

УДК 612.017.3: 615.9-099]: 576.8
DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.15

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

Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

*Научное обоснование и практика гигиенического и экологического нормирования биологических факторов среды обитания имеют ряд принципиальных особенностей и в методическом плане разработаны меньше, чем нормирование химических факторов. Эффективный производственный контроль предельно допустимых концентраций нормированных микроорганизмов-продуцентов в воздухе рабочей зоны основан на использовании валидированных инструментальных методов количественной оценки. Целью работы являлось экспериментальное моделирование аэрозолей микроорганизмов-продуцентов многокомпонентного микробного препарата в воздухе рабочей зоны как фактора риска воздействия на здоровье работников биотехнологического производства, а также разработка методики выполнения измерений в воздухе рабочей зоны концентрации *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus* sp. BV58-3. Обоснована технология количественного определения микроорганизмов-продуцентов в воздухе рабочей зоны в модельном эксперименте, основанная на классических этапах и приемах микробиологической практики: отбор проб воздуха аспирационным способом с учетом отобранного объема, культивирование в оптимальных для изучаемых микроорганизмов-продуцентов условиях на питательной среде приведенного состава, подсчет сформированных колоний с характерными морфологическими признаками, морфологическая идентификация микроорганизмов и колоний, расчет количества микроорганизмов на чашках с перерасчетом на 1 м³ воздуха. На основании установленных закономерных концентрационных зависимостей динамики микробной контаминации в воздушной среде разработана методика количественного определения микроорганизмов-продуцентов, выполнена метрологическая оценка операционных характеристик для оценки микроорганизмов-продуцентов многокомпонентного микробного препарата как фактора риска воздействия на здоровье работников биотехнологического производства. Проведена валидация методики выполнения измерений в соответствии с требованиями Международной организации по стандартизации (ИСО).*

Ключевые слова: биологический фактор, модельный эксперимент, микроорганизмы-продуценты, многокомпонентные микробные препараты, методики выполнения измерений, концентрация микроорганизмов-продуцентов, воздух рабочей зоны, операционные характеристики, гигиенические нормативы, биотехнологическое производство.

Развитие биотехнологической промышленности, относящейся к высокотехнологичным V и VI укладам экономики, соответствует национальным интересам и долгосрочным целям устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь [4]. Основные направления промышленной и медицинской биотехнологии основаны на использовании различных родов, видов, штаммов и серотипов природных или мутантных, в том числе полученных методом геной инженерии, микроорганизмов в

качестве пробиотических пищевых препаратов, продуцентов белка, биологически активных веществ и ферментов (амилолитические, протеолитические, пектинолитические, целлюлолитические, антибиотики разных классов, аминокислоты, витамины и другие), микробиологических препаратов для биологической защиты и повышения урожайности сельскохозяйственных культур и др. [15–19]. Однако в процессе использования микроорганизмов-продуцентов (МО) и микробных препаратов на их основе

© Дудчик Н.В., Филонюк В.А., Шевляков В.В., Сычик С.И., Нежвинская О.Е., 2017

Дудчик Наталья Владимировна – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией микробиологии (e-mail: n_dudchik@mail.ru; тел.: +375 17 284-13-85, 8 (029) 565-12-34, 8 (029) 180-53-26).

Филонюк Василий Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

Шевляков Виталий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

Сычик Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

Нежвинская Ольга Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории микробиологии (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

(МП) возможно загрязнение ими производственной среды, выделение в воздух рабочей зоны и атмосферы веществ с вредным воздействием на здоровье работников и населения [2, 3, 6, 9, 12, 13, 14]. В промышленных условиях наличие МО в воздухе рабочей зоны, непосредственный контакт с микробными аэрозолями в процессе использования могут являться факторами риска здоровью работников биотехнологических производств, поскольку промышленные штаммы МО малопатогенны, но обладают сильной или выраженной сенсибилизирующей способностью (1–2-й класс аллергенной опасности) [13, 14].

Поэтому актуальным и практически значимым является изучение свойств микроорганизмов и оценка опасности и вероятности неблагоприятных для здоровья человека последствий производства биотехнологической продукции, содержащей жизнеспособные клетки и их структурные элементы, эффективная медицинская профилактика их вредного действия, гигиеническое нормирование и контроль за их содержанием в объектах среды обитания человека. Научное обоснование и практика гигиенического и экологического нормирования биологических факторов среды обитания имеют ряд принципиальных особенностей и в методическом плане разработаны меньше, чем химических факторов. В Республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» Министерства здравоохранения Республики Беларусь разработана методология и методов гигиенического регламентирования и нормирования МО и МП как биологических факторов среды обитания человека является одним из ведущих научных направлений, сформирована научная школа в данном, как мы считаем, перспективном, направлении профилактической медицины. В результате выполненных комплексных токсиколого-гигиенических исследований проведено гигиеническое регламентирование более 100 МО и МП, установлены предельно допустимые концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны 12 новых одно- и многокомпонентных МП [1, 3, 5–8, 10, 11].

Эффективный производственный контроль ПДК нормированных МО и МП в воздухе рабочей зоны основан на использовании валидированных инструментальных методов количественной оценки.

Разработка стандартизованных и валидированных методик выполнения измерений (МВИ) концентраций МП и МО в воздухе рабочей зоны представляет собой достаточно сложную анали-

тическую задачу, так как экспериментальное моделирование микробных аэрозолей включает оптимизацию всех параметров инструментального метода (условий отбора проб воздуха при различной микробной нагрузке, культивирования и идентификации МО и др.), определение аналитических характеристик, связанных со специфичностью и селективностью, концентрационных зависимостей и пределов чувствительности разрабатываемого метода. Методические приемы и алгоритмы расчета операционных характеристик разработаны для таких матриц, как водные среды, пищевые продукты, и отсутствуют для оценки метрологических параметров измерений биологического фактора воздушной среды [6, 7].

Целью работы являлось экспериментальное моделирование аэрозолей микроорганизмов-продуцентов многокомпонентного микробного препарата в воздухе рабочей зоны как фактора риска воздействия на здоровье работников биотехнологического производства, а также разработка методики выполнения измерений в воздухе рабочей зоны концентрации *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus sp.* BB58-3.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся новый МП «Профибакт™-Фито» на основе клеток *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17, клеток и спор штамма *Bacillus sp.* BB58-3, разработанный государственным научным учреждением «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

В работе использовали систему для создания жидких аэрозолей в затравочных камерах объемом 250 л («Спектролаб», РФ); аспиратор SAS SUPER100 (PBI International, Италия), а также стандартное оборудование микробиологических лабораторий. Средства измерений и основное оборудование были должным образом проверены и калиброваны.

В работе использовали селективную среду следующего состава: триптон – 10,0 г; дрожжевой экстракт – 1,0 г; кальций хлористый безводный – 0,02 г; агар микробиологический – 15 г. Для приготовления рабочих разведений МП использовали фосфатный буферный раствор с 0,1%-ным пептоном, рН 7,0. Подтверждение содержания микробных клеток в рабочей культуре проводили путем посева на селективную агаризованную среду приведенного состава. Для оптимизации параметров отбора проб и определения рабочих характеристик детектора (контактные чашки Петри с соответствующей пита-

тельной средой) использовали рабочее разведение 10^6 КОЕ/мл препарата.

На последующих этапах экспериментального моделирования микробного аэрозоля в затравочной камере проводили отбор проб воздуха в диапазоне объемов 10–50 л. Пробы воздуха отбирали аспирационным методом на поверхность агаризованной селективной среды указанного состава в двух повторностях, инкубировали в течение (48 ± 2) ч при $(30 \pm 0,5)$ °С и производили подсчет выросших типичных колоний МО. Оценивали культурально-морфологические особенности сформированных колоний и подсчитывали число типичных колоний.

Расчет концентрации МО, КОЕ/м³, производили по формуле:

$$X = (N \cdot 1000) / V, \quad (1)$$

где X – концентрация микробных клеток и спор в воздухе рабочей зоны; N – количество колоний МО на чашке; 1000 – коэффициент пересчета на 1 м³ воздуха; V – объем отобранной пробы воздуха, дм³.

Результаты и их обсуждение. МО родов *Bacillus* и *Pseudomonas* применяются для биологического стимулирования роста и развития сельскохозяйственных культур, а также в качестве средства биологической защиты (табл. 1).

Гигиенические нормативы содержания в воздухе рабочей зоны (ПДК) установлены для МП на уровне 5000 КОЕ (микробных клеток)/м³ по *Pseudomonas aurantiaca* В-162/255.17 и *Bacillus sp.* ВВ58-3, IV класс опасности [8].

Разработанная технология количественного определения МО в воздухе рабочей зоны в модельном эксперименте основана на классических этапах и приемах микробиологической

практики: отбор проб воздуха аспирационным способом с учетом отобранного объема, культивирование в оптимальных для изучаемых МО условиях на питательной среде приведенного состава, подсчет сформированных колоний с характерными морфологическими признаками, морфологическая идентификация микроорганизмов и колоний, расчет количества микроорганизмов на чашках с перерасчетом на 1 м³ воздуха.

На созданной модели распыления в затравочных камерах объемом 250 л установки ингаляционного моделирования жидких аэрозолей отработаны режимы создания диапазона концентраций МО в замкнутом объеме с использованием различных типов распылителей, при разных скоростях подачи на эжекторы и на распылители потока воздуха, экспозициях распыления МП. Оптимизированы параметры аспирационного способа отбора проб воздуха (время и объем) при разных уровнях микробной нагрузки, проведена оптимизация состава сред и режимов культивирования МО с их последующей идентификацией. Полученный массив экспериментальных данных позволил выявить характер и закономерности роста МО в зависимости от концентрации МП в фиксированном объеме затравочной камеры. Характер зависимости между количеством колоний на чашке и отобранном объемом воздуха носил линейный характер и описывался приведенным на рисунке уравнением. Коэффициенты детерминации R^2 находились в диапазоне 0,93–0,96, что свидетельствует о высокой достоверности полученных результатов количественного определения концентраций МО в воздухе рабочей зоны (рисунок).

Таблица 1

Характеристика МП «Профибакт™-Фито»

Источник получения штаммов-продуцентов	Морфологические, культуральные и биохимические признаки штаммов
<i>Bacillus sp.</i> ВВ58-3 получен в результате индуцированного мутагенеза природного штамма, антагонист фитопатогенных грибов, не фитотоксичен, стимулирует рост растений	Неподвижные грамположительные спорообразующие прямые палочки с округлыми концами, размером $0,6 \times 3-4$ мкм. Колонии мелкие (1,0–3,0 мм) округлые, плосковыпуклые с ровными лопастыми краями, кремового цвета, непрозрачные, с неоднородной внутренней структурой. Каталазоположительны, термоустойчивы, облигатный аэроб, обладает протеолитической и амилитической активностью
<i>Pseudomonas aurantiaca</i> В-162/255.17 – получен путем многоступенчатого мутагенеза природного штамма	Подвижные, грамотрицательные, прямые палочки с округлыми концами, размером $0,6 \times 2-3$ мкм, с 2–4 монополярными жгутиками. Гладкие, плоские, круглые с ровными краями колонии размером 2–3 мм, желтовато-оранжевого цвета, с однородной внутренней структурой, облигатный аэроб, синтезируют антибиотики феназинового ряда. В качестве азота утилизирует соли аммония, мочевины и нитраты

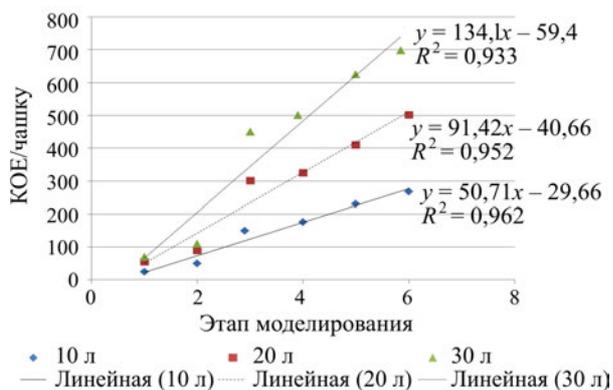


Рис. Динамика роста штаммов-продуцентов *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17 и *Bacillus sp.* BB58-3 в модельном эксперименте

Операционные характеристики для проведения метрологической аттестации МВИ были оценены в соответствии с требованиями Меж-

дународной организации по стандартизации (ИСО): определение показателей прецизионности (повторяемость и промежуточная прецизионность с изменяющимся фактором «оператор»), расширенной неопределенности и иных операционных характеристик, а также присущих для оценки биологических факторов показателей специфичности, чувствительности, частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов и др. [8, 11]. На основе массива данных, полученных в модельном эксперименте, были оценены операционные характеристики методов, проведена метрологическая аттестация и утверждены МВИ концентрации МО в воздухе рабочей зоны [5]. В табл. 2 представлены метрологические характеристики и показатели специфичности и селективности разработанных методик.

Таблица 2

Метрологические характеристики и показатели специфичности и селективности методики

Метрологические характеристики. Показатели специфичности и селективности	Тип оценки	Значение	
		<i>Pseudomonas aurantiaca</i> B-162/255.1	<i>Bacillus sp.</i> BB58-3
Взвешенное совокупное относительное стандартное отклонение подсчета (S_z)	A	0,052	
Стандартное отклонение повторяемости (S_r)	A	0,012 log ₁₀ КОЕ/м ³	
Предел повторяемости (r)	A	0,034 log ₁₀ КОЕ/м ³	
Стандартное отклонение промежуточной прецизионности (внутрилабораторной воспроизводимости) ($S_{I(O)}$)	A	0,147 log ₁₀ КОЕ/м ³	
Предел промежуточной прецизионности ($r_{I(O)}$)	A	0,41 log ₁₀ КОЕ/м ³	
Расширенная неопределенность ($k = 2$) (U)	A	0,30 log ₁₀ КОЕ/м ³	
Чувствительность	A	1,0	0,96
Специфичность	A	0,8	0,6
Частота ложноположительных результатов	A	0,038	0,074
Частота ложноотрицательных результатов	A	0	0,25
Селективность	A	1,415	1,431
Эффективность	A	0,97	0,93
Верхний предел линейности	A	Не более 150 типичных колоний на чашку при общем числе колоний не более 300	Не более 150 типичных колоний на чашку при общем числе колоний не более 300

Выводы. В результате выполненного экспериментального моделирования аэрозолей многокомпонентного МП в воздушной среде получены зависимости содержания МО на последовательных этапах эксперимента и разработан количественный метод их оценки. Оценены операционные характеристики метода определения штаммов *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17 и *Bacillus sp.* BB58-3 в воздушной среде, разработана аттестованная Белорусским государственным институтом метрологии МВИ концентраций МП в воздухе рабочей зоны. Использование МВИ в рам-

ках области аккредитации микробиологических лабораторий обеспечивает объективный санитарно-производственный контроль содержания данных МП в производственной среде на соответствие их ПДК. Научно обоснованные унифицированные подходы разработки МВИ концентраций многокомпонентных МП в воздухе рабочей зоны формализованы в инструкции по применению и позволяют проводить разработку МВИ для новых биопрепаратов в целях их оценки как фактора риска воздействия на здоровье работников биотехнологических производств.

Список литературы

1. Дудчик Н.В., Шевляков В.В. Моделирование биологического действия факторов среды обитания с целью их гигиенической оценки на основе прокариотических тест-моделей // Биологический фактор и микробиологическая диагностика при формировании здорового образа жизни: материалы 12-й Евразийской науч. конференции «Донозология-2016», 15–16 декабря 2016 г. / под общей ред. М.П. Захарченко. – СПб., 2016. – С. 130–133.
2. Изучение безопасности биотехнологических штаммов микроорганизмов с целью их гигиенического нормирования / Е.В. Буданова, Н.И. Шеина, Э.Г. Скрябина, Н.Г. Иванов, А.А. Воробьев, В.В. Зверев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 11. – С. 42–46.
3. К вопросу о гигиеническом нормативе содержания в воздухе рабочей зоны микробного препарата «Стимул» / В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, Т.С. Студеничник, Г.И. Эрм, Н.В. Дудчик // Медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 135–139.
4. Коломиец Э.И., Ракецкая О.А. Состояние и перспективы развития биотехнологии в Республике Беларусь // Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты: сборник научных трудов. – Минск, 2013. – Т. 5. – С. 3–9.
5. 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^М-Фито»: МВИ.МН 5321-2015: свидетельство об аттестации № 896/2015 от 31.08.2015 г. / разработ.: Н.В. Дудчик, В.В. Шевляков, В.А. Филонюк, О.Е. Нежвинская. – Минск: Белорусский государственный ин-т метрологии, 2015. – 23 с.
6. 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. – С. 40–53.
7. 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. – С. 123–126.
8. 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 / 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: Научно-практический центр гигиены, 2015. – 30 с.
9. Проблемы и перспективы гигиенического нормирования биотехнологических штаммов микроорганизмов / Ю.П. Пивоваров, Н.И. Шеина, Н.Г. Иванов, В.В. Королик, Э.Г. Скрябина // Гигиена и санитария. – 2010. – № 5. – С. 9–12.
10. Разработка гигиенического норматива и метода контроля содержания в воздухе рабочей зоны комбинированного микробного препарата «Профибакт^М-Фито» / В.А. Филонюк, В.В. Шевляков, Н.В. Дудчик, Г.И. Эрм, А.А. Ушков // Медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 128–136.
11. 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 [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2016. – № 4. – С. 21–29.
12. Сергеюк Н.П., Супрун И.П., Буянов В.В. Токсикология промышленных микроорганизмов. – М.: Институт проблем химической физики РАН, 2003. – 127 с.
13. Соседова Л.М., Рукавишников В.С., Шаяхметов С.Ф. Токсико-гигиенические аспекты оценки риска изолированного и сочетанного воздействия биотехнологических продуктов // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 3. – С. 15–19.
14. Шеина Н.И. Критерии оценки биобезопасности микроорганизмов, используемых в биотехнологической промышленности // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 6. – С. 165–169.
15. Baker M. Ten years of Nature Biotechnology research // Nat. Biotechnology. – 2006. – Vol. 24, № 301. – DOI: 10.1038/nbt0306-301a
16. Barreto de Castro L.A. Graduate programs in Brazil need reevaluation to contribute for innovation in biotechnology [Электронный ресурс] // Biotech. Research and Innovation. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.biori.2017.01.001> (дата обращения: 29.05.2017).
17. Kumar R., Singh O.V. Biotechnological production of gluconic acid: future and implication // Appl. Microbiol. and Biotechnol. – 2007. – Vol. 75, № 4. – P. 713–722.

18. Recent developments and innovations in solid state fermentation [Электронный ресурс] / С.Р. Soccol [et al.] // Biotech. Research and Innovation. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.biori.2017.01.002> (дата обращения: 29.05.2017).

19. The yeast *Kluyveromyces marxianus* and its biotechnological potential / G.G. Fonseca [et al.] // Appl. Microbiology a. Biotechnology. – 2008. – Vol. 79, № 3. – P. 339–354.

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. 157–134. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.15

UDC 612.017.3: 615.9-099]: 576.8

DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.15.eng

EXPERIMENTAL MODELING OF AEROSOLS PRODUCED BY MICROORGANISMS IN WORKING AREA AIR AS RISK FACTOR EXERTING HAZARDOUS IMPACTS ON HEALTH OF WORKERS EMPLOYED AT BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION

N.V. Dudchik, V.A. Filonyuk, V.V. Shevlyakov, S.I. Sychik, O.E. Nezhvinskaya

Scientific-practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Republic of Belarus

*Scientific foundation and practices in the sphere of hygienic and ecological standardization concerning biological factors of the environment have a number of peculiarities and are methodically less developed than chemical factors standardization. Efficient industrial control over maximum permissible concentrations of standardized microorganisms-producers in working area air is based on validated instrumental techniques of quantitative assessment. Our goal was to create experimental models for microorganisms-producers' aerosols of a multi-component microbe specimen in working area air as a risk factor causing impacts on health of workers employed at biotechnological production; another task was to work out a procedure for measuring *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17 concentration and cells and spores of *Bacillus* sp. BB58-3 strain in working area air. We gave grounds for a technology aimed at quantitative determination of microorganisms-producers in working area air in a modeling experiment; it was based on conventional stages and techniques accepted in microbiological practices, namely air samples taking via aspiration technique allowing for a volume taken; cultivation under conditions which are optimal for examined microorganisms-producers in a nutrient medium with reduced composition; calculation of evolved colonies with specific morphological features; morphologic identification of microorganisms and colonies; calculation of microorganisms' quantity on dishes with recalculation per 1 m³ of air. Basing on the detected regular concentration dependences of microbe contamination dynamics in air we worked out a procedure for quantitative determination of microorganisms-producers; we also performed metrological estimate of operational properties for assessing microorganisms-producers of a multi-component microbe specimen as a risk factor causing hazardous impacts on health of workers employed at biotechnological production. We validated our measuring procedure in conformity with the requirements set forth by ISO.*

Key words: biological factor, modeling experiment, microorganisms-producers, multi-components microbe specimens, working area air, hygienic standards, biotechnological production.

© Dudchik N.V., Filonyuk V.A., Shevlyakov V.V., Sychik S.I., Nezhvinskaya O.E., 2017

Natalia V. Dudchik – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Microbiology Laboratory (e-mail: n_dudchik@mail.ru; тел.: +375 17 284-13-85, +7 (029) 565-12-34, +7 (029) 180-53-26).

Vasily A. Filonyuk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, leading researcher at Industrial Toxicology Laboratory, (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

Vitaliy V. Shevlyakov – Doctor of Medical Sciences, Professor Chief researcher at Industrial Toxicology Laboratory (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

Sergei I. Sychik – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

Ol'ga E. Nezhvinskaya – Junior researcher at Microbiology Laboratory (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: +375 17 284-08-67).

References

1. Dudchik N.V., Shevlyakov V.V. Modelirovanie biologicheskogo deistviya faktorov sredy obitaniya s tsel'yu ikh gigienicheskoi otsenki na osnove prokarioticheskikh test-modelei [Modeling of biological impacts by environmental factors in order to perform their hygienic assessment on the basis of procaryotic test-models]. *Biologicheskii faktor i mikrobiologicheskaya diagnostika pri formirovanii zdorovogo obraza zhizni: materialy 12-i Evraziiskoi nauch. konferentsii «Donozologiya-2016» 15–16 dekabrya 2016 g.* [Biological factor and microbiological diagnostics when creating healthy lifestyle: amerials of the 12th Eurasian scientific conference «Pre-nosology 2016» December 15-16 2016.]. In: M.P. Zakharchenko, ed. St. Petersburg, 2016, pp. 130–133 (in Russian).
2. Budanova E.V., Sheina N.I., Skryabina E.G., Ivanov N.G., Vorob'ev A.A., Zverev V.V. Izuchenie bezopasnosti biotekhnologicheskikh shtammov mikroorganizmov s tsel'yu ikh gigienicheskogo normirovaniya [Comparative studies of microbial strains used in biotechnology for the elaboration of biosafety standards]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*, 2010, no. 11, pp. 42–46 (in Russian).
3. Shevlyakov V.V., Filanyuk V.A., Studenichnik T.S., Erm G.I., Dudchik N.V. K voprosu o gigienicheskom normative sodержaniya v vozdukhе rabochei zony mikrobnogo preparata Stimul [Hygienic regulations of the microbial medication “Stimul” content in the working area air]. *Meditsinskii zhurnal*, 2013, no. 4, pp. 135–139 (in Russian).
4. Kolomiets E.I., Raket'skaya O.A. Sostoyanie i perspektivy razvitiya biotekhnologii v Respublike Belarus' [Development of biotechnologies in Belarus: contemporary state and prospects]. *Mikrobnye biotekhnologii: fundamental'nye i prikladnye aspekty: sbornik nauchnykh trudov* [Microbe biotechnologies: fundamental and applied aspects: collection of scientific papers]. Minsk, 2013, vol. 5, pp. 3–9 (in Russian).
5. Metodika vypolneniya izmerenii (MVI) kontsentratsii kletok shtamma *Pseudomonas aurantiaca* V-162/255.17, kletok i spor shtamma *Bacillus* sp. BB58-3 – produtsentov mikrobnogo preparata «Profibaktm-Fito»: MVI.MN 5321-2015 : svidetel'stvo ob attestatsii № 896/2015 ot 31.08.2015 g. [Measuring procedure for *Pseudomonas aurantiaca* B-162/255.17 strain cells concentration, *Bacillus* sp. BB58-3 strain cells and spores as producers of microbe specimen «Profibaktm-Fito»: МВИ.МН 5321-2015 : certificate No. 896/2015 issued on August 31, 2015]. created by: N.V. Dudchik, V.V. Shevlyakov, V.A. Filonyuk, O.E. Nezhvinskaya. Minsk, Belorusskii gosudarstvennyi institute metrologii, Publ., 2015, 23 p. (in Russian).
6. Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Erm G.I., Chernyshova E.V., Ushkov S.A., Buinitskaya A.V., Studenichnik T.S. O metodologii gigienicheskogo reglamentirovaniya mikroorganizmov-produtsentov i mikrobnokh preparatov v vozdukhе rabochei zony [On the methodology of hygienic regulation of microorganisms-producers and microbial compositions in the workplace air]. *Meditsinskii zhurnal*, 2014, no. 2, pp. 40–53 (in Russian).
7. Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Studenichnik T.S., G Erm.I., Dudchik N.V. Obosnovanie predel'no dopustimoi kontsentratsii (PDK) v vozdukhе rabochei zony mikrobnogo preparata Betaprotektin [Substantiation of the maximum allowable concentration (MAC) in the working area's air of the microbial medication Betaprotectine]. *Meditsinskii zhurnal*, 2013, no. 2, pp. 123–126. (in Russian).
8. Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Dudchik N.V., Erm G.I., Studenichnik T.S., Kozlova T.O., Chernyshova E.V., Sobol' Yu.A., Buinitskaya A.V., Nezhvinskaya O.E., Yanetskaya S.A., Sychik L.M. Obosnovanie predel'no dopustimyykh kontsentratsii i metodik vypolneniya izmerenii sodержaniya v vozdukhе rabochei zony mikroorganizmov-produtsentov i mikrobnokh preparatov na ikh osnove: instruktsiya po primeneniyu № 009-1015 [Foundation of maximum permissible concentrations in working area air and measuring techniques for microorganisms-producers and microbe specimen based on them: application instruction no. 009-1015]. Minsk, Nauchno-prakticheskii tsentr gigieny, 2015, 30 p. (in Russian).
9. Pivovarov Yu.P., Sheina N.I., Ivanov N.G., Korolik V.V., Skryabina E.G. Problemy i perspektivy gigienicheskogo normirovaniya biotekhnologicheskikh shtammov mikroorganizmov [Problems and perspectives in the hygienic regulation of biotechnological strains of microorganisms]. *Gigiena i sanitariya*, 2010, no. 5, pp. 9–12 (in Russian).
10. Filonyuk V.A., Shevlyakov V.V., Dudchik N.V., Erm G.I., Ushkov A.A. Razrabotka gigienicheskogo normativa i metoda kontrolya sodержaniya v vozdukhе rabochei zony kombinirovannogo mikrobnogo preparata «ProfibaktTM-Fito» [Development of hygienic standard and the method of control of a content in the air of working area of the combined microbial product «Profibakt-Fito»]. *Meditsinskii zhurnal*, 2015, no. 4, pp. 128–136 (in Russian).
11. Dudchik N.V. [et al.]. Razrabotka i validatsiya metodik vypolneniya izmerenii sodержaniya odnokomponentnykh mikrobnokh preparatov na osnove shtammov-produtsentov rodov *Bacillus* i *Pseudomonas* v vozdukhе rabochei zony [Creation and validation of procedures for measuring one-component microbe specimen content on the basis of strain-producers of *Bacillus* and *Pseudomonas* stems in working area air]. *Aktual'nye problemy transportnoi meditsiny*, 2016, no. 4, pp. 21–29. (in Russian).

12. Sergeyuk N.P., Suprun I.P., Buyanov V.V. Toksikologiya promyshlennykh mikroorganizmov [Industrial microorganisms toxicology]. Moscow, Institut problem khimicheskoi fiziki RAN, Publ., 2003, 127 p. (in Russian).

13. Sosedova L.M., Rukavishnikov V.S., Shayakhmetov S.F. Toksiko-gigienicheskie aspekty otsenki riska izolirovannogo i sochetannogo vozdeistviya biotekhnologicheskikh produktov [Toxicologic and hygienic aspects in evaluating the risk due to isolated and combined action of biotechnologic products]. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2003, no. 3, pp. 15–19 (in Russian).

14. Sheina N.I. Kriterii otsenki biobezопасnosti mikroorganizmov, ispol'zuemykh v biotekhnologicheskoi promyshlennosti [Assessment criteria for biological safety of microorganisms applied in biotechnological industry]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2012, no. 6, pp. 165–169.

15. Baker M. Ten years of Nature Biotechnology research. *Nat. Biotechnology*, 2006, vol.24, no.301. DOI: 10.1038/nbt0306-301a

16. Barreto de Castro L.A. Graduate programs in Brazil need reevaluation to contribute for innovation in biotechnology. *Biotech. Research and Innovation*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biori.2017.01.001> (29.05.2017).

17. Fonseca G.G. [et al.]. The yeast *Kluyveromyces marxianus* and its biotechnological potential. *Appl. Microbiology a. Biotechnology*, 2008, vol. 79, no. 3, pp. 339–354.

18. Kumar R., Singh O.V. Biotechnological production of gluconic acid: future and implication. *Appl. Microbiol. and Biotechnol.*, 2007, vol. 75, no. 4, pp. 713–722.

19. Soccol C.R. [et al.]. Recent developments and innovations in solid state fermentation. *Biotech. Research and Innovation*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biori.2017.01.002> (29.05.2017).

Dudchik N.V., Filonyuk V.A., Shevlyakov V.V., Sychik S.I., Nezhvinskaya O.E. Experimental modeling of aerosols produced by microorganisms in working area air as risk factor exerting hazardous impacts on health of workers employed at biotechnological production. Health Risk Analysis, 2017, no. 3, pp. 157–134. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.15.eng

Получена: 15.06.2017

Принята: 19.09.2017

Опубликована: 30.09.2017