлением Минздрава от 29.07.2019 № 74 [89], с соответствующими требованиями к периодичности медицинских осмотров работников ПБ, перечням врачей-специалистов, диагностическим исследованиям, медицинским противопоказаниям. В ее развитие разработаны методические подходы к оптимизации проведения 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 отнесения лиц к группам риска и динамического наблюдения с рекомендациями мер медицинской профилактики

профессиональной и производственно обусловленной патологии, которые формализованы в инструкции по применению № 030-1915 [99].

Для обеспечения объективного установления диагноза ПАЗ у работников ПБ с выявленными клиническими проявлениями аллергии разработаны унифицированные методы получения из промышленных штаммов м.о. высокоспецифичных бактериальных и грибковых тест-аллергенов, алгоритм их использования в методах лабораторной диагностики у работников ПБ проаллергозов микробной этиологии, клинические протоколы диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов дыхания [90, 100].

Комплексное внедрение и применение в полном объеме на предприятиях ПБ и в организациях здравоохранения научно обоснованного комплекса мер системы медицинской профилактики обеспечивает согласно разработанным гигиеническим критериям оценки аллергоопасности производств [96] 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 социально-экономический эффект от предупреждения прогнозируемого числа случаев ПАЗ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

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

1. Усовершенствована методология гигиенического нормирования м.о. и МП, включающая их первичную токсикологическую оценку с использованием стандартизованных методик экспериментального определения степени патогенности и аллергенной активности, классифицирования токсической и аллергенной опасности с доказанными их новизной и преимуществами по чувствительности, объективности и возможности получения новых научно-практических результатов, а также экспериментальное обоснование ПДКврз м.о и МП на основе унифицированных модели ингаляционного воздействия на белых крыс, комплекса методов и информативных морфофункциональных показателей выявления особенностей их биологического действия на организм, уточненных принципов и критериев оценки и нормирования, формализованная в утвержденных инструкциях по применению и внедренная в практику [1, 52, 97-98].

2. Применение инновационной первичной токсикологической оценки новых штаммов м.о. и МП позволило дифференцировать их по интегральному по-

казателю патогенности к III или IV классу опасности, классифицировать более 60 % из них как чрезвычайно- и высокоопасные производственные аллергены, на основании чего обоснованы необходимые профилактические меры по минимизации алергоопасности условий труда и защите здоровья работников при их производстве и использовании по назначению, что отражено в 52 утвержденных и внедренных в практику токсикологических паспортах микроорганизмов и заключениях по токсиколого-гигиенической оценке микробных препаратов [1-7, 19, 21-31, 33-37, 40-43, 45, 47-50, 67, 94-95, 98, 101-102, 112-116].

3. При апробации усовершенствованной методологии гигиенического нормирования получены новые научные данные о дозозависимой выраженности и характере токсических, аллергических, иммунотоксических, дисбиотических и диссеминирующих эффектов в организме лабораторных животных в зависимости от ингалируемой концентрации хлебопекарных дрожжевых грибов, новых комбинированных микробных препаратов, преимущественном формировании в организме на воздействие антигенов м.о. механизмов аллергических реакций смешанного типа, которые определены как лимитирующие показатели их ведущего вредного действия, что позволило обосновать ПДК<sub>врз</sub> промышленного штамма дрожжевых грибов, 4-х монобактериальных и комбинированных микробных препаратов, разработать актуализируемые перечни нормированных м.о. и МП [1, 5-7, 11, 16, 33, 36, 44, 47, 52, 54, 59, 64, 77-83, 93].

4. Обоснована адекватность использования адаптированных принципов, подходов и критериев гигиенического нормирования промышленной алергоопасной белоксодержащей пыли для аэрозолей м.о. и МП, производимых и используемых в сухой и сублимированной формах, их апробацией установлена сильная алергенная активность и чрезвычайно высокая алергенная опасность белково-антигенного комплекса аэрозоля сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжевых грибов, обоснована по критерию и лимитирующему показателю ведущего вредного аллергического действия на организм и утверждена групповая ПДК<sub>врз</sub> пыли сухих пищевых дрожжевых грибов по белку, разработана и апробирована на производстве методика контроля уровня загрязнения ими воздуха рабочей зоны [19, 39, 68, 70-73, 75-76, 84, 94-95, 110-111].

5. Создана современная двухэтапная технология разработки валидированных МВИ концентраций в воздухе рабочей зоны промышленных штаммов м.о., включающая унифицированные подходы к разработке методов их количественного определения в воздухе и метрологической оценке методов с учетом требований ISO по определению операционных характеристик, позволяющая рационально разрабатывать аттестованные МВИ как обособленных новых м.о., так и входящих в состав монобактериальных и комбинированных МП; разработаны и внедрены 4 МВИ и требования по проведению производственного контроля за содержанием м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, что обеспечивает объективный

мониторинг соблюдения их гигиенических нормативов, своевременное принятие мер при нарушении допустимых уровней загрязнения м.о. воздуха производственной среды предприятий ПБ [1, 11, 13, 15, 17, 20, 38, 62-63, 65, 74, 85-88, 98, 103-106, 109].

6. Высокая распространенность и выраженность вторичных иммунодефицитных состояний у работников различных биотехнологических предприятий, 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, свидетельствующем об активации Th2-типа регуляции гипериммунного ответа, формированием механизмов аллергической реакции смешанного типа, обуславливает высокую частоту донозологических нарушений здоровья у работников ПБ 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 %), возрастающих 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 медицинской профилактики [8-10, 18, 53, 55-56, 66, 69, 89, 99].

7. Разработаны оригинальные методики, обеспечивающие возможность получения в лабораториях организаций здравоохранения тест-аллергенов из конкретных промышленных штаммов бактерий и грибов, а также алгоритм их использования в лабораторной аллергодиагностике, практическое применение которых позволяет проводить объективную специфическую диагностику аллергозов микробной этиологии и подтверждать их профессиональный генезис у работников биотехнологических предприятий [10, 12, 14, 32, 51, 53, 58, 60, 69, 100, 107-108, 117].

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 и требований по контролю содержания микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов в воздухе рабочей зоны, специфических гигиенических требований по оздоровлению условий труда работников, подходов и критериев оптимизации медицинского профотбора, выделения лиц в группы риска и дифференцированного динамического медицинского наблюдения при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров работников биотехнологических предприятий, специфиче-

ческой диагностики профессиональной аллергопатологии 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 эффекты вследствие предупреждения профессиональных аллергических заболеваний микробной этиологии и снижения риска развития производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний у работников, контактирующих с промышленными микроорганизмами [1, 7, 9, 14, 20, 32, 35, 46, 52, 55-57, 61, 65, 73-94, 95-100].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Усовершенствованная и формализованная в инструкциях по применению № 008-0914 и № 009-1015 [97, 98] методология гигиенического 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 [112-116] и 9 удостоверениями на рационализаторские предложения [1рп-брп, 8рп, 10рп, 14рп], использована для первичной токсикологической оценки и гигиенического нормирования новых м.о. и МП, что обеспечило их промышленное производство и применение по назначению с соблюдением безопасных условий труда (12 актов о внедрении), принята для практического использования в НПЦ гигиены, в республиканском и Минском, Гомельском, Гродненском областных центрах гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минском городском центре гигиены и эпидемиологии, на кафедрах гигиены и микробиологии БГМУ и БелМАПО (12 актов о внедрении).

Разработанные и утвержденные ПДКврз м.о. и МП [77-84, 93], селективные методы определения [103-106, 109, 111] и аттестованные МВИ их концентраций в воздухе рабочей зоны [85-88] используются в работе НПЦ гигиены, центров гигиены и эпидемиологии, организаций-разработчиков МП, биотехнологических предприятий для организации контроля и соблюдения гигиенических нормативов (25 актов о внедрении). Разработаны обязательные для соблюдения гигиенические требования по обеспечению контроля загрязнения производственной среды м.о. [92] и оптимизации условия труда работников с учетом специфических особенностей ПБ и аллергоопасности микробного производственного фактора [91-92], а также требования по предварительным и периодическим медосмотрам работников ПБ, которые отражены в «Инструкции о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих», утвержденной постановлением Минздрава от 29.07.2019 № 74 [89].

Использование в организациях и учреждениях здравоохранения обоснованных подходов и критериев медицинского профотбора, отнесения лиц к группам

риска и дифференцированного медицинского обеспечения при медосмотрах работников ПБ, изложенных в инструкции по применению № 030-1915 [99], позволяет обеспечить эффективную первичную и вторичную медицинскую профилактику профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости работающих в аллергоопасных условиях труда в контакте с м.о. и МП (11 актов о внедрении).

Внедрение инструкции по применению № 020-1215 [100], включающей оригинальные методы получения бактериальных и грибковых тест-аллергенов [107-108, 117], алгоритм их использования в лабораторной диагностике ПАЗ, а также клинических протоколов диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов дыхания [90] в профильных подразделениях и организациях здравоохранения обеспечивает объективную диагностику аллергозов микробной этиологии и подтверждение их профессионального генезиса у работников ПБ (9 актов о внедрении).

### **Список публикаций соискателя**

#### **Монография и статьи в рецензируемых научных журналах**

1. 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 здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. унитар. предприятие «Науч.-практ. центр гигиены». – Минск : БелНИИТ «Транстехника», 2018. – 264 с.

2. 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 // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 33-44.

3. Новый комплексный биологический препарат «Гулливер»: 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. 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. 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 // Медицинский журнал. – 2013. – № 2 (44). – С. 123-126.

6. К вопросу о гигиеническом нормативе содержания в воздухе рабочей зо-

ны микробного препарата «Стимул» / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик // Медицинский журнал. – 2013. – № 4 (46). – С. 135-139.

7. 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 // Медицинский журнал. – 2014. – № 2 (48). – С. 40-52.

8. 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. 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. 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. Гриневиц, А. В. Буйницкая // Донозология и здоровый образ жизни. – 2015. – № 1 (16). – С. 35-41.

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

12. 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. 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. 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. 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. 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 // Медицинский журнал. – 2018. – № 3 (65). – С. 135-141.

17. Evaluation of the metrological parameters of methods for quantitative determination of active microbial strains of genera *Pseudomonas* and *Bacillus* in the air of biotechnological production zone / N. Dudchik, V. Filanyuk, V. Shevlyakov, S. Sychik // Journal of microbiology, biotechnology and food sciences. – 2019. – № 4. – P. 1054-1056.

18. Филонюк, В. А. Иммунотоксическое действие промышленных штаммов микроорганизмов на организм работников биотехнологических предприятий / В. А. Филонюк // Актуальные проблемы транспортной медицины: окружающая среда, профессиональное здоровье, патология. – 2020. – № 4 (62). – С. 119-126.

19. Токсиколого-гигиеническая оценка аллергенной активности и опасности сухих дрожжевых грибов / С. И. Сычик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 2. – С. 96-104.

20. Филонюк, В. А. Современная технология разработки аттестованных методов контроля содержания микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов в воздухе рабочей зоны / В. А. Филонюк, Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков // Медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 120-128.

21. Токсиколого-гигиеническое обоснование безопасного производства и применения микробного препарата «Корнеплюс» / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Е. В. Чернышова, Г. И. Эрм, А. В. Буйницкая, С. А. Баранов // Медико-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2021. – № 1 (25). – С. 88-95.

#### **Статьи в рецензируемых сборниках научных работ**

22. 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 : ГУ РНМБ, 2011. – Вып. 17. – С. 122-127.

23. 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 : ГУ РНМБ, 2011. –

Вып. 17. – С. 127-133.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Методические подходы к определению степени сенсibiliзирующей 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2014. – Вып. 24, Т. 1. – С. 131-134.

30. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. –

Минск : РНМБ, 2014. – Вып. 24, Т. 1. – С. 134-138.

31. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2014. – Вып. 24, Т. 1. – С. 201-206.

32. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2015. – Вып. 25, Т. 2. – С. 63-67.

33. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2015. – Т. 2, вып. 25. – С. 154-157.

34. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2015. – Т. 2, вып. 25. – С. 145-149.

35. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2016. – Вып. 26. – С. 250-254.

36. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2016. – Вып. 26. – С. 260-265.

37. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2017. – Вып. 27. – С. 202-205.

38. 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, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2017. – Вып. 27. – С. 17-20.

39. Экспериментальное обоснование группового гигиенического норматива содержания в воздухе рабочей зоны пыли сухих пищевых дрожжей // С. И. Сычик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, Е. К. Власенко, Т. И. Крыж, А. В. Буйницкая // Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2019. – Вып. 29. – С. 139-147.

#### **Статьи и тезисы в сборниках и материалах научно-практических форумов**

40. 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 : матер. Междун. конф., Минск, 8–9 окт. 2002 г. / НИИ эпидемиологии и микробиологии ; науч. ред. Л. П. Титов. – Минск : НЕССИ, 2002. – С. 431-432.

41. 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 : матер. Международ. конф., Минск, 8–9 окт. 2002 г. / НИИ эпидемиологии и микробиологии ; науч. ред. Л. П. Титов. – Минск : НЕССИ, 2002. – С. 444.

42. 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 : матер. науч. конф., посвящ. 10-летию поликлиники «МТЗ Медсервис» и клинич. отдела профпат. и аллергологии НИИ санитарии и гигиены. – Минск, 2003. – С. 87-88.

43. 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 : матер. юбил. науч. конф., посвящ. 40-летию ЦНИЛ БГМУ ; под общ. ред. Л. С. Кабака ; в 2 частях. – Минск : БГМУ, 2003. – Ч. II. – С. 363-366.

44. Студеничник, Т. С. Особенности биологического действия нового микробного препарата «Стимул» / Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Актуальные проблемы гигиены : матер. 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.

45. Студеничник, Т. С. Экспериментальное изучение иммунотоксического действия на организм биопестицида «Бетапротектин» / Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков // Актуальные проблемы гигиены : матер. 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.

46. 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 : матер. 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. Косяченко. – Минск, 2012. – С. 140-143.

47. 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 : матер. 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.

48. 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.

49. Филонюк, В. А. Обоснование критериев оценки сенсibiliзирующей 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.

50. 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 : матер. 10-й Евразийской науч. конф. Донозология-2014, СПб., 18–19 дек. 2014 г. / под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2014. – С. 401-404.

51. Филонюк, В. А. Особенности профессиональной сенсibiliзации микробной этиологии у работников биотехнологических производств / В. А. Фило-

нюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм // Гигиеническая донозологическая диагностика и донозологическая коррекция здоровья при формировании здорового образа жизни : матер. 10-й Евразийской науч. конф. Донозонология-2014, СПб., 18–19 дек. 2014 г. / под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб., 2014. – С. 404-407.

52. 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.

53. 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 : матер. 15-й междунар. науч. конф., Минск, 21-22 мая 2015 г., Республика Беларусь / под ред. С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2015. – С. 155.

54. 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 : матер. 11-й Евразийской науч. конф., СПб., 16-17 дек. 2015 г. / под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб. : Крисмас+, 2015. – С. 500-503.

55. 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. матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 21 окт. 2016 г. / отв. ред. Е. М. Тищенко, М. Ю. Сурмач. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 306-310.

56. Персонализированный подход к первичной медицинской профилактике профессиональной патологии у работающих в аллергоопасных условиях труда / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Современные подходы к продвижению здоровья : матер. VI Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 13 окт. 2016 г. – Гомель : ГомГМУ, 2016. – Вып. 6. – С. 96-99.

57. 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 : матер. 12-й Евразий-

ской науч. конф. Донозоология-2016, СПб., 15-16 дек. 2016 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб. : Крисмас+, 2016. – С. 315-318.

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

59. 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 : матер. Междунар. форума Науч. совета Рос. Федер. по экологии человека и гигиене окруж. среды, Москва, 14-15 дек. 2017 г. / под ред. Ю. В. Рахманова. – М., 2017. – С. 523-525.

60. 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 : матер. 13-й Евразийской науч. конф. Донозоология-2017, СПб., 15-16 дек. 2017 г. / под ред. М. П. Захарченко. – СПб. : Крисмас+, 2017. – С. 501-504.

61. 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 : матер. XII Всерос. съезда гигиенистов и сан. врачей, Москва, 17-18 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поновой, В. Н. Ракитского, Н. В. Шестопалова. – М. : Издательско-торговая корпорация «Дашков и К<sup>о</sup>», 2017. – Т. 2. – С. 672-675.

62. 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 : матер. XII Всерос. съезда гигиенистов и сан. врачей, Москва, 17-18 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поновой, В. Н. Ракитского, Н. В. Шестопалова. – М. : Издательско-торговая корпорация «Дашков и К<sup>о</sup>», 2017. – Т. 2. – С. 514-517.

63. 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 академика

РАЕН, д-ра мед. наук, проф. В. В. Семёновой / под ред. Л. А. Аликбаевой. – СПб, 2018. – С. 63-66. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

64. 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 : ИВЦ Минфина, 2018. – С. 593-600.

65. Гигиеническая оценка микробного загрязнения воздуха рабочей зоны в производстве хлебопекарных дрожжей / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик, Т. В. Грищенко, А. И. Жабровская // Здоровье и окружающая среда : сб. матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 15-16 нояб. 2018 г. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Т. 1. – С. 127-130.

66. Генетическая предрасположенность работников биотехнологических производств к развитию аллергопатологии бронхолегочной системы / В. А. Филонюк, Е. В. Колеснева, В. В. Шевляков, А. В. Буйницкая // Здоровье и окружающая среда : сб. матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 15-16 нояб. 2018 г. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Т. 1. – С. 130-133.

67. Чернышова, Е. В. Токсиколого-гигиеническая оценка биопрепарата на основе элиситоров ризосферных бактерий *Pseudomonas* / Е. В. Чернышова, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк // Здоровье и окружающая среда : сб. матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 15-16 нояб. 2018 г. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск : РНМБ, 2018. – Т. 2. – С. 103-105.

68. Особенности биологического действия на организм полисахаридно-белкового комплекса сухих хлебопекарных дрожжей / С. И. Сычик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая // Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения : матер. III Междунар. форума Научного совета Росс. Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды, Москва, 13-14 дек. 2018 г. ; под ред. академика РАН Ю. А. Рахманина. – М., 2018. – С. 374-376.

69. Характер и особенности специфического действия промышленных штаммов микроорганизмов на организм работников / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая // Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний : матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием по программам инноваций в об-

ласти медицины труда, Новосибирск, 6-7 июня 2019 г. – Новосибирск, 2019. – С. 265-270.

70. Шевляков, В. В. Методика получения водорастворимых полисахаридно-белковых субстанций из пыли сухих пищевых дрожжей / В. В. Шевляков, С. И. Сычик, В. А. Филонюк // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. респ. конф. с междунар. участием, посвященной 110-летию со дня рождения В. А. Бондарина, Минск, 24 мая 2019 г. В 2 ч. Ч. 2 / под ред. В. В. Хрусталева, Т. А. Хрустальной. – Минск : БГМУ, 2019. – С. 145-146.

71. Филонюк, В. А. Токсикологическая паспортизация сухих хлебопекарных дрожжевых грибов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, С. А. Хорева // Здоровье и окружающая среда : матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск 14-15 ноября 2019 г. / редкол. С. И. Сычик (гл. ред.), Н. В. Дудчик (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск : РИВШ, 2019. – С. 396–397.

72. Кузовкова, А. А. Методика контроля массовой концентрации белка сухих пищевых дрожжей в воздухе рабочей зоны / А. А. Кузовкова, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, С. И. Сычик, С. А. Баранов // Здоровье и окружающая среда : матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск 14-15 ноября 2019 г. / редкол. С. И. Сычик (гл. ред.), Н. В. Дудчик (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск : РИВШ, 2019. – С. 343–346.

73. Шевляков, В. В. Гигиеническая оценка загрязнения воздуха рабочей зоны в производстве сухих пищевых дрожжей / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, А. А. Кузовкова, В. Ю. Зиновкина // Здоровье и окружающая среда : матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск 14-15 ноября 2019 г. / редкол. С. И. Сычик (гл. ред.), Н. В. Дудчик (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск : РИВШ, 2019. – С. 170-172.

74. Филонюк, В. А. Особенности условий труда работников биотехнологических предприятий и научное обоснование системы обеспечения гигиенической безопасности для здоровья работников промышленных штаммов микроорганизмов / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик // Здоровье и окружающая среда : сб. матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 14-15 нояб. 2019 г. / редкол. : С. И. Сычик (гл. ред.), Н. В. Дудчик (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск : РИВШ, 2019. – С. 165-170.

75. Гигиеническое нормирование в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих пищевых дрожжей / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова // Донозология – 2020: Факторы риска, популяционное (индивидуальное) здоровье в гигиенической донозологической диагностике : матер. 15-й Евразийской науч. конф., СПб, 20-21 февр. 2020 г. / под общ. ред. М. П. Захарченко. – СПб. : ООО «Крафт», 2020. – С. 530-533.

76. Филонюк, В. А. Риск профессиональных аллергических поражений работников производства сухих пищевых дрожжей и их профилактика /

В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм // Здоровье и окружающая среда : матер. междунар. науч.-практ. конф., Минск, 19-20 нояб. 2020 г. / редкол. С. И. Сычик (гл. ред.), Н. В. Дудчик (зам. гл. ред.) [и др.]. – Минск : РИВШ, 2021. – С. 175-177.

### **Технические нормативные правовые акты**

77. Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиенический норматив [Электронный ресурс] : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.09.2012 № 140 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 05.10.2012 № 8/26450] / 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. – 8 с. – Минск, 2012. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/159202/140%20%D0%BE%D1%82%2020.09.2012?SearchKey=t08i&searchPosition=1#M100001>. – Дата доступа: 22.03.2021.

78. 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. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.09.2012 № 140 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 05.10.2012 № 8/26450] / 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: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/159202/140%20%D0%BE%D1%82%2020.09.2012?SearchKey=t08i&searchPosition=1#M100001>. – Дата доступа: 22.03.2021.

79. 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. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.09.2012 № 140 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 05.10.2012 № 8/26450] / 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: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/159202/140%20%D0%BE%D1%82%2020.09.2012?SearchKey=t08i&searchPosition=1#M100001>. – Дата доступа: 22.03.2021.

80. Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] : гигиен. норматив : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.02.2015 № 22 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 10.03.2015 № 8/29680] / 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: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/49810/?searchKey=t08i#M100004>. – Дата доступа: 22.03.2021.

81. 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. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.02.2015 № 22 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 10.03.2015 № 8/29680] / 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. – Табл. 2, п. 12. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/49810/?searchKey=t08i#M100004>. – Дата доступа: 22.03.2021.

82. Предельно допустимая концентрация микробного препарата «Профиб-акт™-Фито» в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] // Предельно допустимые концентрации микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов в воздухе рабочей зоны : гигиен. норматив : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.02.2015 № 22 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 10.03.2015 № 8/29680] / 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. – Табл. 2, п. 19. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/49810/?searchKey=t08i#M100004>. – Дата доступа: 22.03.2021.

83. Предельно допустимая концентрация дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны [Электронный ресурс] : гигиен. норматив : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 20.11.2017 № 98 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 28.11.2017 № 8/32557] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. В. Дудчик, Т. С. Студеничник, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, А. А. Ушков, О. А. Емельянова. – Минск, 2015. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/159063/?searchKey=t08i#M100004>. – Дата доступа: 22.03.2021.

84. Предельно допустимая концентрация пыли дрожжей пищевых (хлебопекарные, винные, спиртовые) сухих (по белку) в воздухе рабочей зоны // Показатели безопасности и безвредности микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов, вредных веществ в воздухе рабочей зоны и на кожных покровах работающих : Показатели безопасности и безвредности продукции и факторов среды обитания человека : гигиенические нормативы [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 25.01.2021 № 37 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 12.02.2021 № 5/48783] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, С. И. Сычик,

Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая, А. А. Кузовкова, В. Ю. Зиновкина. – Табл. 3, абзац 2 п. 1101. – С. 609. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/193879/1101?searchKey=xarj# M153320>. – Дата доступа: 09.04.2021.

85. 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.

86. 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.

87. Методика выполнения измерений (МВИ) концентраций клеток штамма *Pseudomonas aurantiaca* В-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus sp.* ВВ58-3 – 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.

88. 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, 2018. – 16 с.

89. 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 [Электронный ресурс] : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29.07.2019 № 74 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 03.10.2019 № 8/34675] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Т. М. Рыбина, Г. И. Эрм, О. Ф. Кардаш, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/186736/2.8# M100445>. – Дата доступа: 22.03.2021.

90. Клинические протоколы диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов дыхания : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь

от 28.06.2013 № 751 / разработ. : Т. М. Рыбина, О. С. Омеляненко, Е. В. Амельченко, С. Н. Артишевский, А. В. Байда, Т. В. Барановская, И. А. Герменчук, Н. И. Дударева, Ж.С. Иванова, Е. И. Давидовская, О. Ф. Кардаш, И. М. Лаптева, С. Н. Николаева, В. Э. Сушинский, Н. И. Саевич, В. А. Филонюк, М. А. Черновецкий, О. А. Цыганкова. – Минск, 2013. – 36 с.

91. Требования к объектам биотехнологической промышленности : Специфические санитарно-эпидемиологические требования к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного комплекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 24.01.2020 № 42 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 27.01.2020 № 5/47723] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова. – Гл. 19. – Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/189154/%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%B0%2019#M100228>. – Дата доступа: 22.03.2021.

92. Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 01.02.2020 № 66 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 03.02.2020 № 5/47755] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова. – Гл. 2-3, 6-7. – Режим доступа : <https://ilex-private.ilex.by/view-ocument/BELAW/189254/%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%B0%202#M100028>. – Дата доступа: 22.03.2021.

93. Показатели безопасности и безвредности микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов, вредных веществ в воздухе рабочей зоны и на кожных покровах работающих : гигиенический норматив [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 25.01.2021 № 37 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 12.02.2021 № 5/48783] // разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова. – Табл. 1, 2. – Режим доступа: <https://ilexprivate.ilex.by/view-document/BELAW/193879/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B0%2037?searchKey=xarj&searchPosition=9#M143667> – Дата доступа: 09.04.2021.

### **Инструктивно-методические разработки**

94. Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики : руководство Р 11-11-11 РБ 02 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : 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 : ПЧУП «Бизнесофсет», 2003. – Ч. XI. – С. 94-126.

95. Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания 11-11-10 РБ-02 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : 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 : ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Ч. XIV. – С. 4-49.

96. Критерии гигиенической оценки степени аллергоопасности производственной среды : инструкция 2.2.5.11-11-24-2003 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : 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 : ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – Ч. XIII. – С. 106–121.

97. Методы экспериментального определения дисбиотического действия микроорганизмов-продуцентов и биотехнологических препаратов на их основе : инструкция по применению № 008-0914 : утв. Гл. гос. санитар. 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. Науменко, Л. Л. Ушкова, Т. В. Грищенко, А. В. Адамович, Г. И. Эрм, Т. С. Студеничник. – Минск, 2014. – 14 с.

98. 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.

99. 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.

100. Иммуно- и аллергодиагностика профессиональных аллергических за-

болеваній 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.

### Методики и методы

101. Критерии оценки степени токсичности и опасности микроорганизмов и микробных препаратов : методика : утв. директором Респ. науч.-практ. центра 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.

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

103. Метод определения содержания микробного препарата «Бетапротектин» в воздухе рабочей зоны : метод № 012/06-05/1012 : утв. директором Респ. науч.-практ. центра 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.

104. Метод определения содержания микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны : метод № 012/06-05/1011 : утв. директором Респ. науч.-практ. центра 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.

105. Метод определения содержания микробного препарата «Профибакт™-Фито» в воздухе рабочей зоны : метод № 011/06-05/0914 : утв. директором Науч.-практ. центра 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.

106. Метод определения содержания микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны : метод № 012/06-05/0914 : утв. директором Науч.-практ. центра 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.

107. Метод получения бактериальных аллергенов : метод : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 28.08.2014 : разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм. – Минск, 2014. – 7 с.

108. Метод получения аллергена из дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* : метод : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены

07.05.2015 ; разработ. : В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм. – Минск, 2015. – 8 с.

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

110. Методика получения экстракта-аллергена из сухих хлебопекарных дрожжей : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 12.03.2018 ; разработ. : В. В. Шевляков, С. И. Сычик, В. А. Филонюк, Г. И. Эрм, И. В. Макаренко. – Минск, 2018. – 7 с.

111. Методика определения массовой концентрации белка сухих пищевых дрожжевых грибов в воздухе рабочей зоны экстракционно-фотометрическим методом : рег. № 335/10-02/05-04 ОНТП : утв. директором Науч.-практ. центра гигиены 12.11.2018 ; разработ. : А. А. Кузовкова, В. А. Филонюк, С. И. Сычик, В. В. Шевляков. – 2018. – 12 с.

#### **Патенты на изобретение**

112. 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 // Афiц. бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2016. – № 5(112). – С. 101-102.

113. 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 // Афiц. бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2016. – № 5(112). – С. 102.

114. 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 // Афiц. бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2016. – № 6(113). – С. 88-89.

115. 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 // Афiц. бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2016. – № 6(113). – С. 89.

116. Способ определения наличия гиперчувствительности замедленного типа у лабораторных белых крыс при воздействии микробного препарата : пат. 20642 Респ. Беларусь : МПК C12Q1/02, 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.

117. Способ получения бактериального тест-аллергена из микроорганизмов-продуцентов : пат. 21347 Респ. Беларусь : МПК C12N1/20 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; заявитель Науч.-практ. центр гигиены. – № а 20150233 ; заявл. 7.04.2015 ; опубл. 30.12.2016 // Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2017. – № 5(123). – С. 98.

### Список рационализаторских предложений соискателя

1рп. Методика определения степени аллергенной активности микробных препаратов : удостов. на рацпредложение № 1868 / В. В. Шевляков, Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 29.11.2011.

2рп. Способ определения класса опасности (степень токсичности) штаммов микроорганизмов и микробных препаратов : удостов. на рацпредложение № 1869 / В. В. Шевляков, Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 29.11.2011.

3рп. Методика определения степени выраженности аллергенной способности микробных препаратов : удостов. на рацпредложение № 1892 / В. В. Шевляков, Т. С. Студеничник, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 29.11.2011.

4рп. Метод определения содержания в воздухе рабочей зоны клеток бактерий *Pseudomonas fluorescens* S32 – штамма-продуцента микробного препарата Стимул : удостов. на рацпредложение № 1980 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 21.03.2013.

5рп. Способ экспериментального моделирования обсемененности воздуха микроорганизмами-продуцентами микробных препаратов в разных концентрациях : удостов. 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.

6рп. Метод определения содержания в воздухе рабочей зоны клеток бактерий *Bacillus subtilis* М-22 – штамма-продуцента микробного препарата Бетапротектин : удостов. на рацпредложение № 1982 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 21.03.2013.

7рп. Способ выявления специфического вредного действия биологического фактора на организм работников биотехнологических производств : удостов. на рацпредложение № 1999 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 03.06.2013.

8рп. Алгоритм оценки операционных характеристик методики выполнения измерений концентрации клеток микроорганизма *Pseudomonas fluorescens* S32 – штамма-продуцента микробного препарата Стимул в воздухе рабочей зоны : удостов. на рацпредложение № 2009 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк, Т. С. Студеничник ; выдано Респ. науч.-практ. центром гигиены 03.06.2013.

9рп. Метод получения бактериальных аллергенов : удостов. на рацпредложение № 2078 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано НПЦ гигиены 12.12.2014.

10рп. Количественный метод определения содержания микробного препарата «Жыцень» в воздухе рабочей зоны : удостов. на рацпредложение № 2101 / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано НПЦ гигиены 12.12.2014.

11рп. Метод получения аллергена их дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* : удостов. на рацпредложение № 2110 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано НПЦ гигиены 01.06.2015.

12рп. Способ лабораторной диагностики профессиональной аллергопатологии бактериальной этиологии у работников биотехнологических производств : удостов. на рацпредложение № 2123 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано НПЦ гигиены 03.12.2015.

13рп. Способ лабораторной диагностики профессиональной аллергопатологии у работающих в производственных условиях воздействия дрожжевых грибов : удостов. на рацпредложение № 2124 / В. В. Шевляков, В. А. Филонюк ; выдано НПЦ гигиены 03.12.2015.

14рп. Селективная среда для культивирования штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* Л153 для разработки методики выполнения измерения содержания продуцента в воздухе рабочей зоны : удостов. на рацпредложение № 2205 / Н. В. Дудчик, В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, О. А. Емельянова ; выдано НПЦ гигиены 14.09.2017.

**РЭЗІЮМЭ****Філанюк Васілій Аляксеевіч****Навуковае забеспячэнне гігіенічнай бяспекі работнікаў прамысловай біятэхналогіі, кантактуючых з прамысловымі мікраарганізмамі для работнікаў**

**Ключавыя словы:** мікраарганізмы-прадуцэнты, мікробныя прэпараты, прамысловая біятэхналогія, гігіенічнае нарміраванне 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:** гігіенічныя, таксікалагічныя, іммуналагічныя, алергічныя, 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, падвержаных ўздзеянню прамысловых мікраарганізмаў, і дадзена навуковае абгрунтаванне інавацыйнай метадалогіі іх гігіенічнага нармавання, распрацоўкі атэставаных метадык кантролю ўтрымання ў паветры рабочай зоны, гігіенічных патрабаванняў па аптымізацыі ўмоў працы, эфектыўных падыходаў медыцынскага прафесійнага адбора, алгарытму і стандартных працэдур правядзення абавязковых папярэдніх і перыядычных медаглядаў работнікаў прамысловай біятэхналогіі з улікам усталяванай алергоопаснасці мікробнага вытворчага фактару, тэхналогіі атрымання тэст-алергенаў з канкрэтных прамысловых штамаў бактэрый і грыбоў, метадаў і алгарытму спецыфічнай дыягностыкі алергопаталогіі мікробнай этыялогіі і пацвярджэнне яе прафесійнага генеза. Практычнае выкарыстанне атрыманых новых навуковых вынікаў, рэалізаваных у форме 53 таксікалагічных пашпартоў і заключэнняў, 6 ГДК і 4 МВД прамысловых мікраарганізмаў і мікробных прэпаратаў у паветры рабочай зоны, 2 Спецыфічных санітарна-эпідэміялагічных патрабаванняў, 11 арыгінальных метадаў і метадык, абароненых 6 патэнтамі, 7 інструктыўна-метадычных дакументаў, зацверджаных і ўведзенных ў дзеянне ва ўстаноўленым парадку, забяспечвае гігіенічную бяспеку прамысловых мікраарганізмаў і мікробных прэпаратаў на іх аснове для здароўя работнікаў прамысловай біятэхналогіі.

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

**Галіна ўжывання:** Міністэрства аховы здароўя, цэнтры гігіены, эпідэміялогіі і грамадскага здароўя, прадпрыемствы біятэхналагічнай прамысловасці.

**РЕЗЮМЕ****Филонюк Василий Алексеевич****Научное обеспечение гигиенической безопасности работников биотехнологических предприятий, контактирующих с промышленными микроорганизмами**

**Ключевые слова:** микроорганизмы-продуценты, микробные препараты, работники биотехнологических предприятий, гигиеническое 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:** гигиенические, токсикологические, иммунологические, аллергологические, биохимические, гематологические, микробиологические, клиничко-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, и дано научное обоснование усовершенствования методологии их гигиенического нормирования, разработки аттестованных методик контроля содержания в воздухе рабочей зоны, гигиенических требований по оптимизации условий труда, эффективных подходов медицинского профессионального отбора, алгоритма и стандартных процедур проведения обязательных предварительных и периодических медосмотров работников промышленной биотехнологии с учетом установленной алергоопасности микробного производственного фактора, технологии получения тест-аллергенов из конкретных промышленных штаммов бактерий и грибов, методов и алгоритма специфической диагностики алергопатологии микробной этиологии и подтверждения ее профессионального генеза. Практическое использование полученных новых научных результатов, реализованных в форме 53 токсикологических паспортов и заключений, 6 ПДК и 4 МВИ промышленных микроорганизмов и микробных препаратов в воздухе рабочей зоны, 2 Специфических санитарно-эпидемиологических требований, 11 оригинальных методов и методик, защищенных 6 патентами, 7 инструктивно-методических документов, утвержденных и введенных в действие в установленном порядке, обеспечивает гигиеническую безопасность промышленных микроорганизмов и микробных препаратов на их основе для здоровья работников промышленной биотехнологии.

**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, предприятия биотехнологической промышленности.

**SUMMARY****Filanyuk Vasyl****Scientific provision of hygienic safety for workers of biotechnological production industrial microorganisms**

**Keywords:** microorganisms-producers, microbial preparations, biotechnological production, hygienic regulation in the air of the working area, medical prevention, professional and occupational 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:** hygienic, toxicological, 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 rationing, the development of certified methods for monitoring airborne content 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. Practical use of new the results obtained, implemented in the form of 53 toxicological passports and conclusions, 6 MPC and 4 MVI of industrial microorganisms and microbial preparations in the air of the working area, 2 specific sanitary and epidemiological requirements, 11 original methods and techniques, protected by 6 patents, 7 instructive and methodological documents approved and put into operation in the prescribed manner, ensures the hygienic safety of industrial microorganisms and microbial preparations based on them for the health of workers in industrial biotechnology.

**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 09.11.2021 Формат 60x84<sub>1/16</sub> Бумага офсетная  
Печать цифровая Усл.печ.л. 3,4 Уч.изд.л. 3,6 Тираж 60 экз. Заказ 4138  
ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2 Тел. 8 029 684 18 66  
Отпечатано на издательской системе Gestetner в ИООО «Право и экономика»  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное  
Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.  
в качестве издателя печатных изданий за № 1/185