

Актуальные вопросы гигиенического регламентирования и создания безопасных условий труда на предприятиях по производству фармацевтических препаратов

РУП «Научно-практический центр гигиены», ул. Академическая, 8, Минск, Республика Беларусь, 220072

Введение. Условия труда работников фармацевтической промышленности характеризуются сочетанным действием неблагоприятных факторов производственной среды, среди которых ведущим является химический.

Цель исследования — на основании результатов собственных исследований и существующих требований технических нормативных правовых актов обосновать основные принципы и критерии гигиенического регламентирования фармацевтических препаратов при их производстве для обеспечения безопасных условий труда рабочего персонала.

Материалы и методы. Анализ условий труда и распространенности нарушений состояния здоровья у работников фармацевтических производств (по литературным данным), токсикологические исследования фармацевтических субстанций на лабораторных животных, научное обоснование гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны.

Результаты. Среди работников фармацевтической промышленности преобладающими формами производственно-обусловленных нарушений состояния здоровья являются заболевания дыхательной системы, а также кожные дерматиты аллергического генеза, заболевания печени и желчных путей. На основании результатов проведенных экспериментальных исследований отечественных фармацевтических препаратов для лечения сердечно-сосудистых, онкологических и психических заболеваний, имеющих приоритетную социально-экономическую значимость, разработаны и систематизированы основные принципы и особенности практики обоснования гигиенических нормативов лекарственных средств в воздухе рабочей зоны.

Выводы. При гигиеническом нормировании лекарственных средств необходимо использовать дифференцированный подход, позволяющий на основе анализа сведений о химическом строении, физико-химических характеристиках, условиях производства, фармакотерапевтической активности, результатов изучения токсического действия в эксперименте на лабораторных животных определить предельно допустимое содержание в воздухе рабочей зоны лекарственных средств либо обосновать запрет выделения с аргументированными рекомендациями для их безопасного производства.

Ключевые слова: фармацевтическая промышленность; условия труда; гигиеническое нормирование; противоопухолевые препараты

Для цитирования: Василькевич В.М., Богданов Р.В., Дроздова Е.В. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования и создания безопасных условий труда на предприятиях по производству фармацевтических препаратов. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(10). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-640-644>

Для корреспонденции: Василькевич Вадим Михайлович, ст. науч. сотр. Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», канд. мед. наук. E-mail: sabas2004@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 04.09.2020 / Дата принятия к печати: 12.10.2020 / Дата публикации: 03.11.2020

Vadim M. Vasilkevich, Ruslan V. Bogdanov, Elena V. Drozdova

Actual issues of hygienic regulation and creation of safe working conditions at pharmaceutical manufacturing enterprises

Republican Unitary Enterprise "Scientific and Practical Centre of Hygiene", 8, Akademicheskaya str., Minsk, Republic of Belarus, 220072

Introduction. The working conditions of pharmaceutical industry workers are characterized by the combined effect of unfavorable factors of the production environment, among which the leading one is chemical.

The aim of study is to substantiate the basic principles and criteria for hygienic regulation of pharmaceutical products in their production to ensure safe working conditions for employees based on the results of their own research and existing requirements of technical regulations.

Materials and methods. Analysis of working conditions and the prevalence of health disorders in pharmaceutical workers (according to literature data), toxicological studies of pharmaceutical substances on laboratory animals, scientific justification of hygiene standards in the air of the working area.

Results. Among employees of the pharmaceutical industry, the predominant forms of production-related health disorders are diseases of the respiratory system, as well as skin dermatitis of allergic origin, liver and biliary tract diseases. Based on the results of experimental studies of domestic pharmaceutical products for the treatment of cardiovascular, oncological and mental diseases that have priority socio-economic significance, the basic principles and features of the practice of justifying the hygienic standards of medicines in the air of the working area are developed and systematized.

Conclusions. During hygienic rationing of medicines, it is necessary to use a differentiated approach that allows, based on the analysis of information about the chemical structure, physical and chemical characteristics, production conditions, pharmacotherapeutic activity, and the results of studying the toxic effect in an experiment on laboratory animals, to determine the maximum permissible content in the air of the working area of medicines or to justify the prohibition of isolation with reasoned recommendations for their safe production.

Keywords: pharmaceutical industry; working conditions; hygienic regulation; anti-cancer drugs

For citation: Vasilkevich V.M., Bogdanov R.V., Drozdova E.V. Actual issues of hygienic regulation and creation of safe working conditions at pharmaceutical manufacturing enterprises. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(10). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-640-644>

For correspondence: Vadim M. Vasilkevich, senior researcher of Republican Unitary Enterprise "Scientific and Practical Center of Hygiene", Cand. of Sci. (Med.). E-mail: sabas2004@mail.ru

Funding. The study has no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Information about authors: Vasilkevich V.M. <https://orcid.org/0000-0002-6461-0655>

Bogdanov R.V. <https://orcid.org/0000-0003-3655-4155>

Received: 04.09.2020 / Accepted: 12.10.2020 / Published: 03.11.2020

Введение. Развитию фармацевтического производства придается большое значение на глобальном и региональном уровнях. Так, реализация целей устойчивого развития до 2030 г. странами-участницами ООН позволит повысить уровень занятости в отрасли, увеличить долю промышленного производства во внутреннем валовом продукте, а также объем инновационной и наукоемкой продукции, производимой фармацевтическими предприятиями. Государственной программой развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь (2016–2020 гг.) предполагается освоить выпуск 140 новых высокоэффективных лекарственных средств (ЛС), в том числе за счет современных отечественных и зарубежных технологий производства воспроизводимых (генерических) ЛС для лечения заболеваний, имеющих приоритетную социально-экономическую значимость в силу высокой летальности и инвалидности (прежде всего, онкологической и сердечно-сосудистой патологии) [1].

Фармацевтическое производство отличается высоким потенциальным риском загрязнения воздуха рабочей зоны химическими и биологическими веществами, образующимися на различных стадиях технологического процесса. По степени антропогенного воздействия на среду обитания и состояние здоровья населения, проживающего вблизи предприятий, по международной классификации фармацевтическое производство относится к группе экологически опасных.

Цель исследования — на основании результатов собственных исследований и существующих требований технических нормативных правовых актов (ТНПА) обосновать основные принципы и критерии гигиенического регламентирования фармацевтических препаратов при их производстве для обеспечения безопасных условий труда работающих.

Материалы и методы. Анализ условий труда и распространенности нарушений состояния здоровья у работников фармацевтических производств (по литературным данным), токсикологические исследования фармацевтических субстанций на лабораторных животных (крысы, мыши, кролики), научное обоснование гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны.

Результаты и обсуждение. Фармацевтическая промышленность Республики Беларусь представлена преимущественно организациями государственной формы собственности, объем производства около 1,4 тыс. наименований ЛС с темпом к увеличению [1]. Ведущими в отрасли являются предприятия по изготовлению синтетических лекарственных препаратов, антибиотиков, готовых лекарственных форм. Среднесписочная численность работников, занятых в фармацевтическом производстве, составляет 1,1% (10,1 тыс. человек) от общей численности работников промышленности Республики Беларусь [2].

Характерными для фармацевтической промышленности особенностями производства являются многостадийность производственного процесса, прерывистость (цикличность) технологических процессов (риск выделения в рабочую зону промежуточных продуктов получения ЛС, которые иногда могут быть токсичнее основного вещества), преимущественное агрегатное состояние вредных веществ в воздухе рабочей зоны и атмосферы в виде мелкодисперсных аэрозолей, частая сменяемость номенклатуры выпускаемых лекарств на одной и той же производственной линии (возможность перекрестного загрязнения воздуха рабочей зоны разными ЛС), периодичность годового производства. Основу производственной деятельности большинства работников фармацевтических предприятий составляет управление аппаратами и приборами, а также

визуальные наблюдения за работающим оборудованием (аппаратчики, наполнители ампул, стерилизаторщики материалов и препаратов).

Ведущим неблагоприятным фактором является химический: в производстве лекарственных средств используется более 3000 разных химических веществ в качестве исходного сырья, вспомогательных компонентов, отходов производства. Также в воздухе рабочей зоны присутствуют аэрозоли фармацевтических субстанций, микробный фактор (для биотехнологических производств).

При воздействии профессиональных вредностей возможны нарушения состояния организма, а также развитие производственно-обусловленных заболеваний. Как известно, многие химические вещества, в особенности продукты и полупродукты синтеза при биотехнологическом производстве антибиотиков, витаминов, биологические препараты (ферменты, вакцины, сыворотки) обладают сенсибилизирующим действием, провоцируют развитие профессиональных аллергозов: ринит, дерматит, бронхит, экзема, крапивница, бронхиальная астма. Результаты медицинских осмотров на предприятиях фармацевтической промышленности свидетельствуют о ведущей роли заболеваний дыхательной системы в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ), в том числе патологии ЛОР-органов. Так, по данным Гороховой А.Г. (2017), анализ ЗВУТ на одном из крупных дальневосточном российском предприятии по выпуску фармакотерапевтических препаратов ОАО «Органика» за 2009–2015 гг. позволил выявить у 47,0–88,5% работников предприятий, обратившихся за специализированной медицинской помощью болезни ЛОР-органов. Высокая распространенность вазомоторного, аллергического, субатрофического и атрофического ринитов, ларингитов, фарангитов и их сочетанных форм связана с профессиональным воздействием, прежде всего химического фактора. Также у работников отмечалось высокая встречаемость заболеваний печени и желчных путей. У 12% осматривенных работников ОАО «Органика» были выявлены дерматиты, которые подтверждены кожными пробами и профессиональными аллергенами (полупродукты синтеза ЛС) и иммунодиагностическими реакциями [3].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии химического фактора на состояние здоровья работников фармацевтических предприятий. Учитывая то, что полное исключение из производственной среды вредных химических веществ практически невозможно из-за технологических, экономических и других трудностей, главным способом профилактики вредного действия химического фактора на сегодняшний день является гигиеническая регламентация, которая включает разработку и обоснование гигиенических нормативов, эффективных методов их контроля, рекомендаций по обеспечению безопасных условий производства.

В течение последних лет при непосредственном участии специалистов лаборатории промышленной токсикологии государственного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (НПЦ гигиены) экспериментально установлен и утвержден в законодательном порядке ряд гигиенических нормативов ЛС различных фармакологических групп, разработаны научно обоснованные рациональные рекомендации по обеспечению безопасных условий труда рабочего персонала при их производстве.

На сегодняшний день в практике разработки и обоснования гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны при производстве активной фармакологической субстанции и других компонентов ЛС используется дифференцированный подход, позволяющий на основе анализа сведе-

ний о химическом строении, физико-химических характеристиках, условиях производства, фармакотерапевтической активности, токсических эффектах в эксперименте на лабораторных животных (результаты доклинических испытаний) и добровольцах (клинические испытания), определить целесообразность (приоритетность) и объем экспериментальных токсикологических исследований, необходимых для обоснования гигиенического норматива либо запрета выделения в воздух рабочей зоны высокоактивных ЛС с аргументированными рекомендациями для их безопасного производства [4, 5]. Для фармацевтических субстанций имеются известные данные их доклинических исследований на экспериментальных животных и клинических испытаний на волонтерах. Однако они ориентированы на строго предписанный для терапевтического применения ЛС путь поступления (пероральный либо инъекционный), который не характерен для ингаляционного пути поступления, отражающего реальные условия воздействия на работников при вдыхании фармацевтических субстанций и компонентов ЛС, находящихся в воздухе рабочей зоны. Биологические (в т. ч. и токсические) эффекты химических веществ имеют свои особенности при разных путях поступления, что необходимо учитывать при гигиенической оценке условий труда и экспериментальном регламентировании безопасного содержания фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны. Наиболее важным и принципиальным вопросом гигиенического регламентирования следует считать выбор показателей вредного действия фармацевтической субстанции, которые определяют величину гигиенического норматива и класс опасности. Установление неадекватного уровня норматива может привести к неоправданно высоким рискам для здоровья работников, либо к значительным, но малоэффективным материальным затратам.

Нормирование ЛС в воздухе рабочей зоны, обладающих потенциальной возможностью отдаленных проявлений вредного эффекта — признанные канцерогены 1-2А группы по классификации Международного агентства по изучению рака, а также способных вызывать психическую и физическую зависимость и оказывать влияние на синтез нуклеиновых кислот или прямое воздействие на генеративную функцию, согласно требованиям ТНПА предполагает исключение контакта с органами дыхания и кожей рабочего персонала, а также запрет выброса в атмосферный воздух населенных мест [2, 3].

В связи с перспективным развитием многотоннажного производства и освоением выпуска новых ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы существует необходимость своевременного гигиенического нормирования в производственной среде фармацевтических субстанций ЛС данной группы. В качестве примера можно привести биспролол — высокоселективный *b*-блокатор длительного действия. Препарат традиционно используется для лечения артериальной гипертензии, стабильной стенокардии напряжения, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточности [6]. Производство Биспролола фумарата успешно освоено на ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Было проведено токсиколого-гигиеническое изучение образца препарата на лабораторных животных трех видов (крысы, мыши, кролики). Установлено, что по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок биспролол фумарат относится к III классу опасности (вещества умеренно опасные) по ГОСТ 12.1.007-76, в условиях повторного эпикутанного воздействия водный раствор не обладает местно-раздражающим действием на кожу и глаза, может оказывать кожно-резорбтивное дей-

ствие без проявления клинических симптомов интоксикации. Биспролола фумарат не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов (Ккум. более 5), может приводить к лабильности функции печени, обладает слабой аллергенной активностью (4 класс), не является опасным в плане развития отдаленных последствий. Обоснована ПДК биспролола фумарата в воздухе рабочей зоны — 1,0 мг/м³, 2 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования» (ГОСТ 12.1.007-76), при производстве необходимо использовать индивидуальные средства защиты рук.

Особый интерес представляют вопросы нормирования противоопухолевых препаратов, которые являются высоко биологически активными веществами и, как правило, обладают миелотоксическим и иммунодепрессивным действием, проявляют мутагенную и тератогенную активность, угнетают репродуктивную функцию, обладают канцерогенной активностью или являются промоторами канцерогенеза. Производство таких ЛС требует первоочередного внимания врачей-гигиенистов. Предупреждение неблагоприятного воздействия на организм работающего, население и окружающую среду должно осуществляться путем их токсикологической оценки и гигиенического регламентирования, которое имеет свои особенности [7–9].

Например, циклофосфамид и гидроксикарбамид — группа цитостатиков, выпуск которых налажен ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». В эксперименте на животных были установлены среднесмертельные дозы и концентрации, порог и зона острого действия указанных фармацевтических субстанций. Порог хронического действия циклофосфамида обоснован по содержанию креатинина в моче и липидов в сыворотке крови, гидроксикарбамид — по комплексу биохимических и морфофункциональных показателей и составил 0,01 мг/м³, что позволило отнести изученные субстанции к I классу опасности (чрезвычайно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76. Экспериментальные результаты позволили рекомендовать при производстве циклофосфамида и гидроксикарбамид исключить контакт с органами дыхания и кожей рабочих при обязательном контроле воздуха рабочей зоны на уровне чувствительности не менее 0,001 мг/м³.

Для исключения контакта персонала с фармакологическими субстанциями противоопухолевых препаратов основные технологические процессы производства необходимо проводить на автоматизированном оборудовании, объединенном в единую технологическую линию с помощью конвейеров, накопительных и поворотных столов. Оборудование, трубопроводы и арматура должны быть герметичными, из высококачественной нержавеющей стали. Для создания контролируемой среды обязательно применение изолирующих устройств типа «изолятор».

В современной клинической практике эффективное медикаментозное лечение онкологических заболеваний предполагает комплексное использование противоопухолевых препаратов разных групп, обладающих разными механизмами действия. Перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний являются комбинированные схемы лечения цитостатиками с иммунотерапией моноклональными антителами, которые избирательно соединяются с чужеродными рецепторами клетки опухоли и приводят к ее гибели, тормозят рост или маркируют для последующей лучевой терапии. Важно отметить, иммунотерапия моноклональными антителами в онкологии обладает эффективностью, сопоставимой с химиотерапией (при некоторых опухолях) и значительно меньшей

токсичностью. Моноклональные антитела представляют собой крупные белковые молекулы, имеющие молекулярную массу (более 30 тыс. дальтон), которые находятся в водном растворе, что исключает возможность попадания белковых молекул АС в виде аэрозоля или смеси паров и аэрозоля в воздух рабочей зоны. Также необходимо учитывать, что производство моноклональных антител, как правило, осуществляется периодически (2–3 месяца в год) в небольшом объеме (не более 200 кг/год) ограниченным контингентом работающих (не более 10 человек). Учитывая вышеизложенное, проведение гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны моноклональных антител нецелесообразно при осуществлении технологических операций в «изоляторах» или герметичных боксах, а также регулярном медико-биологическом контроле (проведении медицинских осмотров) за состоянием здоровья работающих.

Особую группу АС составляют препараты для лечения психических расстройств, которые по данным ВОЗ к 2020 г. в мире войдут в первую пятерку заболеваний, нередко ведущих к потере трудоспособности, что повышает требования к различным методам лечения психических расстройств, среди которых и медикаментозная терапия. Актуальным является освоение выпуска фармацевтическими предприятиями психотропных препаратов. Лития полиуронат («Литоцелл») — литийсодержащий препарат пролонгированного действия, производимый НППУ «Диалек», применяется в психиатрической практике для лечения аффективных расстройств. Результаты проведенных сотрудниками НППУ гигиены исследований позволили заключить, что лития полиуронат по параметрам острого внутрижелудочного воздействия относится к веществам умеренно опасным (III класс опасности) по ГОСТ 12.1.007-76, обладает слабой кумулятивной активностью и слабым раздражающим действием на слизистые оболочки (I класс по выраженности раздражающего действия). Лития полиуронат не оказывая местного раздражающего действия на кожу, способен проникать через неповрежденные кожные покровы и вызывать у животных активизацию процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Сенсибилизирующей активности у лития полиуроната не установлено, что свидетельствует об аллергобезопасности АС. На основании резуль-

татов исследований обоснована ПДК лития полиуроната в воздухе рабочей зоны на уровне 0,02 мг/м³, аэрозоль, 2 класс опасности, поэтому необходима защита кожи и глаз.

Выводы:

1. Условия труда работников фармацевтической промышленности характеризуются сочетанным воздействием химических, биологических, психоэмоциональных и физических неблагоприятных факторов производственной среды: пыль фармацевтических субстанций, токсические газы и пары, шум, микробный фактор (для биотехнологических производств). У работников преобладающими формами производственно-обусловленных нарушений состояния здоровья являются заболевания дыхательной системы с высокой распространенностью вазомоторного, аллергического, субатрофического и атрофического ринитов, ларингитов, фарингитов и их сочетанных форм, а также кожные дерматиты аллергического генеза, заболевания печени и желчных путей.

2. Развитие производств и освоение выпуска новых фармацевтических препаратов требует наряду с получением высокоэффективных АС одновременного обеспечения безопасных и благоприятных условий труда для работающих. Среди профилактических мероприятий при обеспечении безопасности производственной среды приоритетными являются гигиеническое нормирование содержания фармацевтических субстанций и других сырьевых компонентов, промежуточных продуктов синтеза, гигиенический мониторинг состояния условий труда и здоровья работников с разрабаткой и эффективной реализацией научно обоснованной системы превентивных мероприятий.

3. При гигиеническом нормировании необходимо использовать дифференцированный подход, позволяющий на основе анализа сведений о химическом строении, физико-химических характеристиках, условиях производства, фармакотерапевтической активности, результатов изучения токсического действия в эксперименте на лабораторных животных определить предельно допустимое содержание в воздухе рабочей зоны АС либо обосновать запрет выделения с аргументированными рекомендациями для их безопасного производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беларусь. Факты. Фармацевтическая отрасль. http://belarusfacts.by/ru/belarus/economy_business/key_economic/pharmaceutics
- Пшебельская Л.Ю., Лавор Ю.Ю. Перспективы развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь. *Труды БГТУ*. 2016; 7: 245–9.
- Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д. Гигиенические аспекты состояния здоровья работающих в химико-фармацевтическом производстве. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 3: 11–6.
- Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК, ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных пунктов, воде водных объектов: гигиен. норматив. В кн.: *Коммунальная гигиена: сб. норм. док.* Минск; 2004: 3–12.
- Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: инструкция 1.1.11-12-206-2003. В кн.: *Коммунальная гигиена: сб. норм. док.* Минск; 2003. ч. 2: 13–63.
- Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол — высокоэффективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6(1): 103–7. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-1-103-107>
- Голубева М.И., Иванов Н.Г., Ткачева Т.А., Бобринева И.А., Орлова Т.М., Каютина С.В., Карпухина Е.А. О гигиеническом регламентировании противоопухолевых препаратов направленного действия в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе населенных мест. В кн.: *IV-й съезд токсикологов России*, Москва, 6–8 нояб. 2013 г.: сб. тр. М.; 2013: 153–5.
- Сидорин Г.И., Битти М.А., Луковникова А.В., Дьякова Л.И., Сходкина Н.И., Черкащенко О.С. Токсикологическая характеристика противоопухолевого препарата лизомустина. *Мед. труда и пром. экология*. 2010; 4: 19–24.
- Василькевич В.М., Соболев Ю.А., Бондаренко Л.М. Гигиеническое регламентирование противоопухолевых препаратов в воздухе рабочей зоны. В кн.: Рахманин Ю.А. ред. *Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения: материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды*. М.; 2017: 75–6.

REFERENCES

1. Belarus. Facts. Pharmaceutical sector. http://belarusfacts.by/ru/belarus/economy_business/key_economic/pharmaceutics (in Russian).
2. Pshebel'skaya L.Yu., Lator Yu.Yu. Future development of pharmaceutical industry of the Republic of Belarus. *Trudy BGTU*. 2016; 7: 245–9 (in Russian).
3. Gorohova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D. Hygienic aspects of workers' health state in chemical pharmaceutical industry. *Med. v Kuzbasse*. 2017; 3: 11–6 (in Russian).
4. Hygienic criteria to substantiate the need to develop OELs of harmful substances in the air of the working area, atmospheric air of settlements, water of water bodies: hygienic standard. In: *Kommunal'naya gigiena: sbornik normativnykh dokumentov*. Minsk; 2004: 3–12 (in Russian).
5. Hygienic rationing of medicines in the air of the working area, atmospheric air of populated areas and water of water bodies: instruction 1.1.11-12-206-2003. In: *Kommunal'naya gigiena: sbornik normativnykh dokumentov*. Minsk; 2003. ch. 2: 13–63 (in Russian).
6. Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu. The bisoprolol — a high selective beta-blocker according to evidence based medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(1): 103–7. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-1-103-107> (in Russian).
7. Golubeva M.I., Ivanov N.G., Tkacheva T.A., Bobrineva I.A., Orlova T.M., Kayutina S.V., Karpukhina E.A. On the hygienic regulation of targeted anticancer drugs in the air of the working area and the atmospheric air of populated areas. In: *IV-th Congress of Russian Toxicologists, Moscow, Nov. 6–8, 2013: collection of works. IV-y s'yezd toksikologov Rossii, Moskva, 6–8 noyab. 2013 g.: sbornik trudov*. Moscow; 2013: 153–5 (in Russian).
8. Sidorin G.I., Bitty M.A., Lukovnikova L.V., Dyakova L.I., Skhodkina N.I., Tcherkashenko O.S. Toxicologic characteristics of anti-tumor medication lisomustine. *Med. truda i prom. ecol*. 2010; 4: 19–24 (in Russian).
9. Vasil'kevich V.M., Sobol' Yu.A., Bondarenko L.M. Hygienic regulation of anticancer drugs in the air of the working area. In: Rakhmanin Yu.A. ed. *Modern environmental problems: identification and prevention of the adverse impact of anthropogenically determined factors and climatic changes on the environment and public health: materials of the International Forum of the Scientific Council of the Russian Federation on human ecology and environmental hygiene*. Moscow; 2017: 75–6 (in Russian).