

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2021.4.51>

С. А. Баранов¹, В. В. Шевляков¹, С. И. Сычик¹, В. А. Филонюк^{1,2},
Г. И. Эрм¹, Е. В. Чернышова¹, А. В. Буйницкая¹

АЛЛЕРГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ И ОПАСНОСТЬ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПЫЛИ СУХИХ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Беларусь,¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь²

Целью работы являлось установление в модельном эксперименте аллергенной активности и опасности полученных из пыли сухих продуктов переработки коровьего молока (СППМ) экстрактов, содержащих комплексы растворимых сывороточных (СБМ) или казеиновых белков молока (КБМ), как этап гигиенического нормирования содержания в воздухе рабочей зоны пыли СППМ. В экспериментах на морских свинках-альбиносах, sensibilizированных внутрикожным введением в ухо стандартных доз растворов СБМ и КБМ, установлено развитие в организме животных опытных групп выраженных аллергических реакций с превалированием смешанных механизмов немедленного анафилактического и замедленного клеточноопосредованного типов. Согласно критериям классифицирования производственных аллергенов комплексы СБМ и КБМ обладают сильной аллергенной активностью и дифференцированы к 1 классу аллергенной опасности, что определяет отнесение содержащей их пыли СППМ к чрезвычайно опасным производственным аллергенам. Это подтверждается установленными высокими уровнями показателей аллергодиагностических реакций *in vivo* и *in vitro* при тестировании sensibilizированных СБМ и КБМ животных раствором пыли сухого обезжиренного молока, свидетельствующее о наличии в ней антигенных детерминант сывороточных и казеиновых белков и реальной способности формирования перекрестных аллергических реакций в организме работников на пыль всех сухих продуктов переработки молока, содержащих эти протеины.

Ключевые слова: экстракты из пыли сухих продуктов переработки молока, содержащие комплексы растворимых сывороточных или казеиновых белков молока, их sensibilizующая способность и аллергенная опасность в модельном эксперименте.

S. A. Baranov, V. V. Shevlyakov, S. I. Sychyk, V. Filanyuk,
G. I. Erm, E. V. Chernyshova, A. V. Buinitskaya

ALLERGENIC ACTIVITY AND DANGER OF INDUSTRIAL DUSTS OF DRY PRODUCTS OF COW'S MILK PROCESSING

The purpose of the work was to establish in a model experiment the allergenic activity and danger of the extracts obtained from the dust of dry products of cow's milk processing (DPMP), containing complexes of soluble whey (WMP) or casein milk proteins (CMP), as a stage of hygienic regulation of the content of dust DPMP in the air of the working area. Experiments on albino guinea pigs sensitized by the intradermal injection of standard doses of WMP and CMP solutions into the ear revealed the development of severe allergic reactions in the animals of the experimental groups with the prevalence of mixed mechanisms of immediate anaphylactic and delayed cell-mediated types. According to the criteria for the classification of industrial allergens, the WMP and CMP complexes have a strong allergenic activity and are differentiated to the 1-st class of allergenic hazard, which determines the classification of the DPMP dust containing them as extremely dangerous industrial allergens. This is confirmed by the established high levels of indicators of allergic-diagnostic reactions *in vivo* and *in vitro* when testing sensitized WMP and CMP animals with a solution of skim milk powder

dust, indicating the presence of antigenic determinants of whey and casein milk proteins in it and a real ability to form cross-allergic reactions in the body of workers to dust from all dry milk processing products containing these proteins.

Key words: *extracts from the dust of dry milk processing products containing complexes of soluble whey or casein milk proteins, their sensitizing ability and allergenic hazard in a model experiment.*

Современные технологические процессы и оборудование производства сухих продуктов переработки молока (далее – СППМ) и тем более их использование для изготовления пищевых продуктов не являются полностью герметизированными, что обуславливает поступлением пыли СППМ в воздух рабочей зоны, особенно при операциях по дозированию, сушке, фасовке (расфасовке) и упаковке (распаковке) [1]. Вместе с тем органические аэрозоли разнообразных СППМ, содержащие в основном сывороточные белки молока (далее – СБМ: сухие молочная сыворотка, деминерализованная сыворотка СД-ЭД, растворимый сывороточный белок РСБ, концентрат сывороточный белковый КСБ-УФ и КСБ-УФ/ЭД, сухие детские, диетические, спортивные пищевые смеси на основе СБМ) или только казеиновые белки молока (далее – КБМ: сухие казеин технический и пищевой, казеинат натрия, казициты, казеиновый клей, сухие пищевые смеси на основе КБМ), или их смесь (сухие цельное и обезжиренное молоко, сливки, пахта, молочный белок пищевых кондиций и другие различные сухие пищевые продукты) до настоящего времени не нормированы в воздухе рабочей зоны. Поскольку хорошо известна этиологическая роль протеинов коровьего молока в развитии распространенной пищевой аллергии у детей и взрослых [2, 3], то ингаляционное воздействие на организм промышленной пыли СППМ представляет высокий потенциальный риск развития у работников профессиональных аллергических заболеваний [4].

Из этого вытекает необходимость проведения экспериментальных исследований по обоснованию ПДК в воздухе рабочей зоны пыли СППМ по комплексу сывороточных и/или комплексу казеиновых белков молока. Актуальным и неперемнным начальным этапом гигиенического нормирования аэрозолей СППМ является экспериментальная оценка их аллергенных свойств.

Цель работы – установить в модельных экспериментах на морских свинках-альбиносах аллергенную активность и опасность полученных из пыли сухих продуктов переработки коровьего молока комплексов растворимых сывороточных или казеиновых белков молока.

Материалы и методы

Для исследования на молочных предприятиях республики на технологических этапах сушки, фасовки и упаковки отобраны типичные образцы пыли сухого

обезжиренного молока, а также пыли сухой молочной сыворотки и сухого казеина технического, из которых оригинальными методами получены концентраты СБМ и КБМ с высоким содержанием растворимых высокомолекулярных пептидов [5].

Экспериментальные исследования по изучению аллергенных свойств СБМ и КБМ выполнялись в соответствии с методическими подходами, принципами и критериями, изложенными в методических указаниях [6], на модели воспроизведения сенсibilизации у морских свинок-альбиносов (по 8 особей) путем внутрикожного введения в ухо животным 1 опытной группы раствора СБМ и 2 опытной группы раствора КБМ в стандартной дозе по 500 мкг белка в объеме 0,04 см³. Морским свинкам контрольной группы (9 особей) аналогично в том же объеме вводился стерильный физиологический раствор.

Выявление гиперчувствительности замедленного типа (далее – ГЗТ) осуществляли на 12-ые сутки опыта провокационным внутрикожным тестом опухания уха (ВТОУ) путем внутрикожного введения в коллатеральные уши животным опытных и контрольной групп растворов СБМ и КБМ в тест-дозе по 520 мкг белка в объеме 0,04 см³. Учет ВТОУ у каждого животного осуществляли через 24 часа по абсолютной величине воспалительно-отечной кожной реакции в 10⁻² мм и по величине интегрального показателя в баллах [6].

Установление единых иммунных детерминант и этиологической роли СБМ и КБМ в развитии гиперергического иммунного ответа организма на пыль сухого обезжиренного молока (далее – СОМ) осуществляли постановкой перекрестных провокационных проб путем внутрикожного введения животным опытных и контрольной групп в выстриженные участки кожи на боковых поверхностях туловища растворов СБМ, КБМ и пыли СОМ в тест-дозах по 520 мкг белка в объеме 0,04 см³, а также контрольной пробы со стерильным физиологическим раствором. Учет специфического воспалительного кожного процесса осуществляли через 72 часа после тестирования по интегральному показателю ГЗТ в баллах, определяемому путем перевода абсолютных величин эритематозной реакции кожи в мм в баллы по соответствующей шкале [6].

После эвтаназии (мгновенная декапитация) экспериментальных животных получали гепаринизированную кровь и сыворотку с последующей постановкой лабораторных аллергологических и иммунологических диагностических методов в соответствии с требова-

ниями [6]: специфические реакции лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), дегрануляции тучных клеток (НРДТК), гранулоцитарно-макрофагальных клеток крови в НСТ-тесте (РСНСТ), с использованием в качестве тест-аллергенов растворов СБМ, КБМ и пыли СОМ в рабочих концентрациях по 2,0 мг белка/см³; в сыворотке крови определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и комплементарную активность.

Условия обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта соответствовали этическим принципам надлежащей лабораторной практики, гуманистическим принципам «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18.03.1986).

Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами токсико-

и биометрии, параметрической и непараметрической статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 11 (StatSoft, США) и STATISTICA 10 (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение

В экспериментах у животных 1-й опытной группы на провокационный ВТОУ с СБМ и 2-й опытной группы на тестирование КБМ установлено развитие выраженной ГЗТ (таблица), которую отражали высокие уровни абсолютного показателя специфической отечно-воспалительной кожной реакции, которые соответственно в среднем в 3,8 и 4 раза превышали таковой у животных контрольной группы ($p < 0,001$). Интегральный показатель ВТОУ с выраженностью в 1–3 балла регистрировали у всех морских свинок обеих 2 опытных групп, тогда как у контрольных животных положительные

Таблица. Частота и выраженность изученных показателей аллергологической диагностики у морских свинок, сенсibilизированных внутрикожным введением в ухо растворов сывороточных и казеиновых белков молока в стандартной дозе по 500 мкг

| Показатели, единицы измерения | Группы сравнения (M ± m) | | |
|--|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Контр. группа, n = 9 | 1 опыт. группа СБМ, n = 8 | 2 опыт. группа КБМ, n = 8 |
| ГЗТ по ВТОУ: | | | |
| - раствор СБМ 10 ⁻² мм | 5,13 ± 0,99 | 19,3 ± 2,49*** | - |
| Н | 0/9 | 8/8 | - |
| Балл | 0 | 1,50 ± 0,27*** ¹⁾ | - |
| - раствор КБМ 10 ⁻² мм | 4,24 ± 0,71 | - | 16,9 ± 1,85*** |
| Н | 0/9 | - | 8/8 |
| Балл | 0 | - | 1,25 ± 0,16*** ¹⁾ |
| ГЗТ по в/к тестированию: | | | |
| - раствор СБМ: Н | 0/9 | 7/8 | 1/8 |
| Балл | 0 | 1,63 ± 0,32*** ¹⁾ | 0,13 ± 0,13 |
| - раствор КБМ: Н | 0/9 | 0/8 | 8/8 |
| Балл | 0 | 0 | 1,50 ± 0,19*** ¹⁾ |
| - раствор СОМ: Н | 0/9 | 5/8 | 5/8 |
| Балл | 0 | 0,75 ± 0,25*** ²⁾ | 0,63 ± 0,18*** ²⁾ |
| НРДТК | | | |
| - раствор СБМ, % | 10,0 ± 0,76 | 16,0 ± 1,31*** ⁺ | - |
| - раствор КБМ, % | 15,0 ± 1,25 | - | 20,0 ± 1,31*** ⁺ |
| - раствор СОМ, % | 6,50 ± 0,73 | 16,0 ± 1,07*** ⁺ | 23,5 ± 1,59*** ⁺ |
| РСЛЛ | | | |
| - раствор СБМ, % | 4,07 ± 1,44 | 4,32 ± 1,71 | - |
| - раствор КБМ, % | 7,22 ± 1,51 | - | 7,18 ± 1,84 |
| - раствор СОМ, % | 3,59 ± 1,44 | 3,86 ± 1,25 | 5,91 ± 1,90 |
| РСНСТ | | | |
| - раствор СБМ: % | 21,0 ± 3,02 | 42,9 ± 5,93** | - |
| ИС, усл. ед. | 0,99 ± 0,03 | 1,29 ± 0,04*** | - |
| - раствор КБМ: % | 24,4 ± 4,43 | - | 38,1 ± 5,97 ^o |
| ИС, усл. ед. | 1,02 ± 0,02 | - | 1,24 ± 0,05*** |
| - раствор СОМ: % | 17,9 ± 5,60 | 26,8 ± 4,35 | 21,8 ± 2,39 |
| ИС, усл. ед. | 0,98 ± 0,01 | 1,15 ± 0,03*** | 1,09 ± 0,02** |
| Комплементарная активность сыворотки крови, усл. ед. | 34,4 ± 2,72 | 31,9 ± 2,79 | 33,0 ± 3,14 |
| ЦИК в сыворотке крови, усл. ед. | 56,4 ± 2,21 | 61,1 ± 1,66 | 58,7 ± 1,86 |

Примечание: Н: числитель – количество животных с положительными результатами провокационных кожных проб, знаменатель – всего в группе; * – достоверные различия с контролем при $p < 0,05$ по критерию U или t ; ** – достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию U или t ; *** – достоверные различия с контролем при $p < 0,001$ по критерию U или t ; 1): достоверные различия с контролем при $p < 0,01$ по критерию «Х»; 2): достоверные различия с контролем при $p < 0,05$ по критерию «Х».

результаты теста отсутствовали, что определило и высокую значимость различий среднегрупповых величин ВТОУ в опытных и контрольной группах как по критерию Манна-Уитни ($p < 0,001$), так и по критерию «Х» Ван-дер-Вардена ($p < 0,01$). Согласно классификационным критериям [6] развитие ГЗТ у всех животных опытной группы с достоверностью различий среднеарифметических величин интегрального показателя ВТОУ в опытных и контрольной группах морских свинок по критерию «Х» при уровне значимости $p < 0,01$ характеризует сывороточные и казеиновые белки молока как обладающие сильной сенсибилизирующей способностью и определяет их отнесение к 1 классу аллергенной опасности (чрезвычайно опасный производственный аллерген).

Результаты ВТОУ подтверждены провокационным внутрикожным тестированием растворами СБМ, КБМ и СОМ в стандартных дозах в боковые поверхности туловища сенсибилизированных опытных и контрольных морских свинок с интегральной оценкой специфической эритематозной реакции в баллах. Так, положительные эритематозные реакции кожи на внутрикожное тестирование раствором СБМ регистрировались у 7 из 8 животных 1-й опытной группы, а на раствор КБМ – у всех опытных морских свинок 2-й группы при отсутствии таковых у контрольных животных. Причем среднегрупповые интегральные показатели эритематозной реакции кожи у животных обеих опытных групп имели достоверные различия с контрольной группой по критерию U при $p < 0,001$ и критерию «Х» при $p < 0,01$, что свидетельствует о развитии у опытных животных сильной аллергической реакции замедленного клеточноопосредованного типа на сывороточные и казеиновые белки молока.

Примечательно, что при перекрестном тестировании морских свинок 1-й опытной группы раствором КБМ и, наоборот, животных 2-й опытной группы раствором СБМ у них или отсутствовали положительные кожные реакции, или регистрировалась только у 1 животного 2-й опытной группы, что доказывает антигенную специфичность полученных из пыли СППМ комплексов сывороточных или казеиновых белков молока.

Обращают на себя внимание высокая частота (5 из 8) и выраженность у опытных животных обеих групп специфических кожных реакций на раствор СОМ при перекрестном внутрикожном тестировании в боковые поверхности туловища, которая достоверно превышала контрольный уровень ($p < 0,01$ по U и $p < 0,05$ по «Х»), но была существенно ниже ($p < 0,05$ по t), чем при тестировании СБМ и КБМ. Это подтверждает наличие в пыли СОМ антигенных детерминант сывороточных и казеиновых белков молока, их основную роль в сильной аллергенной активности и чрезвычайной опасности содержащей их пыли СППМ, реальную способность при ингаляционном воздействии на орга-

низм работников формировать у них перекрестные аллергические реакции на пыль всех сухих продуктов переработки молока, содержащих сывороточные и/или казеиновые белки молока.

Инкубация тучных клеток интактных белых крыс с сывороткой крови подопытных морских свинок 1-й опытной группы с тест-аллергенами СБМ и СОМ в НРДТК сопровождалась повышением уровня дегрануляции тучных клеток соответственно на 60,0 % и на 146,1 % по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$ по критерию t и $p < 0,01$ по «Х»). Несколько ниже показатель НРДТК был у животных 2 опытной группы на тест-аллерген КБМ (на 33,3 % выше уровня контроля, $p < 0,01$ по критерию t и $p < 0,05$ по «Х»), но выше на тест-аллерген СОМ (в 3,6 раза к контрольному уровню, $p < 0,001$), что свидетельствует о развитии в организме сенсибилизированных морских свинок обеих групп выраженной аллергической реакции немедленного анафилактического типа на антигены СБМ или КБМ.

В то же время, частота и уровни реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) морских свинок обеих опытных групп при их стимуляции тест-аллергенами мало отличались от таковых у животных контрольной группы при отсутствии различий комплементарной активности сыворотки крови опытных и контрольных животных (таблица). Аналогично не выявлены достоверные различия содержания в сыворотке крови животных опытных и контрольной групп циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Следовательно, внутрикожная сенсибилизация морских свинок СБМ и КБМ не сопровождалась существенной активацией в их организме механизмов комплементзависимого цитотоксического и иммунокомплексного типов аллергического процесса.

Вместе с тем специфическая стимуляция *in vitro* гранулоцитарно-макрофагальных клеток крови животных 1-й опытной группы раствором СБМ и 2 опытной группы раствором ЭКН в РСНСТ приводила к возрастанию в них эндогенного уровня кислородного метаболизма, превышающих таковой в контрольной группе морских свинок соответственно на 104,3 % ($p < 0,01$) и на 56,1 % ($p < 0,1$), с существенным увеличением у животных обеих опытных групп интегрального показателя индекса стимуляции (ИС) по отношению к контролю ($p < 0,001$), что подтверждает формирование в организме сенсибилизированных СБМ и КБМ морских свинок механизмов аллергических реакций смешанного типа. Соответственно, у опытных животных обеих групп установлено и значимое по отношению к контролю возрастание индекса стимуляции гранулоцитов крови раствором СОМ.

Полученные результаты лабораторной алергодиагностики подтверждают высокую способность СБМ и КБМ при поступлении в организм вызывать развитие аллергических реакций преимущественно немед-

ленного анафилактического и замедленного клеточноопосредованного типов, превалирование одного из которых в зависимости от уровня воздействующих концентраций белкового аэрозоля и исходного состояния системы иммунитета работника будет определять соответствующую клиническую форму, локализацию и тяжесть профессионального аллергического заболевания.

Заключение. Из представленных результатов выполненных экспериментальных исследований вытекают следующие выводы.

1. В стандартных условиях эксперимента на морских свинках-альбиносах, сенсibilизированных внутрикожным введением в ухо полученных из образцов пыли сухих продуктов переработки коровьего молока комплексов сывороточных или казеиновых белков, установлено постановкой провокационных внутрикожных тестов развитие в организме всех животных обеих опытных групп выраженной гиперчувствительности замедленного типа с достоверностью различий среднеарифметических величин интегрального показателя воспалительной реакции кожи уха и боковых поверхностей тела в опытных и контрольной группах морских свинок по критерию «Х» при уровне значимости $p < 0,01$, что согласно классификационным критериям характеризует сывороточные и казеиновые белки молока как обладающие сильной сенсibilизирующей способностью и определяет их отнесение к 1 классу аллергенной опасности (чрезвычайно опасный производственный аллерген).

2. Методами аллергодиагностики *in vivo* и *in vitro* с использованием в качестве тест-аллергенов сывороточных и казеиновых белков молока установлена их высокая способность при поступлении в организм вызывать развитие аллергических реакций смешанного немедленного анафилактического и замедленно-клеточноопосредованного типов.

3. У сенсibilизированных сывороточными или казеиновыми белками опытных животных установлена высокая выраженность специфических гиперергических кожных реакций на перекрестное внутрикожное тестирование в боковые поверхности туловища раствором пыли сухого обезжиренного молока и уровней лабораторных аллергодиагностических реакций при его использовании в качестве тест-аллергена, что не только подтверждает наличие в пыли СОМ антигенных детерминант сывороточных и казеиновых белков молока, но и свидетельствует о чрезвычайно высокой аллергенной опасности промышленной пыли сухих продуктов переработки молока и реальности формирования перекрестных аллергических реакций в организме работников на ингаляционное воздействие любых видов пыли, содержащих сывороточные и/или казеиновые белки молока.

Литература

1. *Технология* производства сухого молока и продуктов на его основе. – Режим доступа: http://hromax.ru/tehnologiya_proizvodstva_suxogo_moloka.html. – Дата доступа : 21.02.2019.
2. Аллергия на коровье молоко (аллерген f2). 3. Компоненты аллергенов молока: молекулярная характеристика белков-аллергенов коровьего молока. – Режим доступа: <http://fides-lab.ru/pish-allergeny/moloko3/htm>. – Дата доступа: 02.02.2018.
3. James, J. M. Allergic reactions to foods by inhalation / J. M. James, J. F. Crespo // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2007. – № 7. – P. 167–174.
4. Сычик, С. И. Развитие концепции и методологии гигиенического нормирования белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны / С. И. Сычик, В. В. Шевляков // *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. Н. П. Жуковой; гл. ред. С. И. Сычик.* – Минск: РНМБ, 2018. – Вып. 28. – С. 163–167.
5. Методы получения экстрактов-аллергенов из пыли сухих продуктов переработки молока, пригодных для токсиколого-аллергологических исследований / С. А. Баранов [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: матер. междунар. науч.-практ. конф., 14–15 ноября 2019 г., г. Минск / редкол. С. И. Сычик (гл. ред.), Н. В. Дудчик (зам. гл. ред.) [и др.]*. – Минск: РИВШ, 2019. – С. 380–382.
6. *Требования* к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны: метод. указания № 11-11-10-2002 / В. В. Шевляков [и др.] / М-во здравоохран. Респ. Беларусь // *Сборник офиц. документов по медицине труда и производственной санитарии.* – Минск: ПЧУП «Бизнес-офсет», 2004. – Ч. XIV. – С. 4–49.

References

1. *Technology* of production of powdered milk and products based on it. – Mode of access: http://hromax.ru/tehnologiya_proizvodstva_suxogo_moloka.html. – Date of access: 21.02.2019.
2. Cow milk allergy (f2 allergen). 3. Components of milk allergens: molecular characterization of cow milk allergenic proteins. – Mode of access: <http://fides-lab.ru/pish-allergeny/moloko3/htm>. – Date of access: 02.02.2018.
3. James, J. M., Crespo J. F. Allergic reactions to foods by inhalation // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2007. – № 7. – P. 167–174.
4. Sychik, S. I., Shevlyakov V. V. Development of the concept and methodology of hygienic rationing of protein-containing aerosols in the air of the working area. In: Zhukova N. P., Sychik S. I., chief ed. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]: Collection of scientific papers of the scientific practical centre of hygiene.* – Minsk, 2018. – Iss. 28. – P. 163–167. (in Russian)
5. Baranov, S. A., Sychik S. I., Shevlyakov V. V. et al. Methods for obtaining allergen extracts from the dust of dry milk processing products suitable for Toxicological and allergological studies. / *Health and environment: mater. international. scientific-practical Conf., November 14–15, 2019, Minsk / ed. S. I. Sychik (editor-in-chief), N. V. Dudchik (Deputy editor-in-chief) [and others].* – Minsk: RIHSH, 2019. – P. 380–382. (in Russian)
6. Shevlyakov, V. V., Erm G. I., Chernysheva E. V. et al. Requirements for the formulation of toxicological and allergological studies in the hygienic standards of protein-containing aerosols in the air of working zone: method. instructions N 11-11-10-2002. In: *Collection of official documents on occupational medicine and industrial sanitation.* – Minsk, 2004. – P. 4–49 (in Russian).

Поступила 27.08.2021 г.