



United Nations Environment Programme

The Global Environment Facility

**Национальный координационный
центр биобезопасности**

Совместный проект Правительства Республики Беларусь и
Программы ООН по окружающей среде (UNEP)

«Разработка национальной системы биобезопасности для Республики Беларусь»

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ И ПЕРСПЕКТИВ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ЭТОГО НАПРАВЛЕНИЯ

Научный руководитель ГНТП
"Промышленная биотехнология",
академик Лобанок А.Г.

Главный специалист РУП "МБИ"
концерн "Белбиофарм" Шоломицкая Н.Ф.

Минск 2003 г.

СОДЕРЖАНИЕ:

1. Введение.....	3
2. Краткая историческая справка о микробиологической промышленности Республики Беларусь.	3
3. Структура и основные направления деятельности концерна "Белбиофарм". ..	4
4. Микробиологическая отрасль: современное состояние, существующий научно-технический потенциал и перспективы развития.	6
5. Фармацевтическая отрасль: использование биотехнологий в фармацевтике, существующий научно-технический потенциал и перспективы развития.	9
6. Вопросы биобезопасности использования биотехнологий.	12
I. Вопросы, связанные с отбором штаммов-продуцентов.....	13
II. Вопросы биобезопасности и кадровый потенциал.	15
III. Вопросы биобезопасности, предусматриваемые на стадии разработки технологии, согласования научно-технической документации и проектирования производства.	16
IV. Вопросы биобезопасности продуктов, создаваемых в результате разработки новых биотехнологических процессов.	20
V. Вопросы безопасности работников, работающих на биотехнологических предприятиях, и населения, проживающего вблизи предприятий.	23
VI. Вопросы безопасности биотехнологий для окружающей среды.....	24
7. Заключение.	27
ЛИТЕРАТУРА.....	28

1. Введение.

Постановлением Совета Министров Республики Беларусь №139 от 27.02.97г. биотехнология отнесена к приоритетным направлениям создания и развития новых и высоких технологий на период до 2010 г. и призвана сыграть существенную роль в достижении стратегической цели - построение социально-ориентированной экономики. В этой связи важнейшей экономической, социальной и политической задачей является обеспечение населения ценными лекарственными и пищевыми биопродуктами; животноводства – ветеринарными препаратами и сбалансированными кормовыми добавками; растениеводства – средствами для питания, стимуляции роста и защиты растений; пищевой и легкой промышленности - ферментными препаратами. Степень зависимости государства от их импорта – один из критериев экономического и политического суверенитета.

Беларусь располагает ограниченными сырьевыми и энергетическими ресурсами. Поэтому относительно низкая энергоемкость и материалоемкость биотехнологических производств, а также возможность использования местного, в том числе непищевого сырья, обуславливают приоритетность освоения таких технологий в Беларуси. Экологичность предлагаемых проектов на фоне загрязнения окружающей среды химическими и радиоактивными веществами является существенным аргументом в пользу их внедрения.

2. Краткая историческая справка о микробиологической промышленности Республики Беларусь.

В 1985 г. микробиологическая промышленность Республики Беларусь была представлена 7 предприятиями, производившими следующие продукты:

- белково-витаминные концентраты (БВК) (Новополоцкий и Мозырский заводы БВК), использовавшие в качестве основного сырья жидкие парафины нефти;
- дрожжи кормовые гидролизные (Бобруйский и Речицкий ОПГЗ), использовавшие в качестве основного сырья отходы деревообрабатывающей промышленности;
- фурфурол, дубильный экстракт (Речицкий ОПГЗ);
- этиловый спирт, углекислота (Бобруйский ГЗ);
- биомицин, ризоторфин, бализ, силосная закваска (Несвижский БХЗ);
- витамин В2 (Пинский БХЗ);
- лизин (Обольский БХЗ).

Новополоцкий и Мозырский заводы БВК сравнительно недавно введены в эксплуатацию (80-е годы). Эти предприятия были ориентированы на производство монопродукта (кормовые дрожжи на н-парафинах) и оснащены в большей части специализированным оборудованием, которое может применяться только в данной технологии.

Поэтому прекращение в 1996-1997 годах выпуска БВК по причине потери источников сырья и высокой энергоемкости процесса привело к необходимости частичного или полного демонтажа специализированного оборудования и перепрофилирования заводов на другие более конкурентоспособные технологии.

Мозырский завод кормовых дрожжей (Мозырский комбинат "Этанол") перепрофилирован на микробиологическое производство спирта и ряда продуктов на его основе.

Новополоцкий завод БВК(РУП" Новополоцкий завод БВК ") перепрофилирован на выпуск кормовой добавки Провит на основе зерноотходов.

Бобруйский гидролизный завод (БРУП" Гидролизный завод") построен в 1935г. Основная продукция - дрожжи кормовые, этиловый спирт и углекислота. Технология основана на получении гидролизатов растительного сырья с последующей их переработкой в спирт этиловый и дрожжи кормовые.

В 1987-1992гг. завод производил спиртовой экстракт женьшеня для парфюмерно-косметической промышленности. Технология была основана на стерильном выращивании чистой линии растительных клеток корня женьшеня. В связи с высокой энергоемкостью процесса выпуск препарата был прекращен.

Речицкий гидролизный завод (РУП "Речицкий ОПГЗ") построен в 1931г., в 1971г. реконструирован с организацией производства кормовых дрожжей и фурфурола. В настоящее время РУП "Речицкий ОПГЗ" выпускает дрожжи кормовые, фурфурол, дубильный экстракт.

Обольский биохимический завод в 1995 прекратил выпуск кормового концентрата лизина из-за неконкурентоспособности продукта. В настоящее время относится к Минсельхозпроду.

Несвижский биохимический завод после реконструкции в 1969г. выпускал кормовой антибиотик биомицин, бактериальное удобрение ризоторфин, силосную закваску и биопрепарат "Бализ".

В настоящее время микробиологическое производство на Несвижском заводе препаратов отсутствует. Основное оборудование демонтировано. Завод перепрофилирован на производство инфузионных растворов широкого спектра действия медицинского назначения.

Пинский завод кормовых витаминов (РУП "Энзим") сдан в эксплуатацию в 1963г. и первоначально производил биомицин кормовой витаминизированный. С 1970г. завод выпускал кормовой витамин В2 (рибофлавин). В настоящее время это производство законсервировано по причине импортозависимости отдельных видов сырья и, как следствие, неконкурентоспособности по цене.

В 1994 г. на заводе освоен выпуск ферментных препаратов: глюкаваморин Гх и амилоглюкаваморин Гх, производство которых, по сравнению с производством витамина В2, является более дешевым и менее энергоемким.

Дрогичинский биохимический завод (РУП "Экзон") проектировался для производства кормовых и ветеринарных антибиотиков. В связи с перестройкой и последующими изменениями в экономике был перепрофилирован до ввода в эксплуатацию. В 1994-1995гг. на заводе освоено производство гематогена детского и сиропа шиповника.

В 2003г. планируется освоить производство кристаллической глюкозы, где на стадии осахаривания крахмала предусматривается использование амилолитических ферментных препаратов, полученных на Пинском РУП "Энзим".

В 1996 году создан Белорусский государственный концерн по производству и реализации фармацевтической и микробиологической продукции (концерн "Белбиофарм"), в который вошли все предприятия фармацевтической и микробиологической отрасли Республики Беларусь.

3. Структура и основные направления деятельности концерна "Белбиофарм".

Белорусский государственный концерн по производству и реализации фармацевтической и микробиологической продукции – это объединение, подчиненное непосредственно Правительству Республики Беларусь, и включает в себя 21 организацию, в том числе предприятия, научные и торговые организации, различных форм собственности.

Основные направления деятельности концерна "Белбиофарм":

- участие в формировании экономической и научно-технической политики в области фармацевтической и микробиологической промышленности;
- разработка программ развития фармацевтической и микробиологической промышленности и обеспечение их реализации;
- обеспечение наращивания объемов производства и реализации, расширения номенклатуры фармацевтической и микробиологической продукции. Повышение ее качества и конкурентоспособности.

Белорусский государственный концерн по производству и реализации фармацевтической и микробиологической продукции предусматривает развитие биоэкологии для защиты окружающей среды, внедрение новых биотехнологий и совершенствование существующих с целью интенсификации и повышения эффективности промышленного производства, получения экологически чистой продукции в сельском хозяйстве, удовлетворения потребности населения Республики в лечебных и лечебно-профилактических препаратах /1-4/.

Перечень организаций, которые входят в состав концерна "Белбиофарм"

№ п/п	Наименование	
	полное	сокращенное
1	“Научно-исследовательское и проектно-конструкторское республиканское унитарное предприятие “МБИ”	РУП “МБИ”
2	Научно-производственное республиканское унитарное предприятие “ЛОТИОС”	УП “ЛОТИОС”
3	Открытое акционерное общество “Белмедпрепараты”	ОАО “Белмедпрепараты”
4	Республиканское унитарное предприятие “Борисовский завод медицинских препаратов”	РУП “Борисовский завод медицинских препаратов”
5	Республиканское унитарное предприятие “Несвижский завод медицинских препаратов”	РУП “Несвижский завод медицинских препаратов”
6	Научно-производственное республиканское унитарное предприятие “Диалек”	УП “Диалек”
7	Республиканское унитарное предприятие “Экзон”	РУП “Экзон”
8	Бобруйское республиканское унитарное предприятие “Гидролизный завод”	БРУП “Гидролизный завод”
9	Республиканское унитарное предприятие “Комбинат по производству медицинской и спиртосодержащей продукции “Этанол”	Мозырский комбинат “Этанол”
10	Республиканское унитарное предприятие “Речицкий опытно-промышленный гидролизный завод”	РУП “Речицкий ОПГЗ”
11	Республиканское унитарное предприятие “Энзим”	РУП “Энзим”
12	Республиканское унитарное предприятие “Новополоцкий завод белково-витаминных концентратов”	РУП “Новополоцкий завод БВК”
13	Республиканское унитарное предприятие “Гомельский завод химического мела”	РУП “Гомельский завод химического мела”
14	“Республиканское унитарное производственное предприятие “Завод Изотрон”	“Завод Изотрон”
15	Республиканское унитарное предприятие “Гродненский завод медицинских препаратов”	РУП “Гродненский завод медицинских препаратов”
16	Производственно-торговое республиканское унитарное предприятие “Синтез”	УП “Синтез”
17	Государственное учреждение “Дирекция строящегося Гродненского завода медпрепаратов”	ГУ “Дирекция СГЗМП”
18	Научно-производственное закрытое акционерное общество “Малкут”	НП ЗАО “Малкут”
19	Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью “ФАРМЛЭНД”	СП ООО “ФАРМЛЭНД”
20	Республиканское унитарное производственное предприятие “Экзон-Глюкоза”	РУПП “Экзон-Глюкоза”
21	Республиканское унитарное предприятие “Минскинтеркапс”	УП “Минскинтеркапс”

Концерн является госзаказчиком государственных научно-технических программ "Промышленная биотехнология", "Лекарственные средства", "Аминокислоты", Государственной программы перехода фармацевтической промышленности Республики Беларусь на принципы надлежащей производственной практики (GMP) и раздела Госпрограммы развития сырьевой базы и переработки лекарственных и пряно-ароматических растений на 2000-2004гг. /5-8/.

4. Микробиологическая отрасль: современное состояние, существующий научно-технический потенциал и перспективы развития.

К микробиологической отрасли относятся следующие предприятия: БРУП "Гидролизный завод", РУП "Речицкий ОПГЗ", РУП "Энзим", РУП "Новополоцкий завод БВК", Мозырский комбинат "Этанол".

Основной технологией на БРУП "Гидролизный завод" (г. Бобруйск) является, как и в предыдущие годы, производство дрожжей кормовых, этилового спирта и углекислоты с использованием в качестве сырья древесных отходов. Технология основана на получении гидролизатов растительного сырья с последующей их переработкой в спирт этиловый и дрожжи кормовые. В 1-ом полугодии 2003 года выпуск продукции по этой технологии был временно прекращен.

В 2002 году предприятие освоило производство этилового спирта на основе зернового сырья.

В рамках задания ГНТП "Промышленная биотехнология" разработана технология переработки крупнотоннажного отхода производства спирта - зерновой послеспиртовой барды и получения на ее основе кормовых дрожжей - белково-витаминной кормовой добавки (БВД).

В результате впервые в Республике Беларусь на БРУП "Гидролизный завод" создана и реализована в промышленных условиях технология микробиологической переработки крупнотоннажного отхода спиртового производства – послеспиртовой барды - в рамках комплексной переработки зерна с получением кормовых белково-витаминных добавок. Это позволит расширить кормовую базу для животноводства и птицеводства, уменьшить дефицит кормового белка в республике, сэкономить средства, направляемые на закупку белковых шротов.

Выпуск промышленных серий БВД на БРУП "Гидролизный завод" начат в 2003 году /1, 9/.

Предприятие имеет установку по производству бактериальных препаратов. В настоящее время выпускается ветеринарный биопрепарат Сублицин.

На предприятии освоено опытно-промышленное производство ряда биопрепаратов для растениеводства в жидкой форме, разработанных в рамках ГНТП "Промышленная биотехнология", в том числе Бактогена, Миколина, Ризобактерина-С и Фитостимофоса.

Экологически безопасный биопрепарат Бактоген (на основе бактерий штамма *Bacillus subtilis* КМБУ 30043) обладает широким спектром действия - применяется для защиты растений от заболеваний: эффективен против бактериозов, корневых гнилей, аскохитоза, мучнистой росы, серой и белой гнили, кладоспороза; оказывает ярко выраженное стимулирующее действие, усиливая рост проростков в 1,2-2,4 раза, а корневой системы - в 1,1-4,0 раза.

В 2003 году создано опытно-промышленное производство препарата Бактоген в жидкой форме /10-17/.

Экологически безопасный высокоактивный бактериальный препарат Миколин (на основе клеток и эндоспор *Bacillus mycoides* 683) предназначен для биологической защиты овощных культур от болезней.

По эффективности препарат Миколин не уступает препаратам российского производства Фитолавин-100, ТМТД ВСК (400 г/л) и препарату Ролл-Фло-42С (Великобритания) и имеет преимущества перед указанными препаратами по антибиотической активности против широкого спектра фитопатогенов ризосферного комплекса растений, семенного и посадочного материала. По стоимости на 10-50 % дешевле зарубежных аналогов.

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года. /18 - 21/.

Бактериальный препарат Ризобактерин-С на основе местного штамма ассоциативного diaзотрофа *Kl. planticola* 5, адаптированного к почвенным условиям Беларуси, является альтернативой минеральным азотным удобрениям, предназначен для повышения урожайности зерновых культур за счет фиксации азота атмосферы, продуцирования фактора роста индолуксусной кислоты и подавления жизнеспособности корневых фитопатогенов. По спектру

действия - эффективен практически на всех зерновых культурах с увеличением урожая озимых и яровых культур в среднем на 15-20% и снижением доз минерального азота на 30-40 кг/га.

По ряду показателей имеет преимущества по сравнению с зарубежными (Россия) аналогами Флавобактерин, АЗОТОВИТ, ЭКСТРАСОЛ (марка 55).

В 2003 году создано опытно-промышленное производство препарата Ризобактерин-С. Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года. /1,22,23/.

Бактериальный препарат Фитостимофос на основе местного фосфатмобилизующего штамма *Agrobacterium radiobacter* 2258 СМФ (адаптированного к почвенным условиям Беларуси, что способствует хорошей его приживаемости в ризосфере растений) эффективен на всех зерновых культурах с увеличением урожая на 15-20% и снижением доз минерального фосфора на 30-40 кг/га.

По эффективности применения и спектру действия (охватывает зерновые и зернобобовые культуры, овощи и корнеплоды) превышает зарубежные аналоги БАКТОФОСФИН, ЭКСТРАСОЛ (марка 09), Россия.

В 2003 году создано опытно-промышленное производство препарата Фитостимофос. Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года. /1,22/.

Речицкий опытно-промышленный гидролизный завод выпускает дрожжи кормовые на основе гидролизатов растительных отходов, фурфурол и дубильный экстракт. В настоящее время разрабатывается бизнес-план по увеличению мощности предприятия до 15 тыс. т/год кормовых дрожжей.

Пинский РУП "Энзим" выпускает ферментные препараты амилоглюкаваморин Гх и глюкаваморин Гх, получаемые микробиологическим путем.

В рамках заданий ГНТП "Промышленная биотехнология" проводятся работы по разработке технологий концентрирования выпускаемых ферментных препаратов, разработке технологий получения новых ферментных препаратов и других биопродуктов на РУП "Энзим".

Разработана технология получения концентрированной формы ферментного препарата амилоглюкаваморин Г20х с уровнем глюкоамилазной активности 1600-2000 ед/мл и уровнем амилолитической активности 400-500 ед/мл для применения в спиртовой и пищевой промышленности, а также для использования в производстве глюкозы на Дрогичинском РУП "Экзон". Стоимость препарата на 23-33% ниже стоимости зарубежных (Дания) аналогов.

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года /24, 25/.

Разработана технология получения концентрированной формы ферментного препарата Амилоризин Г20х с уровнем альфа-амилазной активности не менее 2500 ед./г и уровнем осаживающей активности 12500 ед./г для применения в пищевой промышленности.

По стоимости препарат будет на 9-20% дешевле зарубежных аналогов (фунгамил-супер АХ фирмы "Novozymes", Дания).

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года /26/.

В 2004 году будет освоено промышленное производство отечественного конкурентоспособного ферментного препарата для пищевой промышленности пектиназа Г20х, обладающего пектолитической активностью не менее 50 ед/мл. По стоимости препарат будет на 10-15% дешевле зарубежных аналогов - Pectinex 5XL, Pectinex Ultra SP-L (Novo Nordisk).

Грибной ферментный препарат Пектиназа Г20х обладает мацерирующим действием, катализирует расщепление полимеров растительной ткани. Использование препарата при переработке ягод фруктов и овощей обеспечивает увеличение выхода сока, экстрактивных и ароматических веществ, что улучшает органолептические свойства и пищевую ценность продуктов.

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2005 года /1,27-29/.

На предприятии ведутся работы по освоению в производстве препарата Лигнорин для растениеводства, разработанного в рамках ГНТП "Промышленная биотехнология".

Экологически безопасный биопрепарат Лигнорин на основе штаммов триходермы имеет высокую антибиотическую активность фитозащитного действия (против комплекса возбудителей болезней) и ростстимулирующее действие в технологии возделывания сельскохозяйственных культур.

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года /30 - 33/.

На предприятии ведутся работы по освоению технологии получения жидкой и пастообразной формы глубинного посевного мицелия *Pleurotus sp.* для получения экологически чистой грибной продукции на основе использования высокопродуктивных штаммов грибов рода вешенка.

Стоимость 1 кг глубинного посевного мицелия в 2-3 раза ниже стоимости зарубежных аналогов - зернового посевного мицелия производства России, Германии, США. Производство глубинного мицелия, в отличие от производства зернового посевного мицелия, более технологично, при этом значительно сокращаются сроки выращивания инокулята (с 21-30 до 3-4-х суток).

В 2002 году наработаны установочные партии жидкой формы глубинного посевного мицелия. В 2004 году будет освоено производство в пастообразной форме./1,2/.

РУП "Новополоцкий завод БВК" выпускает кормовую добавку Провит, получаемую микробиологическим путем, на основе зерноотходов.

В настоящее время концерн финансирует из средств инновационного фонда работы по совершенствованию технологии получения Провита: изучается возможность использования на стадии ферментации наряду с основным штаммом-продуцентом быстрорастущих штаммов дрожжей, в частности рода *Candida*, способных активно утилизировать свободные редуцирующие вещества.

В рамках ГНТП "Промышленная биотехнология" в 2003-2004гг. планируется выполнение задания для РУП "Новополоцкий завод БВК": "Провести селекционные работы по повышению продуктивности промышленного штамма дрожжей *Endomycopsis fibuligera* ВСБ-12 - продуцента протеина". Будут получены высокопродуктивные клоны дрожжей под действием различных мутагенных факторов, исследованы токсигенность и патогенность мутантного штамма и оценена его продуктивность в лабораторных и опытно-промышленных условиях.

На предприятии планируется освоить производство ряда биопрепаратов для растениеводства в жидкой и пастообразной формах, разработанных в рамках ГНТП "Промышленная биотехнология", в том числе Фрутина, Бацитурина, Бактогена (пастообразная форма), Пециломицина-Б и Фитопротектина.

Экологически безопасный биопестицид Фрутин на основе культуры *Bacillus subtilis* 14S обладает высокой антагонистической активностью к возбудителям болезней плодовых культур, улучшает качество плодов и увеличивает урожайность на 10-12%, не токсичен для человека и теплокровных животных.

Создано опытно-промышленное производство препарата Фрутин в жидкой форме. В настоящее время проводятся работы по созданию опытно-промышленного производства препарата "Фрутин" в пастообразной форме.

Выпуск промышленных серий препарата начнется: с 2004 года - в жидкой форме и с 2005 года - пастообразной формы препарата /34 - 46/.

Экологически безопасный биоинсектицид Бацитурина на основе *Bacillus thuringiensis* 24 предназначен для борьбы с паутинным клещом, репной белянкой, капустной молью, колорадским жуком (эффективность действия препарата – 87-100%); нормы расхода в 3 раза меньше и цены на 20% ниже, чем у лучших зарубежных аналогов.

Создано опытно-промышленное производство препарата Бацитурина. Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2004 года. /47 - 52/.

Экологически безопасный биоинсектицид Пециломицин-Б на основе штамма гриба *Paecilomyces fumosogriseus* эффективен в борьбе с вредителями культур защищенного грунта (в первую очередь, с тепличной белокрылкой), безвреден для теплокровных и полезных на-

секомых. По эффективности препарат не уступает зарубежным аналогам, а по стоимости на 17-20 % дешевле.

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2005 года. /53,54/.

В настоящее время проводятся работы по созданию опытно-промышленного производства препарата Бактоген в пастообразной форме на РУП “Новополоцкий завод БВК”. Выпуск промышленных серий начнется с 2005 года /10 - 17/.

Экологически безопасный биопестицид Фитопротектин на основе бактерий *Bacillus subtilis* 12А предназначен для борьбы с наиболее вредоносными болезнями овощных культур открытого и защищенного грунта (ризоктониоз, корнеед, черная ножка, серая и белая гнили, бактериальный рак и др.), не токсичен для человека и теплокровных животных, улучшает качество сельскохозяйственной продукции, увеличивает урожайность на 20-25%.

В 2005 году будет разработана опытно-промышленная технология получения биопестицида Фитопротектин. Выпуск промышленных серий препарата в жидкой и пастообразной формах начнется с 2006 года.

Биоинсектицид Мускардин-Л на основе штамма-продуцента энтомопатогенного гриба *Metarrhizium anisopliae* предназначен для защиты леса от насекомых-вредителей. Биологическая эффективность действия препарата - 70-80%.

Выпуск промышленных серий препарата начнется с 2005 года.

5. Фармацевтическая отрасль: использование биотехнологий в фармацевтике, существующий научно-технический потенциал и перспективы развития.

Номенклатура выпускаемых концерном лекарственных средств включает свыше 420 наименований препаратов (более 800 готовых лекарственных форм) практически всех фармакотерапевтических групп, в том числе лекарственные средства радиозащитного, иммуномодулирующего, адаптогенного и общеукрепляющего, противоопухолевого, противоанемического, дезинтоксикационного действия; зубиотики и витаминные препараты; гормональные и ферментные препараты; средства, стимулирующие метаболические процессы; средства, действующие на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы; анальгетики; диуретики; иммуномодуляторы; а также биологически активные добавки к пище, минимизирующие неблагоприятное воздействие окружающей среды на организм.

Ряд лекарственных препаратов и биологически активных добавок получают микробиологическим путем на фармацевтических предприятиях: ОАО “Белмедпрепараты”, УП “Диалек”, РУП “Гродненский завод медпрепаратов”.

Акционерное общество “Белмедпрепараты” является самым крупным производителем лекарственных средств на территории Республики Беларусь. С середины 90-х годов началась активная реструктуризация производства ОАО “Белмедпрепараты”. За несколько лет освоено производство около 200 новых лекарственных препаратов различных групп, внедрены новые высокоэффективные технологии, которые позволяют выпускать препараты на уровне мировых стандартов.

ОАО “Белмедпрепараты” традиционно выпускает биотехнологическую продукцию.

В рамках государственной научно-технической программы “Лекарственные препараты” на ОАО “Белмедпрепараты” разработаны и осваиваются в производстве ряд новых оригинальных кровезаменителей на основе модифицированного декстрана, получаемого микробиологическим методом, и обладающих дезинтоксикационным, противовоспалительным, иммуностимулирующим и гемостимулирующим противоанемическим действием.

Освоен в производстве препарат Биен, представляющий собой комплекс этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот, получаемых из липидов мицелиальных грибов. Арахидоновая кислота, основной компонент биена, обладает широким спектром фармаколо-

гического действия, является биопредшественником простагландинов, участвует в процессах восстановления клеточных мембран. На его основе выпускается ряд дерматологических и противоожоговых препаратов для наружного применения и противовоспалительный препарат для внутреннего применения.

В рамках программы разработана технология получения субстанций и готовых лекарственных форм противоопухолевых, противолейкозных, иммуномодулирующих и противовирусных препаратов, в том числе и против ВИЧ-инфекции, на основе полупродуктов рибонуклеозидных фармацевтических субстанций из кормовых дрожжей.

В рамках программы разработана и внедрена технология получения эубиотика Бактолакта и в настоящее время ведется разработка биопрепарата для коррекции микробиоценоза ЖКТ на основе бактерий *Bacillus subtilis*./2/.

На ОАО "Белмедпрепараты" имеется большой опыт по разработке и внедрению в производство ферментных препаратов, получаемых микробиологическим путем.

В начале 1998 г. ОАО "Белмедпрепараты" приступило к производству новых высокоэффективных жидких ферментных кормовых добавок Фекорд. При этом использовался высокопродуктивный грибной штамм *Trichoderma reesei* - активный продуцент целлюлазы, ксиланазы и глюканызы и высокопродуктивный бактериальный штамм *Bacillus subtilis*. Отечественные ферментные кормовые добавки позволяют эффективно использовать в птицеводстве и животноводстве такие традиционные для республики виды зерна, как ячмень, пшеница, овес и рожь. В настоящее время выпуск Фекордов приостановлен./2,55/.

В рамках задания ГНТП "Промышленная биотехнология" разработаны ферментные препараты с амилалитической и целлюлазной активностями, предназначенные для отделки текстильных материалов и трикотажных тканей на предприятиях легкой промышленности Республики Беларусь.

Разработана технология получения ферментных препаратов в виде жидких концентратов и сухих форм; изучена их эффективность при отделке тканей и трикотажа; дана токсиколого-гигиеническая оценка ферментным препаратам и образцам тканей, изготовленных по технологии с применением ферментных препаратов.

На опытном производстве НФЦ ОАО "Белмедпрепараты" получены ферментные препараты:

- Целловиридин Г2х в результате культивирования грибной культуры продуцента *Trichoderma reesei* ВСМ 18.2/КК;

- Амилоубтилин Г2х в результате культивирования бактериальной культуры продуцента *Bacillus subtilis* 94Л.

Выпуск промышленных серий препаратов начнется с 2004 года./2/.

Специалисты ОАО "Белмедпрепараты" приступили к разработке технологии микробиологического синтеза ферментной субстанции протеолитического ферментного препарата террилитин.

Препарат Террилитин (*Terrilytinum*) является продуктом жизнедеятельности плесневого гриба *Aspergillus terricola*, характеризуется высокой удельной протеолитической активностью, стабильностью. Террилитин гидролизует пептиды и расщепляет казеин, гемоглобин, эластин, и сывороточный альбумин. По отношению к здоровым тканям ферменты неактивны и безопасны в связи с наличием в них специфических эндогенных ингибиторов.

По стоимостным показателям террилитин производства ОАО "Белмедпрепараты" при сопоставимых качественных показателях будет в 2-2,5 раза дешевле, чем аналог российского производства.

Выпуск промышленных серий препарата планируется с 2005 года.

УП "Диалек" выпускает лекарственные средства и диагностические препараты, занимается разработкой новых препаратов в научно-исследовательском центре, является головной организацией-исполнителем по госпрограмме развития сырьевой базы и переработки лекарственных и пряно-ароматических растений на 2000-2004гг. В настоящее время ведется реконструкция предприятия на новой промышленной площадке.

УП "Диалек" выпускает бактериальные препараты нормофлоры кишечника Диалакт, Бифидумбактерин и Биофлор.

В рамках государственной научно-технической программы "Лекарственные препараты" на предприятии УП "Диалек" разработаны новые биотехнологические препараты: противоопухолевый препарат Циннаборин на основе полисахаридов грибов и тромболитический препарат нового поколения Триаза./1/.

В настоящее время создается опытное производство препарата Триаза и продолжают клинические испытания инъекционной лекарственной формы.

В последнее время во всем мире много внимания уделяется разработке и производству биологически активных добавок к пище (БАД) для коррекции повседневного питания, насыщения организма необходимыми макро- и микронутриентами для профилактики, комплексного лечения и реабилитации при многих заболеваниях./1,62/.

В рамках ГНТП "Промышленная биотехнология" предусмотрены работы по организации в промышленных условиях получения пищевых добавок и лечебно-профилактических препаратов на основе высших базидиальных грибов на УП "Диалек". Разрабатываемые технологии принципиально отличаются от существующих в мире технологий, позволяют получать стандартизированный состав экологически чистых продуктов.

В 2003 году освоено промышленное производство грибных пищевых добавок на основе мицелия гриба шиитаке методом глубинного культивирования, что позволяет производить пищевые добавки с более высоким содержанием биологически активных веществ (белки, липиды, полисахариды, витамины и др.) в сравнении с выращиванием плодовых тел или поверхностным культивированием.

Полученные добавки обладают сорбционными, антиокислительными, гепатопротекторными и иммуномодулирующими свойствами.

Выпуск промышленных серий препаратов начнется с 2004 года на УП "Диалек" /56 - 62/.

В 2003 году начата разработка технологий получения субстанции биологически активных веществ грибов *Ganoderma lucidum*, *Laetiporus sulphureus* и планируется создание на их основе новых пищевых добавок, содержащих комплекс биологически активных веществ (белки, аминокислоты, жиры, углеводы, в т.ч. полисахарид β -(1 \rightarrow 3)-D-глюкан, витамины, минеральные вещества, антиоксиданты, пищевые волокна, каротиноиды).

Пищевая добавка на основе *Laetiporus sulphureus* содержит каротиноиды и другие биологически активные компоненты, обладает антиоксидантной, иммуномодулирующей, витаминной и гипогликемической активностью.

Пищевая добавка на основе *Ganoderma lucidum* содержит полисахариды и комплекс других биологически активных веществ, обладает антиоксидантной, иммуномодулирующей активностями, гепатопротекторным действием.

Создаваемые пищевые добавки на основе полисахаридсинтезирующего и каротинсинтезирующего грибов могут использоваться в качестве лечебно-профилактических средств для устранения витаминной и минеральной недостаточности, повышения иммунитета, адаптогенных средств для уменьшения отрицательного воздействия неблагоприятной экологической обстановки (ионизирующая радиация, последствия химиотерапии), для предупреждения гепатита, в качестве энтеросорбента, для связывания и выведения из организма радионуклидов и тяжелых металлов, как общеукрепляющие средства.

Промышленный выпуск новых биологически активных пищевых добавок на основе глубинного мицелия полисахаридсинтезирующего и каротинсинтезирующего базидиальных грибов начнется в 2006 году на УП "Диалек".

РУП "Гродненский завод медицинских препаратов" (г. Скидель) - новое современное строящееся предприятие, спроектированное специально для отработки технологий получения высокоочищенных аминокислот, получаемых микробиологическим путем по оригинальной технологии. В декабре 2000 года введена в действие 1-я очередь по выпуску высокоочищенных аминокислот, в настоящее время введена в действие 2-я очередь - таблеточное

производство и заканчивается строительство 3-ей очереди - капсульное производство. На заводе отработана технология получения аминокислот лейцина, изолейцина и валина.

С целью создания научного и технологического обеспечения производства готовых лекарственных форм медицинских препаратов на РУП “Гродненский завод медпрепаратов” разработана и утверждена государственная научно-техническая программа "Высокоочищенные аминокислоты. Разработка и организация производства готовых лекарственных средств и биологически активных добавок на их основе. (Аминокислоты)".

Программа содержит комплекс организационных, технических, экономических, финансовых, научных, инновационных и инвестиционных мероприятий, взаимосвязанных по материально-техническим и финансовым ресурсам, срокам реализации и направленных на дальнейшее развитие отечественной фармацевтической индустрии для более полного обеспечения населения лекарственными препаратами и лечебно-профилактическими средствами на основе аминокислот, их производных и продуктов пептидного синтеза, а также обеспечения чистыми аминокислотами пищевой и других отраслей промышленности Республики Беларусь.

В 2003 г. планируется освоение технологий производства высокоочищенного L-аргинина гидрохлорида, организация производства гепатопротекторного препарата “Тавамин”, проводятся селекционные работы по созданию микробного сверхпродуцента L-триптофана.

В 2003 г. в рамках ГНПП “Аминокислоты” ведутся работы по 20 заданиям, которые включают разработку антиатеросклеротического препарата “Атерамин”, ангиопротекторного и антиагрегантного препарата на основе L-аргинина; противовоспалительного и анальгетического средства “Ацепрол”; противоастенического препарата “Гексаминат”; композиционного аминокислотного препарата “Амигектон”; препарата для коррекции постишемических нарушений “Аргилактам”; иммуностимулирующего средства “Лейаргунал” и “Белимс”; препарата “Беларг” для инфузионной терапии гипераммониемии; гепатопротекторного препарата на основе аспартата орнитина; препарата “Энтерал” для энтерального питания у хирургических больных; препарата для профилактики и лечения остеопороза; инфузионного препарат для лечения и профилактики диффузных заболеваний печени.

В 2004 г. планируется освоить технологии производства высокоочищенных аминокислот L-треонина и L-триптофана, организовать производство антинаркотического препарата “Капсулы триптофана”, будут проводиться селекционные работы по созданию микробного сверхпродуцента L-фенилаланина./63, 64/.

6. Вопросы биобезопасности использования биотехнологий.

Современному обществу трудно представить свое существование без широкого использования продуктов, полученных с помощью микроорганизмов. Во второй половине XX века микробиологическое получение кормового белка, антибиотиков, ферментов, аминокислот и многих других хозяйственно ценных препаратов, являющихся продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, устойчиво освоено в производственной практике.

Сегодня широкий круг микроорганизмов различных таксономических групп может использоваться в микробиологической промышленности в качестве продуцентов биологически активных и других веществ, необходимых для сельского хозяйства, медицины, химической, пищевой промышленности и других отраслей народного хозяйства.

Известные в настоящее время товарные формы биопрепаратов микробиологического происхождения с точки зрения технологии их получения можно условно разделить на три основные группы.

Первая группа - биопрепараты, имеющие в товарном продукте в качестве основного активного компонента жизнеспособные микроорганизмы. К этой группе относятся средства защиты растений, бактериальные удобрения, пробиотики для животноводства, закваски для силосования кормов, биодеграданты, другие активные средства биотрансформации.

Вторая группа - биопрепараты, в состав которых входит инактивированная биомасса клеток и продукты ее переработки. Это кормовые дрожжи, грибной мицелий и др.

Третья группа - биопрепараты на основе очищенных продуктов метаболизма микроорганизмов. К ним относятся витамины, аминокислоты, ферменты, антибиотики, полисахариды, продукты комплексной переработки микробных биомасс и метаболитов.

Под биобезопасностью понимается защищенность человека и природы (окружающей среды) от возможного опасного воздействия на них генетически модифицированных и иных биологических объектов, а также полученных из них продуктов и веществ различного назначения. Биобезопасность человека и среды обеспечивается разработкой и реализацией соответствующей системы государственных мер научного, технологического, законодательного и правового порядков. Особенно остро проблема биобезопасности возникла перед учеными и государствами в настоящее время на этапе, когда биотехнология и биоинженерия стали выходить на уровень важнейших научных и технических приоритетов 21-го века.

Рассматривая вопросы биобезопасности биотехнологических производств, по нашему мнению, необходимо рассмотреть следующие аспекты:

I. Вопросы биобезопасности, связанные с отбором штаммов-продуцентов.

II. Вопросы биобезопасности и кадровый потенциал.

III. Вопросы биобезопасности, предусматриваемые на стадии разработки технологии, согласования научно-технической документации и проектирования производства.

IV. Вопросы биобезопасности продуктов, создаваемых в результате разработки новых биотехнологических процессов.

V. Вопросы безопасности работников, работающих на биотехнологических предприятиях, и населения, проживающего вблизи предприятий.

VI. Вопросы безопасности биотехнологий для окружающей среды.

I. Вопросы, связанные с отбором штаммов-продуцентов.

На предприятиях концерна "Белбиофарм" биотехнологические производства основаны на культивировании микроорганизмов с целью получения в качестве продукта: и живых культур микроорганизмов, и их метаболитов, и инактивированной биомассы.

Микробиологические препараты для защиты растений и биоудобрения представляют собой, в основном, живые культуры (вегетативные клетки и споры) в комплексе с метаболитами (экзотоксинами, антибиотиками и т.д.).

Микробиологические продукты для животноводства представляют собой инактивированную белковую биомассу для обогащения кормовых рационов животных и живые культуры микроорганизмов или их метаболиты, используемые в качестве ветеринарных препаратов и кормовых добавок.

Биотехнологические лекарственные препараты и пищевые добавки для человека представляют собой инактивированную биомассу (например, препараты на основе грибов), живые культуры микроорганизмов (например, препараты для коррекции микробиоценоза желудочно-кишечного тракта) и препараты на основе метаболитов (например, декстранов, аминокислот, антибиотиков, ненасыщенных жирных кислот и т.д.).

На предприятиях концерна "Белбиофарм" (ОАО "Белмедпрепараты", РУП "Борисовский завод медицинских препаратов", РУП "Энзим", БРУП "Гидролизный завод", РУП "Новополоцкий завод БВК", РУП "Речицкий ОПГЗ", Мозырский комбинат "Этанол", РУП "Несвижский завод медицинских препаратов", НТЦ РУП "МБИ" имеются коллекции микроорганизмов, в которых хранятся от 4 до 34 штаммов. УП "Диалек" имеет коллекцию культур клеток. Коллекция штаммов-продуцентов аминокислот для РУП "Гродненский завод медицинских препаратов" хранится в Институте физико-органической химии НАНБеларуси.

Культуры микроорганизмов на предприятиях используются в качестве штаммов-продуцентов или в качестве тест-объектов (для определения антимикробного действия анти-

биотиков и лекарственных средств, определения ростовых свойств питательных сред, а также в качестве биотеста стерилизации).

Штаммы-продуценты для организации производства на предприятиях концерна "Белбиофарм" приобретаются в установленном порядке в ведущих коллекциях или выделяются в результате селекционной работы в рамках выполнения заданий государственных научно-технических программ "Промышленная биотехнология", "Аминокислоты" и "Лекарственные средства".

Сохранение культур в жизнеспособном состоянии с присущими им диагностическими и промышленно-ценными свойствами является первоочередной задачей при организации производства биоудобрений, биопестицидов, лечебно-профилактических препаратов и биологически активных добавок на основе использования таких биотехнологических объектов как бактерии, мицелиальные, базидиальные и дрожжевые грибы.

В 2003 году на заседании Технико-экономического совета обсуждался вопрос о создании отраслевой коллекции микроорганизмов.

В рамках задания ГНТП "Промышленная биотехнология" в 2003 году начата разработка оптимальных режимов хранения микроорганизмов, сохраняющих длительное время жизнеспособность и промышленно-ценные свойства. Опыт коллекционной работы по поддержанию микроорганизмов в ведущих коллекциях мира (CBS, ATCC, NRRL) показывает, что самая высокая стабильность жизнеспособности, диагностических и промышленно-полезных свойств у культур различных систематических групп наблюдается при хранении их в лиофилизированном состоянии. В 2003-2004 гг. в Национальной коллекции непатогенных микроорганизмов в Институте микробиологии НАНБеларуси будет проведена лиофилизация промышленно-ценных культур микроорганизмов, созданных при выполнении заданий ГНТП "Промышленная биотехнология".

Для обеспечения биобезопасности при разработке новых биотехнологий в обязательном порядке проводятся токсикологические исследования штамма-продуцента и токсиколого-гигиенические исследования разработанного препарата организациями, аккредитованными на проведение этих работ в Республике Беларусь.

В процессе токсикологических исследований штамма-продуцента определяется патогенность (вирулентность, токсичность, токсигенность, диссеминация) бактерий, грибов. Изучение проводится на двух видах лабораторных животных при однократном внутрибрюшном, внутрижелудочном введении, поступление через верхние дыхательные пути и на слизистые оболочки глаз. Изучается также действие микроорганизмов на иммунную систему (сенсibilизирующее, аллергенное, иммунотоксическое, иммуномодулирующее) при поступлении через верхние дыхательные пути в течение одного месяца.

При токсикологической оценке препаративной формы микробиологического препарата определяют: острую пероральную и ингаляционную токсичность, раздражающее и резорбтивное действие на кожу и слизистую оболочку, сенсibilизирующее действие, кумулятивные свойства, дисбактериотическое действие, состав контаминантной микрофлоры и данные по патогенности для теплокровных, отдаленные последствия - мутагенность, тератогенность./65-67/.

Выдаются оформленные в установленном порядке Заключение о непатогенности штамма-продуцента и Отчеты о проведении токсикологических и токсиколого-гигиенических исследований на лабораторных животных.

В настоящее время на предприятиях концерна не используются генно-инженерные штаммы-продуценты. Однако работа в этом направлении проводится. В государственной научно-технической программе "Аминокислоты" с 2003 года будет выполняться задание по созданию микробных сверхпродуцентов L-триптофана, L-фенилаланина и L-гистидина методами генно-инженерных технологий. Работы будут выполняться Белгосуниверситетом.

II. Вопросы биобезопасности и кадровый потенциал.

Современный уровень развития биотехнологических процессов и необходимость соблюдения их биобезопасности предъявляют высокие требования к научным кадрам, инженерно-техническим работникам, экспертам, сотрудникам заводских лабораторий и экологических служб.

На предприятиях отрасли сложился высокий кадровый потенциал биотехнологов со значительным практическим опытом работы в данной области производства. Решением проблем создания новых эффективных биопрепаратов на базе современных прогрессивных технологий занимаются созданные на предприятиях научные центры: научно-фармацевтический центр (НФЦ) ОАО "Белмедпрепараты", научно-исследовательский центр (НИЦ) УП "Диалек", научно-технический центр (НТЦ) РУП "Новополоцкий завод БВК" и отраслевой научно-технический центр (НТЦ) РУП "МБИ", которые укомплектованы высококвалифицированными специалистами (в том числе кандидатами наук) и оснащены современным оборудованием и приборами.

На всех предприятиях отрасли имеются Центральные заводские лаборатории (ЦЗЛ), в составе которых трудятся специалисты, сопровождающие основной технологический процесс, занимающиеся вопросами экологии. ЦЗЛ хорошо оснащены всем необходимым оборудованием, прежде всего аналитическим.

На всех предприятиях отрасли имеются Отделы технического контроля (ОТК), контролирующие все этапы технологического процесса.

Ведущие специалисты предприятий имеют высшее специальное образование, в большинстве являясь выпускниками Белорусского государственного технологического университета (БГТУ) и Белорусского государственного университета (БГУ). Количество специалистов с высшим образованием занятых на предприятиях концерна выше, чем на предприятиях другого профиля, в том числе химического.

Выполнение государственных научно-технических программ основано на эффективном использовании достаточно высокого научно-производственного потенциала Республики Беларусь, объединении усилий ученых и специалистов различного профиля (микробиологов, биохимиков, технологов, медицинских работников, ветеринаров, специалистов по защите растений и др.) для решения поставленных задач. К участию в Программах привлекаются организации различной ведомственной принадлежности:

- Национальной академии наук Беларуси (ГНУ "Институт микробиологии НАН Беларуси", ГНУ "Институт биоорганической химии НАН Беларуси", ГНУ "Институт физико-органической химии НАН Беларуси", ГНУ "Институт экспериментальной ботаники НАН Беларуси", ГНУ "Институт леса НАН Беларуси", РУП "БелНИИ экспериментальной ветеринарии", НИРУП "Белорусский институт защиты растений", РУП "БелНИИ животноводства"; НИРУП "БелНИИ земледелия и кормов");

- Министерства образования (БГУ, УО "БГТУ");

Для проведения санитарно-гигиенической оценки готовых препаратов и широкого спектра медико-биологических исследований их активности привлечены ведущие организации Минздрава Республики Беларусь (ГУ "РНПЦГ" и БГМУ)./1/.

Организации-исполнители имеют необходимую для выполнения программ материально-техническую базу, оснащены современным аналитическим оборудованием.

Проектные работы выполняет отраслевое Научно-исследовательское и проектно-конструкторское республиканское унитарное предприятие "МБИ".

С целью быстрой и эффективной организации производства создаваемых препаратов предусматривается адаптация технологии к производственным условиям непосредственно на стадии разработки технологических процессов получения новых биопродуктов. Это достигается путем проведения работ совместно с промышленными предприятиями и отраслевыми научно-техническими подразделениями концерна "Белбиофарм".

III. Вопросы биобезопасности, предусматриваемые на стадии разработки технологии, согласования научно-технической документации и проектирования производства.

Вопросы биобезопасности биотехнологических процессов должны учитываться, в первую очередь, на стадии научно-технической разработки технологии за счет конструктивных и технологических решений, уменьшения количества сточных вод, газовоздушных выбросов и твердых отходов, использования вторичных ресурсов (в том числе биотехнологическими методами), создания безотходных технологий, замкнутых циклов и т.д.

Вопросы биобезопасности отслеживаются при разработке всех нормативных документов, необходимых для организации производства.

Основными нормативными документами на выпуск продукции являются технические условия на продукт (для микробиологической продукции), фармакопейная статья на препарат (для фармацевтической продукции) и технологический регламент на проведение технологического процесса. Эти документы в Республике Беларусь разрабатываются в установленном порядке. Приведем краткую информацию о руководящих документах.

1. Государственный стандарт Республики Беларусь СТБ 1.3-98 устанавливает порядок разработки, согласования, утверждения и государственной регистрации технических условий (ТУ) и изменений к ним на продукцию. ТУ разрабатываются при отсутствии государственных стандартов Республики Беларусь (СТБ, ГОСТ), распространяющихся на данную продукцию, а также в случаях, когда это предусмотрено стандартами на продукцию, при необходимости дополнения или уточнения требований, установленных в этих стандартах./68/.

РД РБ 03180.47-98 (Основные положения по согласованию технических условий с органами государственного надзора) конкретизирует порядок согласования ТУ, извещений об изменении ТУ, установленный СТБ 1.3.-98./69/.

Порядок рассмотрения и согласования ТУ в органах государственного надзора устанавливается документами, разработанными и утвержденными органами государственного надзора.

Согласно табл. А.1 (Прилож.А) технические условия на:

- биологические вещества, используемые при получении продукции растениеводства и животноводства;
- биологические вещества, используемые с профилактической целью в здравоохранении (кроме лекарств);
- продукты питания и сырье для их изготовления, пищевые добавки - согласовываются Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь;
- биопродукты для животных согласовываются Главным управлением ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь;
- биопродукты (биоудобрения и средства защиты растений) сельскохозяйственного назначения согласуются Министерством природных ресурсов и охраны окружающей среды и Министерством сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь.

2. Государственный стандарт Республики Беларусь СТБ 1155-99 устанавливает порядок разработки, согласования, утверждения, регистрации, обновления (изменения, пересмотра) фармакопейных и временных фармакопейных статей (ФС и ВФС) на лекарственные средства (ЛС), а также требования к их построению, изложению, оформлению и содержанию./70/.

ФС, ВФС разрабатывает предприятие-изготовитель ЛС или изготовитель совместно с организацией-разработчиком ЛС.

Проекты ФС, ВФС перед предъявлением на утверждение подлежат согласованию с Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения Республики Беларусь и с Государственным органом управления фармацевтической и микробиологической промышленностью концерном "Белбиофарм".

ФС и ВФС утверждает Минздрав.

ВФС утверждают на первые промышленные (установочные) серии новых ЛС, разрешенных приказом Минздрава для медицинского применения и намеченных к серийному

производству. ВФС утверждают на срок, необходимый для окончательной отработки технологии производства и методов контроля ЛС, но не более трех лет. Срок действия устанавливает Минздрав. При необходимости срок действия ВФС может быть продлен.

ФС разрабатывают взамен ВФС на ЛС серийного производства, разрешенные Минздравом для медицинского применения. Необходимость ограничения срока действия и дату введения ФС в действие определяет Минздрав при их утверждении.

Разработка ФС, ВФС частными лицами не допускается.

Обновление (пересмотр, изменения) и отмену ФС, ВФС производят по результатам их периодической проверки. Проверку ФС производят не реже, чем один раз в пять лет, а ВФС - не реже, чем один раз в три года. Проверку осуществляет разработчик ФС, ВФС.

3. Государственный стандарт Республики Беларусь СТБ 5.2.13-99 устанавливает порядок проведения работ по сертификации лекарственных средств (ЛС)./71/.

Стандарт разработан в развитие Национальной системы сертификации Республики Беларусь. Стандарт обязателен для всех субъектов хозяйствования, организовывающих и выполняющих работы по сертификации ЛС.

С целью обеспечения населения Республики Беларусь безопасными и качественными ЛС, повышения конкурентоспособности ЛС, защиты отечественного рынка от недоброкачественных и небезопасных ЛС проводится сертификация лекарственных средств.

Виды сертификации:

- обязательная сертификация ЛС проводится на основании актов законодательства Республики Беларусь;

- добровольная сертификация ЛС проводится по инициативе заявителя.

К сертификации допускаются ЛС, зарегистрированные и разрешенные к применению в установленном Минздравом порядке.

Заявитель должен иметь оформленное в установленном порядке разрешение (лицензию) на производство, оптовую и (или) розничную реализацию ЛС.

В зависимости от схемы сертификации проводится проверка состояния производства ЛС или сертификация системы качества. Проверка состояния производства проводится в соответствии с типовой программой комиссией, назначенной органом по сертификации ЛС, и проверке подлежат все элементы производственной системы на соответствие. Сертификация системы качества проводится в соответствии с СТБ 5.1.05.-96./72/.

По результатам проведения процедур в соответствии с принятой схемой сертификации орган по сертификации принимает решение о выдаче (невыдаче) сертификата. Сертификат выдается на серийно изготавливаемые ЛС или партию (серию) ЛС в зависимости от выбранной схемы сертификации. Сертификат вступает в силу после его регистрации в Реестре.

Информация о случаях выявления несоответствия ЛС требованиям нормативной документации (НД) при сертификации или обнаружении скрытого брака в процессе хранения до истечения срока годности направляется поставщику (изготовителю) и в Минздрав с одновременным представлением протокола испытания.

Сертификат серии А (прилож.Н СТБ 5.1.04) выдается на ЛС, отвечающее установленным требованиям безопасности и всем показателям качества, установленным НД; сертификат серии Б (прилож.П СТБ 5.1.04) - на ЛС по отдельным требованиям безопасности и отдельным показателям качества, установленным НД. Сертификат может иметь приложение, содержащее перечень конкретных ЛС, на которые распространяется его действие./73/.

Инспекционный контроль за сертифицированными ЛС проводится в период срока действия сертификата и соглашения по сертификации не реже одного раза в год по программе, разработанной органом по сертификации.

Приостановление или отмена действия сертификата и соглашения по сертификации проводится при отрицательных результатах инспекционного контроля и (или) поступлении претензий к качеству ЛС от органов, осуществляющих государственный контроль за качеством ЛС.

4. В концерне "Белбиофарм" разработан и утвержден руководящий документ - РД 0408.2-96, который устанавливает единые требования к содержанию, порядку разработки, согласования и утверждения технологических регламентов производства фармацевтической продукции и продукции микробиологического синтеза, разрабатываемой и выпускаемой предприятиями и организациями независимо от их ведомственной подчиненности и формы собственности./74/.

Технологический регламент производства - основной технологический документ, устанавливающий порядок, условия, технологические методы, технические средства и технологические нормы для осуществления процесса производства конкретной продукции, обеспечивающие безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей.

В процессе разработки технологии основными регламентами являются: лабораторный регламент, опытно-промышленный регламент, пусковой регламент и промышленный регламент.

Лабораторный регламент является технологическим документом, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях при разработке технологии производства нового вида продукции или нового технологического метода производства серийно выпускаемой продукции.

Наработка нового лекарственного вещества для клинических испытаний или экспериментальных партий (образцов) продукции немедицинского назначения для исследовательских испытаний осуществляется по лабораторному регламенту.

По лабораторному регламенту изготавливаются образцы препарата с целью изучения их стабильности и разработки проектов временных фармакопейных статей (ВФС) или проектов технических условий (ТУ).

Лабораторный технологический регламент является основой для разработки опытно-промышленного регламента и составления исходных данных на проектирование опытно-промышленной установки, контрольно-измерительного и испытательного оборудования.

Опытно-промышленный регламент является технологическим документом, по которому осуществляется отработка технологии производства новых видов продукции и проведение опытно-технологических работ при освоении новой (усовершенствованной) технологии.

По опытно-промышленному регламенту изготавливаются опытные партии (образцы) новых видов продукции для проведения их испытаний и отработки качественных показателей, вводимых в НД (ВФС, ТУ), выдачи исходных данных для проектирования нового промышленного производства.

Пусковой регламент является технологическим документом, по которому осуществляется ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства продукции.

Промышленный регламент является технологическим документом действующего серийного производства товарной продукции.

Нормы и требования, включаемые в технологические регламенты, должны соответствовать нормам и требованиям действующих межгосударственных, межотраслевых и отраслевых документов: стандартов, руководящих документов, фармакопейных статей (ФС), ТУ, строительных норм и правил (СН и П), правил устройства электроустановок (ПУЭ), правил и норм техники безопасности и промышленной санитарии для строительства и эксплуатации химических производств и других нормативных документов, действие которых распространяется на фармацевтическую и микробиологическую промышленность.

Технологический регламент должен обеспечивать выпуск продукции заданного качества, гарантирующего безопасность ее применения, оптимальный технологический режим, рациональное использование материальных, топливно-энергетических, трудовых и других ресурсов, правильную эксплуатацию и сохранность оборудования, исключение возможности возникновения аварий и загрязнений окружающей среды, безопасность ведения производственного процесса.

Анализ соблюдения норм технологического режима на предприятии должен проводиться в соответствии с технологическим регламентом.

Проекты технологических регламентов всех категорий должны проходить научно-техническую экспертизу на соответствие между технологией производства и показателями качества, устанавливаемыми в ВФС, ФС или ТУ; на соответствие требованиям действующих межгосударственных стандартов, стандартов Республики Беларусь, отраслевых НД, правил и норм по технике безопасности, пожарной безопасности и промышленной санитарии.

5. При производстве лекарственных средств в настоящее время необходимо руководствоваться Методическими указаниями МУ 37605353-3-98 - надлежущая производственная практика (правила производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденные и введенные в действие приказом концерна "Белбиофарм" от 01.12.98 №120)./75/.

Одним из путей повышения безопасности фармацевтических, в том числе и биотехнологических, производств является внедрение в практику мероприятий, предусмотренных Госпрограммой перехода фармацевтической промышленности Республики Беларусь на принципы надлежущей производственной практики (GMP), утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь 16.10.2002г. №1437.

Необходимость принятия данной Программы продиктована стремлением к повышению показателей и гарантий качества производимых в республике лекарственных средств, обеспечению их эффективности и безопасности, и, как следствие, сохранению экспортного потенциала фармацевтических предприятий, а также дальнейшим наращиванием его за счет расширения рынков сбыта.

Назначение GMP - в обеспечении способности производственного процесса сохранять свойства исходных образцов в процессе серийного изготовления и достижении культуры производства, исключающей присущий любой фармацевтической продукции риск, который не может быть полностью предотвращен путем проведения испытаний готовой продукции.

Государственная программа перехода фармацевтической промышленности Республики Беларусь на принципы надлежущей производственной практики (GMP) представляет собой комплекс мероприятий, направленных на наиболее полное удовлетворение потребности населения в безопасных, эффективных и качественных лекарственных средствах, обеспечение их производства в соответствии с международными стандартами, сохранение и развитие конкурентоспособности и экспортного потенциала фармацевтической продукции.

Программа предусматривает создание необходимых условий для перехода фармацевтической промышленности на принципы GMP:

совершенствование государственной системы обеспечения качества лекарственных средств;

разработку и совершенствование нормативно-правового регулирования фармацевтического сектора;

разработку и совершенствование научно-методического и метрологического обеспечения производства лекарственных средств;

развитие научно-исследовательской и испытательной базы фармацевтического сектора;

информационное обеспечение и подготовку кадров.

К концу 2004 года в результате выполнения заданий в рамках раздела "Научное обеспечение перехода фармацевтической промышленности на принципы надлежущей производственной практики" в Беларуси будет создано следующее:

нормативно-техническая база (13 основополагающих стандартов) в сфере производства лекарственных средств;

научно-методическое и метрологическое обеспечение работ по переходу фармацевтической промышленности на принципы надлежущей производственной практики (12 методических указаний);

система комплексного (научно-методического, инструментально-аналитического, метрологического и квалификационного) обеспечения контроля чистых помещений и процессов стерилизации и подготовки воды в соответствии с требованиями GMP;

отечественная система комплексного (научно-методического, инструментально-аналитического, метрологического и квалификационного) обеспечения валидации фармацевтических производств.

Внедрение принципов GMP на конкретном действующем предприятии затрагивает все без исключения сферы его жизнедеятельности и потребует значительных затрат времени и средств.

IV. Вопросы биобезопасности продуктов, создаваемых в результате разработки новых биотехнологических процессов.

С целью внедрения в практическое применение новых биопродуктов необходимо в процессе создания продуктов провести в установленном порядке целый комплекс испытаний, процедур и согласований для того, чтобы доказать их эффективность в соответствии с назначением и безвредность применения. В зависимости от области применения биопродукта установлен различный порядок государственной регистрации.

Биопрепараты для растениеводства.

Для госрегистрации биопродуктов, предназначенных для растениеводства, установлен следующий порядок.

Регистрация пестицидов, в том числе биологических средств защиты растений и биоудобрений, осуществляется на заседании Государственной межведомственной комиссии по испытанию и регистрации химических и биологических средств защиты и регуляторов роста растений (далее - Госхимкомиссия).

Для регистрации принимаются пестициды, на которые представлена полная документация в соответствии с требованиями заявки и порядком, установленным Положением /76 /.

Регистрации подлежат пестициды, на которые получены положительные заключения от соответствующих министерств и ведомств на основании результатов испытаний и рекомендаций научно-исследовательских учреждений.

С целью разработки и проверки эффективных и безопасных регламентов использования пестицидов, обеспечивающих эффективность и безопасность для здоровья людей и окружающей природной среды, проводятся государственные регистрационные испытания.

Регистрационные испытания проводят научно-исследовательские учреждения (утвержден список) по единым методическим указаниям.

Продукция, полученная в процессе испытаний, уничтожается или допускается к использованию при наличии данных по остаточным количествам пестицида и разрешения органов государственной санитарно-эпидемиологической службы.

Длительность испытаний, включая расширение сферы применения, 24 месяца (два полных вегетационных сезона). Если предлагаемый препарат содержит действующее вещество, входящее в состав уже зарегистрированного пестицида того же назначения и на тех же культурах, то длительность испытаний может быть ограничена 12 месяцами (одним вегетационным сезоном). В случае нетипичных экстремальных условий, недостаточной численности вредоносных объектов, регистрационные испытания могут быть продлены на один год.

Регистрант заключает контракты с научно-исследовательскими учреждениями на проведение полевых опытов по определению биологической эффективности и санитарно-гигиенической безопасности препарата. По результатам испытаний научное учреждение готовит отчет и/или экспертное заключение с рекомендациями.

После этого регистрант представляет в Госхимкомиссию досье на микробный препарат, которое включает разделы - C4, D4, D5, D6, E1, F1, G1, H; раздел D7 (если эти работы уже выполнены). Краткая характеристика этих разделов:

C4. Микробиологические препараты. Сведения о составе и свойствах активного ингредиента и препаративной формы (бактериальных, грибных, микроспориальных препаратов, на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов).

C4-1. - Свойства штамма-продуцента.

C4-2. - Характеристика препаративной формы.

D4. Токсикологическая оценка микроорганизма (бактерии, грибы).

D5. Токсикологическая оценка продуктов микробного синтеза.

D6. Токсикологическая оценка препаративной формы микробиологического препарата.

D7. Установление гигиенических регламентов использования и производства микробиологических препаратов.

E1. Методические указания по определению остаточных количеств пестицидов в продуктах питания, кормах, объектах окружающей среды и биологических средах (допускается представление уже адаптированных методик).

F1. Токсиколого-рыбохозяйственная оценка пестицидов.

G1. Эколого-токсикологическая оценка пестицидов.

H. Ветеринарно-санитарная экотоксикологическая оценка опасности пестицидов для пчеловодства.

Регистрант представляет отчет о проведенных биологических испытаниях в Республиканскую государственную станцию защиты растений со всеми материалами по результатам регистрационных испытаний, заключение о токсиколого-гигиенических нормативах и удостоверение о государственной гигиенической регламентации, выданное Минздравом Республики Беларусь.

После рассмотрения всех представленных материалов на заседании Госхимкомиссии принимается решение о госрегистрации биопрепарата. Регистрация пестицида распространяется на всю территорию Республики Беларусь.

Зарегистрированному пестициду присваивается регистрационный номер, регистранту выдается регистрационное удостоверение установленного образца. Номер регистрации и дата перерегистрации фиксируются в "Каталоге пестицидов и удобрений, разрешенных для применения в Республике Беларусь" / 77/. "Каталог" публикуется один раз в пять лет, а дополнения к нему - ежегодно.

Регистрация пестицида осуществляется сроком на десять лет (считая с даты проведения заседания Госхимкомиссии, на котором был зарегистрирован пестицид), по истечении которых пестицид подлежит перерегистрации с учетом накопленной за этот период новой информации о его свойствах и изменений требований к регистрации.

Регистрация может быть ограничена или прекращена до истечения десятилетнего срока, если получены новые данные об опасности пестицида, которые ранее не были известны. При этом сведения о запрете пестицида указываются в ежегодных дополнениях к "Каталогу".

Биопрепараты для животноводства.

В соответствии с международными правилами и требованиями Всемирной организации по сельскому хозяйству и продовольствию (ФАО) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также с рекомендациями Минсельхозпрода Республики Беларусь, все новые корма и кормовые добавки, полученные химическим или биологическим синтезом, перед их использованием в животноводстве должны быть хорошо изучены на безвредность их применения как для животных, так и для человека. Такие корма и кормовые добавки изучаются особенно тщательно на физико-химический состав, микробиологическое состояние с выявлением токсинообразующих грибов и плесеней, а также продуктов их жизнедеятельности, проводятся ветеринарно-токсикологические и зоотехнические исследования препарата, а затем медико-биологические испытания /55 /.

В результате проведения зоотехнической и ветеринарно-токсикологической оценки необходимо установить содержание белка, в том числе количественный и качественный со-

став аминокислот с указанием содержания незаменимых аминокислот, содержание клетчатки, жира, золы, магния, железа, цинка, витаминов В2, А, D, Е и др.; подтвердить, что скармливание комбикормов с исследуемой кормовой добавкой обеспечивает хорошее физиологическое состояние животных, лучшую трансформацию содержащихся в комбикормах питательных веществ, что положительно влияет на продуктивные цели; необходимо оценить показатели по повышению интенсивности роста, снижению затрат кормов в расчете на 1 кг прироста живой массы и их стоимости. Необходимо подтвердить, что включение в рацион животных (например, свиней) исследуемой кормовой добавки не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние и показатели крови животных; свинина, полученная при убое подопытных животных, по органолептическим и физико-химическим показателям является доброкачественной и достоверно не отличается от мяса контрольных свиней.

Разрабатывается Наставление по применению нового кормового продукта, которое утверждается Министерством сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь.

После тщательного изучения и рассмотрения представленных результатов ветеринарно-токсикологических и зоотехнических исследований, медико-биологических испытаний препарата, Наставления по применению и других требуемых материалов Главное управление ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь принимает решение о включении новой кормовой добавки в "Республиканский классификатор сырья, нормы его ввода в комбикорма и основные показатели качества сырья и комбикормов"/78/.

Фармацевтические биопрепараты.

Фармацевтические биопрепараты проходят в установленном порядке все необходимые процедуры и согласования для фармацевтических препаратов.

В настоящее время находится в стадии разработки и согласования Закон о лекарственных средствах. Планируется ввести его в действие с 1 января 2005г.

В процессе разработки лекарственных средств предусмотрено проведение доклинических и клинических испытаний.

Доклинические испытания проводятся на лабораторных животных и включают проведение в установленном порядке токсикологических испытаний на острую и хроническую токсичность, изучение специфической и общей фармакологической активности, гистологические исследования всех органов и тканей.

На основании представленных отчетов о результатах доклинических испытаний Фармкомитет Минздрава принимает решение о проведении клинических испытаний.

Минздрав утверждает Программу проведения клинических испытаний, разработанную ведущими специалистами Минздрава, и назначает базу для проведения клинических испытаний. База для проведения клинических испытаний должна быть аккредитована в установленном порядке и специалисты должны быть аттестованы.

Клинические испытания проводятся в порядке, установленном Министерством здравоохранения в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

1-я фаза клинических испытаний - на безвредность и безопасность на здоровых добровольцах (12 человек);

2-я фаза клинических испытаний - на эффективность в клиническом лечении больных людей (до 300 человек);

3-я фаза клинических испытаний - расширенные клинические испытания;

4-я фаза клинических испытаний - на эффективность в клиническом лечении больных детей.

По результатам проведения клинических испытаний проводится статистическая обработка по всем показателям.

После тщательного изучения и рассмотрения представленных результатов о доклинических и клинических испытаниях, нормативно-технической документации на производство лекарственного препарата, результатов испытаний пяти серий препарата на соответствие

фармстатье (ВФС) Фармкомитет Минздрава принимает решение о разрешении на производство и применение препарата.

V. Вопросы безопасности работников, работающих на биотехнологических предприятиях, и населения, проживающего вблизи предприятий.

С целью охраны труда работников биотехнологических предприятий и населения, проживающего вблизи предприятий, необходимо в установленном порядке осуществлять контроль за концентрацией клеток-продуцентов и пыли полученного продукта (для сухих продуктов) в воздухе рабочей зоны и в воздухе населенных мест.

Республиканские санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ - СанП и Н № 11-19-94 ("Перечень") действуют на всей территории Республики Беларусь. "Перечень" является республиканским нормативным документом и обязателен для исполнения министерствами, ведомствами, ассоциациями, корпорациями, предприятиями, учреждениями, организациями, юридическими и физическими лицами./79/.

"Перечень" включает вредные вещества, на которые имеются утвержденные Минздравом гигиенические регламенты содержания в воздухе рабочей зоны - предельно допустимая концентрация, ориентировочно безопасный уровень воздействия, а также предельно допустимый уровень загрязнения кожи рук работающих.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны - это концентрации, которые при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч или при другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны не должно превышать ПДК или ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ), используемых при проектировании производственных зданий, технологических процессов, оборудования, вентиляции, для контроля за качеством производственной среды и профилактики неблагоприятного воздействия на здоровье работающих.

Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны подлежит систематическому контролю для предупреждения возможности превышения предельно допустимых концентраций - максимально разовых рабочей зоны (ПДК_{мр. рз.}) и среднесменных рабочей зоны (ПДК_{сс. рз.}), а также ОБУВ.

Контроль санитарного состояния воздуха рабочей зоны осуществляют лаборатории предприятий или другие специализированные лаборатории, аттестованные Белстандартом. Периодический выборочный контроль проводят учреждения санитарно-эпидемиологической службы.

Перечень вредных веществ, подлежащих определению, периодичность и порядок контроля, места точки отбора проб согласуются с органами Госсаннадзора.

Для каждого производственного участка должны быть определены вещества, которые могут выделяться в воздух рабочей зоны. Отбор проб должен проводиться в зоне дыхания при характерных производственных условиях.

Периодичность контроля (за исключением веществ с остронаправленным механизмом действия) устанавливается в зависимости от класса опасности вредного вещества: для I класса - не реже 1 раза в 10 дн., II класса - не реже 1 раза в месяц, III и IV классов - не реже 1 раза в квартал.

Микроорганизмы, используемые в качестве продуцентов в биотехнологических производствах, относятся, в основном, к III и IV классам опасности.

В зависимости от конкретных условий производства (по результатам лабораторных исследований) допускается по согласованию с органами Госсаннадзора следующая периодичность контроля воздуха рабочей зоны:

- один раз в год: в случаях, когда интенсивность выделения в воздушную среду веществ III и IV классов опасности сохраняется на протяжении 2-х последних лет на уровне и ниже ПДК (ОБУВ);

- два раза в год: в случаях единичных превышений ПДК вредных веществ III и IV классов опасности в предшествующем году.

Проводится также контроль приземных концентраций клеток-продуцентов и пыли выпускаемого биопродукта в воздухе санитарной зоны и в воздухе населенных мест.

Методики выполнения измерений концентрации вредных веществ, разрабатываемые, пересматриваемые или внедряемые должны быть утверждены Минздравом и метрологически аттестованы.

Методики и средства должны обеспечивать избирательное измерение концентрации вредного вещества в присутствии сопутствующих компонентов на уровне $< 0,5$ ПДК.

В последние годы концерн "Белбиофарм" финансировал работы по определению ОБУВ выпускаемых продуктов и работы по разработке и метрологической аттестации Методик выполнения измерений концентраций вредных веществ (МВИ), в том числе, ОБУВ и МВИ для Провита и гидролизных кормовых дрожжей.

VI. Вопросы безопасности биотехнологий для окружающей среды.

В последние годы все большее значение приобретают микробиологические препараты для борьбы с вредителями и болезнями сельскохозяйственных культур. Эти средства наиболее удачно вписываются в интегрированные системы защиты растений: они эффективны, избирательны, безопасны для природы и человека.

Широкое использование пестицидов в странах с интенсивной технологией земледелия приводит к негативным экологическим и санитарно-гигиеническим последствиям: нарушениям структуры биоценозов, снижению их способности к саморегуляции, накоплению высокотоксичных органических соединений в почве и воде, ухудшению качества сельскохозяйственной продукции. Одновременно возникает проблема резистентности вредных организмов, что потребует создания новых, более эффективных, но и более дорогих препаратов. В итоге сохраняется опасность прогрессирующего загрязнения окружающей среды и увеличиваются затраты на защитные мероприятия.

В последние годы, в связи с постоянным ростом цен на пестициды, наметилась тенденция к резкому сокращению объема импорта таких препаратов. Соответственно снизился на 65,4% объем обработок против вредителей. Не вызывает сомнения тот факт, что если дефицит средств защиты растений не будет восполнен в ближайшее время, это приведет к снижению эффективности растениеводства.

Следует отметить, что вследствие аварии на ЧАЭС развитие растениеводства в нашей республике имеет свою специфику из-за загрязненности радионуклидами части земельных площадей. В этих условиях необходима разработка принципиально новой стратегии природопользования, включая экологическое нормирование антропогенной нагрузки на почву и совершенствование систем защиты растений, их переориентацию на предпочтительное использование биологического метода. При решении проблемы биологизации земледелия не может остаться без внимания вопрос сокращения использования минеральных удобрений, поиск и внедрение в практику землепользования их биологических заменителей.

Альтернативой минеральным, в частности, азотным и фосфорным удобрениям, могут служить биологические препараты, создаваемые на основе азотфиксирующих и фосфатмобилизирующих бактерий. Их применение позволит снизить дозы вносимых на посевы минеральных удобрений, исключить предпосевную обработку семян химическими протравителями, закупаемыми за рубежом, а также увеличить урожайность сельскохозяйственных культур.

Принципиально новыми качествами предлагаемых к внедрению биопрепаратов для растениеводства является полифункциональность их действия: помимо способности защищать растения от широкого спектра вредителей или болезней они проявляют стимулирующую

щую рост растений активность и улучшают экологическое состояние зоны их прорастания./1,3/.

На VIII сессии Генеральной ассамблеи Восточно-Палеарктической региональной секции (ВПРС) Международной организации по биологической борьбе с вредными животными и растениями (МОББ) отмечалось, что более 150 ученых и специалистов из Беларуси, Болгарии, Венгрии, Грузии, Казахстана, Киргизии, Македонии, Молдавии, Польши, России, Румынии, Словакии, Чехии, Украины и Югославии участвуют в работе ВПРС МОББ. Было отмечено, что большие исследовательские и практические работы проведены в странах-членах секции по биологической борьбе с вредителями защищенного грунта с использованием энтомоакарифагов и энтомопатогенных микроорганизмов. В последние годы многое делается в направлении дальнейшего вовлечения новых перспективных видов энтомофагов и отселектированных популяций для регуляции численности фитофагов на овощных, плодовых и других культурах. Разработано 12 новых биопрепаратов, эффективных для борьбы с белокрылками, тлями, трипсами и другими вредными насекомыми. На современном этапе страны-члены ВПРС МОББ уделяют особое внимание разработке приемов управления фитосанитарной деятельностью энтомофагов и почвенной микрофлорой, в том числе микробов-антагонистов, обладающих полифункциональной активностью, за счет увеличения флористического разнообразия агроэкосистем, селекции и интродукции энтомофагов и энтомопатогенов, адаптированных к конкретным природно-климатическим условиям.

По данным экспертов МОББ потребность в биопестицидах заметно возрастает и к 2004 году ожидается увеличение объема рынка более чем на 60% по сравнению с 1997 годом (102 млн. долларов США - 167,2 млн. долларов США). Рост рынка будет связан с дальнейшим снижением применения химических средств защиты растений и более широким использованием интегрированных систем /80/.

В результате реализации государственной научно-технической программы "Промышленная биотехнология" впервые в Республике Беларусь будет организовано производство высокоэффективных биопрепаратов для защиты растений от вредителей и болезней на основе местных штаммов микроорганизмов.

Применение новых отечественных биопрепаратов в сочетании с другими средствами защиты позволит обеспечить существенное уменьшение пестицидного пресса на биоценозы и улучшить качество сельскохозяйственной продукции.

Будет реализована возможность организации производства и использования в сельском хозяйстве биологических препаратов, являющихся альтернативой минеральным удобрениям. Применение биологических препаратов на основе азотфиксирующих и фосфатмобилизирующих бактерий позволит сократить закупки минеральных удобрений и химических протравителей, получить дополнительное количество экологически чистой продукции, поддерживать плодородие почв на должном уровне, улучшить экологическую обстановку в районах активного земледелия, что вписывается в решение проблемы биологизации земледелия /1,3/.

Концерн "Белбиофарм" предусматривает развитие биоэкологии, внедрение новых биотехнологий и совершенствование существующих с целью снижения негативного воздействия на окружающую среду.

Очень важной задачей с этой точки зрения является минимизация газообразных выбросов, сточных вод и твердых отходов.

Мероприятия по очистке газообразных выбросов предусматриваются еще на стадии разработки технологии и проектирования производства за счет конструктивных решений и установки специализированного оборудования.

В связи с тем, что большинство новых биотехнологий, которые разрабатываются в рамках ГНТП "Промышленная биотехнология", предусматривают выпуск продукции в жидкой и пастообразной формах, то газообразные выбросы, сточные воды и твердые отходы будут минимальны.

Что касается минимизации количества отходов, то этот вопрос, в первую очередь, должен рассматриваться разработчиками биотехнологии с точки зрения возможности эффек-

тивного использования вторичных сырьевых ресурсов. Следует отметить, что часто наиболее эффективными для этих целей оказываются биотехнологические методы.

Так, например, в Республике Беларусь функционируют около 80 спиртовых заводов, производство которых сопровождается образованием крупнотоннажного обременительного отхода - послеспиртовой барды, не находящей в настоящее время квалифицированного применения./1/.

В рамках ГНТП "Промышленная биотехнология" впервые в Республике Беларусь совместно с БГТУ и ГНУ "Институт микробиологии НАНБеларуси" разработана и реализована в промышленных условиях технология микробиологической переработки крупнотоннажного отхода спиртового производства – послеспиртовой барды с получением кормовых белково-витаминных добавок на Бобруйском РУП "Гидролизный завод". Это позволяет эффективно использовать вторичные сырьевые ресурсы, а также расширить кормовую базу для животноводства и птицеводства, уменьшить дефицит кормового белка в республике, сэкономить средства, направляемые на закупку белковых шротов./1/.

Проведены исследования по возможности использования послеспиртовой зерновой барды для получения бактериальных препаратов для растениеводства и получены положительные результаты.

В 2003 году планируется ввод производства глюкозы кристаллической на РУП "Экзон" в г. Дрогичине. Это производство сопровождается образованием крупнотоннажного отхода зеленой патоки. Концерн совместно с предприятием, отраслевым институтом, Вузами и академическими институтами проводит работу по изучению возможности использования патоки для получения ценных биопродуктов (ферментов, средств защиты растений, биологически активных добавок и др.), а также глюкозо-фруктозных сиропов, являющихся ценным пищевым продуктом./1/.

Концерн уделяет внимание непосредственно вопросам очистки сточных вод.

Так, концерн вложил значительные финансовые средства в реконструкцию Речицких очистных сооружений.

В рамках выполнения ГНТП "Промышленная биотехнология" впервые в Республике Беларусь разработана конструкция биореактора и будет внедрена в гидролизном производстве высокоэффективная технология детоксикации сточных вод в анаэробных условиях.

Оригинальная конструкция разработанного биореактора позволяет сочетать интенсивный массообмен с низким энергопотреблением. Производительность по снимаемым загрязнениям составляет 15-20 кг ХПК м³/сут., что превышает окислительную мощность аэротенков (мощность последних - 5-10 кг ХПК м³/сут.).

Технология анаэробной очистки сточных вод при производстве кормовых дрожжей позволяет получать дополнительно биогаз и микробную биомассу с высокой концентрацией витамина В12.

Биореактор будет создан на базе эксплуатирующегося на БРУП "Гидролизный завод" биоокислителя объемом 1250 м³. На 2003 год запланировано закончить монтажные работы по созданию биореактора и отработать технологию /1, 81/.

Вопросы обезвреживания, ликвидации и использования твердых отходов также постоянно находятся на контроле в концерне.

Самым крупнотоннажным твердым отходом предприятий концерна является лигнин - отход гидролизного производства. Для утилизации лигнина разработаны республиканские программы, в которых приоритетным направлением является топливное использование. Биотехнологическими методами возможна переработка лигнина на органо-минеральное удобрение./1/. Однако в связи с тем, что гидролиз древесины высокоэнергоемкое производство, на гидролизных предприятиях прорабатываются вопросы корректировки технологических процессов. Это, возможно, в свою очередь позволит уменьшить количество получаемого в качестве отхода лигнина.

При получении биопродуктов на основе живых культур или инактивированной биомассы твердые отходы отсутствуют. Исключение составляют технологии, в которых целевой

продукт выделяется в среду. В таком случае необходимо решать вопрос утилизации биомассы, которая является отходом производства.

В рамках выполнения заданий ГНТП "Промышленная биотехнология" на стадии разработки технологии рассматриваются вопросы утилизации отходов и возможности эффективного их использования.

Так, например, при разработке технологии получения ферментного препарата пектиназа Г20х на РУП "Энзим" предусмотрено разработать технологическую стадию утилизации грибной биомассы- отхода производства.

В 2003 году анализируется возможность использования биомассы *Penicillium digitatum* 27П - продуцента ферментного препарата пектиназа в качестве органического источника азота при производстве ферментного препарата пектиназа Г20х и в качестве удобрения в сельском хозяйстве.

Методом хроматографии на аминоксизаторе ААА-881 определен аминокислотный состав биомассы гриба. В мицелии содержатся такие незаменимые аминокислоты как метионин, треонин, лизин, изолейцин, лейцин, валин, аргинин и гистидин. Результаты экспериментов показали, что введение в питательную среду для культивирования *Penicillium digitatum* 27П грибной биомассы в качестве органического источника азота обеспечивает повышение уровня образования пектолитических ферментов в 1,3 раза. Для оценки эффективности использования грибной биомассы в качестве удобрения в сельском хозяйстве образцы переданы в НИРУП "Институт почвоведения и агрохимии НАНБеларуси".

7. Заключение.

Освоение биотехнологий направлено на укрепление внутреннего рынка республики, расширение ассортимента промышленной продукции, сокращение импорта, устранение зависимости от цен на привозное сырье и энергоносители.

В результате реализации на предприятиях концерна вышеуказанных мероприятий в республике будет организовано производство новых биологических препаратов для сельского хозяйства; фармацевтических, пищевых и лечебно-профилактических препаратов и добавок; ферментных препаратов для пищевой и легкой промышленности; организовано производство новых видов кормовых белковых продуктов для животноводства. Поступление указанных препаратов на внутренний рынок республики позволит:

- удовлетворить потребности растениеводства в эффективных недорогих препаратах для защиты растений от вредителей и болезней; в стимуляторах роста растений; сократить импорт аналогичных препаратов из-за рубежа;
- снизить или полностью исключить применение химических средств и, тем самым, уменьшить химическую нагрузку на окружающую среду, а также освободить средства, направляемые на реализацию защитных экологических мероприятий;
- удовлетворить потребности животноводства в кормовых добавках, лечебных и профилактических препаратах;
- сократить применение минеральных удобрений в земледелии, уменьшить их импорт за счет использования отечественных биологических удобрений;
- удовлетворить потребности отечественной пищевой промышленности в ферментных препаратах;
- пополнить рынок Республики Беларусь новыми лечебными и лечебно-профилактическими препаратами и биопродуктами;
- эффективно использовать вторичные сырьевые ресурсы;
- внедрить современные биоэкологические мероприятия в различных отраслях народного хозяйства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стельмах В.А., Шоломицкая Н.Ф. "Современное состояние и перспективы разработки эффективных биотехнологических процессов и создание новых лекарственных средств и биопрепаратов". Материалы Международной научно-практической конференции "Химико-биологические технологии и экологическая безопасность". Мн., 15-17 мая 2001, с 114-121.
2. Стельмах В.А., Шоломицкая Н.Ф. Промышленная биотехнология в Республике Беларусь. Тезисы докл. "Белорусско-польский научно-практический семинар", 2000г., Гродно. Стр. 59-61.
3. Стельмах В.А., Шоломицкая Н.Ф. "Перспективы промышленного производства микробиологических средств защиты растений в Республике Беларусь". Тезисы Международного симпозиума "Микробиологическая защита: теоретические и прикладные аспекты". Мн., 20-21 февраля 2001.
4. Стельмах В.А. Биотехнологическая промышленность Республики Беларусь: современное состояние, проблемы и перспективы. Материалы Международной конф. "Микробиология и биотехнология на рубеже XXI столетия", 1-2 июня 2000г., Минск. Стр. 7-9.
5. Гурвич Г.А., Лобанок А.Г., Шоломицкая Н.Ф. "Государственная научно-техническая программа "Промышленная биотехнология" и перспективы разработки эффективных биотехнологических процессов в Республике Беларусь". Тезисы 1-ого Международного Конгресса "Биотехнология - состояние и перспективы развития". М., 14-18 октября 2002 г., с.176.
6. Стельмах В.А., Лобанок А.Г., Казючиц О.А. Перспективы разработки и внедрения в Республике Беларусь новых промышленных биотехнологий с использованием местных источников сырья. Материалы Международной конф. "Микробиология и биотехнология XXI столетия", 22-24 мая 2002г., Минск. Стр. 6-7.
7. Лобанок А.Г. "Биотехнология: реалии и перспективы" Статья в газете НАН Беларуси "Веды" (№9 за 15 мая 2001 года).
8. Лобанок А.Г. Проблемы развития биотехнологии в Беларуси. Тезисы докл. "Белорусско-польский научно-практический семинар", 2000г., Гродно. Стр. 57-58.
9. Ручай Н.С., Маркевич Р.М., Гриц Н.В., Коломиец Э.И., Здор Н.А., Янковский Ч.Ю. "Технология переработки зерновой послеспиртовой барды с получением кормовой белково-витаминной добавки". Тезисы докладов на Международной научно-технической конференции "Новые технологии рециклинга вторичных ресурсов", 24-26 октября 2001г., Мн., стр. 142-145.
10. Лысак В.В., Максимова Н.П. Теоретические и прикладные аспекты создания биопрепаратов для защиты растений /Вестн. Белорус. ун-та. - Сер.2.- № 3-2001 – 56-64.
11. Максимова Н.П., Лысак В.В., Доброжинская Е.В., Блажевич О.В., Титок М.А., Комарова М.С., Баева И.А., Храмцова Е.А., Маслак Д.В., Садовская Л.Е., Василенко С.Л. Биосинтез биологически активных соединений ароматической природы микроорганизмами/Сборник трудов Белорусского государственного университета, посвященный 80-летию БГУ. – 2001. – С. 75 – 103.
12. Максимова Н.П., Комарова М.С., Маслак Л.В., Баева И.А., Садовская Л.Е., Лысак В.В. Использование биопрепарата "Бактоген" для защиты овощных культур от болезней /Защита растений на рубеже XXI века. Материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию БелНИИЗР (Минск – Прилуки, 19-21 февраля 2001 г.). – Минск, 2001. – С. 405 – 407.
13. Комарова М.С., Максимова Н.П., Баева И.А. Изучение возможностей использования бактериальных препаратов в борьбе с галловой нематодой в условиях защищенного грунта. - Защита растений. - № 5. – 2001. – С. 25 – 26.
14. Комарова М.С., Максимова Н.П., Лысак В.В., Баева И.А. Использование бактериальных препаратов в борьбе с галловыми нематодами в условиях закрытого грунта.

- //"Интегрированные системы защиты растений. Настоящее и будущее": Материалы междунар. конф., Минск, 15-17 июля 2002 г. с. 125-129.
15. Ивличева А.М., Белявский К.М., Максимова Н.П., Качанова Н.А., Баева И.А., Кизино Т.Ф. Получение пастообразной формы биопрепарата Бактоген для защиты растений от болезней. //Матер. межд. научно-технич. конфер. "Новые технологии в химической промышленности". Минск, 20-22 ноябр. 2002г. с. 129.
 16. Маслак Д.В., Колеснева Е.В., Максимова Н.П., Лысак В.В. Антифунгальная активность бактерий *Bacillus subtilis*. //"Достижения современной биологии и биологическое образование". Труды 2-го межд. научно-практич. конф. Минск, 29-30 нояб. 2002г. с. 171-177.
 17. Патент Беларуси №3962 "Штамм бактерий *Bacillus subtilis* КМБУ 30043 - антагонист фитопатогенных микроорганизмов" зарегистрирован в Госреестре 26.02.2001 г.
 18. Попов Ф.А., Сидляревич В.И., Бельская С.И., Шабашова Т.Г. Биологический препарат миколин для защиты растений от болезней //Ахова раслін, № 2, 2001г., с.38-39.
 19. Бельская С.И., Попов Ф.А. Расширение спектра использования биологического препарата миколин //Ахова раслін, № 6, 2002 г.
 20. Шабашова Т.Г. Биологическая эффективность биопрепаратов для защиты растений от болезней // Конференция, посвященная 40-летию образования факультета защиты растений ГГАУ, 2002г.
 21. Патент Беларуси № 4209 "Миколин" зарегистрирован в Госреестре 12.07.2001 г.
 22. Лобанок А.Г., Суховицкая Л.А. Развитие исследований в области почвенной микробиологии в Институте микробиологии НАН Беларуси. // "Микробиология и биотехнология XXI столетия": Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. / Национальная академия наук Беларуси, Концерн "Белбиофарм", Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.- С. 4.
 23. Сафронова Г.В., Суховицкая Л.А., Короленок Н.В., Тагиль И.И. Интродукция искусственных ризосферных бактериальных ассоциаций в ризосферу гороха. // "Микробиология и биотехнология XXI столетия": Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. / Национальная академия наук Беларуси, Концерн "Белбиофарм", Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.- С. 83.
 24. Кривенкова Т.М., Белявский К.М., Леонтьев В.Н. "Применение ферментного препарата амилоглюкаваморин Г20х для переработки отходов крахмального производства". Тезисы докладов на Международной научно-технической конференции "Новые технологии рециклинга вторичных ресурсов", 24-26 октября 2001г., Мн., стр.98.
 25. Белая А.В., Белявский К.М., Карпович Н.В., Кизино Т.Ф., Юдаева М.И. Получение стабилизированной жидкой концентрированной формы ферментного препарата амилоглюкаваморин Г20х для использования в производстве глюкозы. // "Микробиология и биотехнология XXI столетия": Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с. 204-205.
 26. Белая А.В., Белявский К.М., Бондар С.В., Карпович Н.В., Юдаева М.И. Получение ферментного препарата амилоризин Г20х для осахаривания крахмалосодержащего сырья //"Микробиология и биотехнология XXI столетия": Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с.204
 27. Михайлова Р.В., Сапунова Л.И., Лобанок А.Г., Шишко Ж.Ф. Получение посевного материала гриба *Penicillium digitatum* 27П- продуцента пектиназы. // "Микробиология и биотехнология XXI столетия": Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. / Национальная академия наук Беларуси, Концерн "Белбиофарм", Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.- С. 186.
 28. Белявский К.М., Ивличева А.М., Кривенкова Т.М., Карпович Н.В., Михайлова Р.В., Сапунова Л.И., Юдаева М.И. Использование метода ультрафильтрации для концентрирования пектолитических ферментов *Penicillium digitatum* 27П. // "Микробиология и био-

- технология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. / Национальная академия наук Беларуси, Концерн “Белбиофарм”, Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.– С. 207.
29. Белявский К.М., Ивличева А.М., Кривенкова Т.М., Карпович Н.В., Михайлова Р.В., Сапунова Л.И., Юдаева М.И. Получение концентрированной жидкой формы ферментного препарата пектиназа для использования в пищевой промышленности. // “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. / Национальная академия наук Беларуси, Концерн “Белбиофарм”, Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.– С. 208.
 30. Белявский К.М., Войтка Д.В., Данусевич Е.Л., Ивличева А.М., Карпович Н.В., Прищеп Л.И. Получение биопрепарата лигнорин для защиты сельскохозяйственных культур от болезней./Микробиология и биотехнология XXI столетия. Материалы международной конференции (Минск, 22-24 мая 2002 г.). Мн.: Институт микробиологии НАН Беларуси, 2002. - С.205.
 31. Прищеп Л.И., Войтка Д.В., Ивличева А.М., Данусевич Е.Л., Карпович Н.В. Разработка технологии создания и применения биофунгицида лигнорин./Интегрированные системы защиты растений. Матер. междунар. науч. конференции, посвящ. 90-лет. со дня рождения А.Л. Амбросова и 65-лет. со дня рождения В.Ф. Самерсова. Минск, 15-17 июля 2002 г. Мн., 2002.- С. 272-275.
 32. Применение биологического препарата лигнорин для защиты сельскохозяйственных культур от болезней (Методическое пособие). Мн.: НИРУП “БелИЗР”, 2002., 16 с.
 33. Use of a new biofungicide lignorin (*Trichoderma harzianum* S-4) for plant protection against diseases/ Bulletin of the Polish Academy of Sciences, 2003.
 34. Лобанок А.Г., Коломиец Э.И. Фундаментальные и прикладные исследования по разработке микробных пестицидов в Институте микробиологии НАН Беларуси // “Защита растений на рубеже XXI века”: Материалы науч.- практ. конф., посвящен. 30-летию БелНИИЗР, Минск-Прилуки, 19-21 февраля 2001 г./ Мин-во с/х и продовольствия РБ. Академия аграрных наук РБ. БелНИИЗР.–Минск: Белбизнеспресс,2001. – С.403-405.
 35. Романовская Т.В., Коломиец Э.И. Некоторые аспекты создания товарных форм биопестицидов // “Защита растений на рубеже XXI века”: Материалы науч.- практ. конф., посвящен. 30-летию БелНИИЗР, Минск-Прилуки, 19-21 февраля 2001 г./ Мин-во с/х и продовольствия РБ. Академия аграрных наук РБ. БелНИИЗР. – Минск: Белбизнеспресс, 2001. – С. 437-439.
 36. Молчан О.В., Романовская Т.В. Фитозащитное действие бактерий *Bacillus subtilis* 14 S // “Защита растений на рубеже XXI века”: Материалы науч.- практ. конф., посвящен. 30-летию БелНИИЗР, Минск-Прилуки, 19-21 февраля 2001 г./ Мин-во с/х и продовольствия РБ. Академия аграрных наук РБ. БелНИИЗР. – Минск: Белбизнеспресс, 2001. – С. 415-417.
 37. Романовская Т.В, Молчан О.В., Коломиец Э.И. и др. Биопрепарат фрутин – высокоэффективное средство защиты плодовых и ягодных культур от болезней. “Молекулярные механизмы генетических процессов и биотехнология”: Материалы междунар. конф., Минск, 23-25 ноября 2001 г. Национальная академия наук, Институт генетики.- Мн., 2001.
 38. Романовская Т.В., Коломиец Э.И. Мутантный штамм *Streptomyces griseoviridis* БИМ В-264 R+Str как модель для изучения роли антибиоза в межмикробных взаимодействиях // “Молекулярные механизмы генетических процессов и биотехнология”: Материалы междунар. конф., Минск, 23-25 ноября 2001 г. / Национальная академия наук, Институт генетики.- Мн., 2001.
 39. Лобанок А.Г., Коломиец Э.И. Развитие исследований по разработке микробных пестицидов в институте микробиологии НАН Беларуси // "Интегрированные системы защиты растений. Настоящее и будущее": Материалы Междунар. конф., Минск-Беларусь, 15-17

- июля 2002 г. / Мин-во сельского хоз-ва и продов. РБ; Академия аграрных наук Республики Беларусь; НИИРУП “БелИЗР”; Междунар. организация по биологической борьбе с вредными животными и растениями (МОББ).- Мн., 2002.- С. 268-270.
40. Коломиец Э.И., Лобанок А.Г. Итоги научных исследований по разработке биопестицидов в институте микробиологии НАН Беларуси // The 3rd International Iran and Russia Conference “Agriculture and Natural Resources”, Moscow/Russia, September 18-20, 2002 г. / Moscow Timiriazev Agricultural Academy.- М., 2002.-С. 86-87.
 41. Лобанок А.Г., Коломиец Э.И. Состояние, проблемы и перспективы организации отечественного производства биопестицидов -242. // “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. / Национальная академия наук Беларуси, Концерн “Белбиофарм”, Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.– С. 241
 42. Л.Н.Григорцевич, Р.В.Супранович, Э.И.Коломиец, В.С.Дичковская. Новый биологический препарат “Фрутин” против болезней плодовых культур. Защита растений.- 2002. - № 4. - С.14-15.
 43. Молчан О.В. Оптимизация питательной среды для глубинного культивирования *Bacillus subtilis* - антагониста фитопатогенной микрофлоры // “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г.- С.253-255.
 44. Т.В.Романовская, О.В.Молчан, Э.И.Коломиец, Л.Д.Михеева, Р.В.Супранович. Динамика роста и спорообразования глубинной культуры *Bacillus subtilis* -антагониста фитопатогенной микрофлоры. “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г.- С. 73-74.
 45. Оптимизация технологических параметров глубинного культивирования *Bacillus subtilis* – антагониста фитопатогенной микрофлоры в лабораторном и опытно-промышленном ферментерах / Э.И.Коломиец, Т.В.Романовская, О.В.Молчан., Н.А.Здор, Л.А.Орлова // “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г.- С.232-233.
 46. Grigortsevich L., Kolomiets E., Molchan O. Antagonistic action of *Bacillus* and *Streptomyces* strains against fruit crop pathogens // Bulletin of the Polish Academy of Sciences. Ser. Biological Sci.- 2002. –Vol. 50, № 2.– P. 95-97.
 47. Здор Н.А., Жук Г.В., Коломиец Э.И. Влияние промоторов адгезии на сохранность биопестицида бацитурин на листьях огурца // “Защита растений на рубеже XXI века”: Материалы науч.- практ. конф., посвящен. 30-летию БелНИИЗР, Минск-Прилуки, 19-21 февраля 2001 г./ Мин-во с/х и продовольствия РБ. Академия аграрных наук РБ. БелНИИЗР. – Минск: Белбизнеспресс, 2001. – С.376-379.
 48. Коломиец Э.И., Здор Н.А., Жук Г.В. и др. Основы технологии получения биоинсектицида бацитурин. “Молекулярные механизмы генетических процессов и биотехнология”: Материалы междунар. конф., Минск, 23-25 ноября 2001 г. Национальная академия наук, Институт генетики.- Мн., 2001.
 49. Здор Н.А., Коломиец Э.И., Прищепа Л.И. Перспективы использования биоинсектицида “Бацитурин” для защиты растений в условиях защищенного грунта // The 3rd International Iran and Russia Conference “Agriculture and Natural Resources”, Moscow/Russia, September 18-20, 2002 г. / Moscow Timiriazev Agricultural Academy.- М., 2002.- С. 84.
 50. И.Коломиец, Н.А.Здор, Г.В.Жук, Н.В.Евсегнеева, Л.А.Орлова, Л.Д.Михеева Оптимизация технологических параметров глубинного культивирования *Bacillus thuringiensis* 24 - основы биоинсектицида “Бацитурин”. “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. Национальная академия наук Беларуси, Концерн “Белбиофарм”, Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.– С.230-231.
 51. Н.В.Евсегнеева, Г.В. Жук, Н.А.Здор, Т.В.Романовская. Спектр биологического действия биоинсектицида “Бацитурин”. “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г.- С.217-218.

52. Романовская Т.В. Интенсификация спорообразования бактерий рода *Bacillus* как основа повышения эффективности биопестицидов // “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г.- С. 265-266.
53. Прищепа Л., Микульская Н., Баян Ц., Поповска-Новак Э., Мержеевска Э. Поиск высоковирулентных штаммов энтомопатогенного гриба *Beauveria bassiana* и сохранность его в почве после интродукции. // Информ. бюлл. ВПРС МОББ.- С-Петербург, 2002., с. 80-85.
54. Янковская Е.Н. Влияние энтомопатогенного гриба *Paecilomyces fumosoroseus* (Wize) Brownet на энкарзию (*Encarsia formosa* Yah). Интегриров. системы защиты растений. Настоящее и будущее. Мат. междунар. науч. конференции, посвящ. 90-лет. со дня рождения А.Л.Амбросова и 65-лет. со дня рождения В.Ф.Самерсова. Минск, 15-17 июля 2002г. Мн., 2002., с. 219.
55. Комбикорма и кормовые добавки. Справочное пособие. УП “Экоперспектива”, Мн. 2002.
56. Пучкова Т.А., Бабицкая В.Г., Щерба В.В., Анисимова Н.И., Новоша Ю.В., Пармон С.В. Полисахариды глубинного мицелия гриба *Lentinus edodes* (Berk.) Sing //“Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с. 191-192.
57. Бабицкая В.Г. Грибные пищевые добавки. //“Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с. 202-203.
58. Пленина Л.В., Лобанок А.Г., Бабицкая В.Г., Хлюстов С.В., Щерба В.В., Рожкова З.А., Осадчая О.В., Филимонова Т.В. Глубинный мицелий гриба *Lentinus edodes* (Berk.) Sing - основа биологически активной пищевой добавки. //“Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с. 240-241.
59. Пленина Л.В., Пучкова Т.А., Хлюстов С.В., Романовская Т.Р., Игнатенко С.И., Будай Т.И., Анисимова Н.И. Иммунотропная активность глубинного мицелия базидиальных грибов. //“Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с. 68-69.
60. Пленина Л.В., Хлюстов С.В., Бабицкая В.Г., Деревнина О.Н., Лопатенто Ю.С., Федорович С.Л., Пучкова Т.А., Анисимова Н.И. Гепатопротекторная активность глубинного мицелия гриба *Lentinus edodes* (Berk.) Sing и *Ganoderma lucidum* (Kurt: Fr.) P. Karst. //“Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г., с. 166-167.
61. Пленина Л.В., Бабицкая В.Г., Пучкова Т.А., Рожкова З.А. Биологическая активность глубинной биомассы лекарственного гриба *Lentinus edodes*. // Матер. междунар. науч. конф. “Физиология и биохимия культивируемых грибов”. Саратов, 2002г., с. 30-31.
62. Пленина Л.В., Щерба В.В., Бабицкая В.Г., Пучкова Т.А. БАПД лечебно-профилактического действия на основе лекарственных грибов. // Матер. междунар. научно-практич. конф., Минск, 3-4 окт. 2002г.
63. Якимович Н.Н., Якимович И.В., Гринько В.Н. и др. Получение высокоактивных штаммов *Corynebacterium glutamicum* - продуцентов изолейцина и лейцина. “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. Национальная академия наук Беларуси, Концерн “Белбиофарм”, Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.– С. 161.
64. Чаевский С.И., Якимович М.Н., Попок Е.В., Якимович И.В. Влияние ростовых факторов на биосинтез L- аргинина культурой *Escherichia coli*. “Микробиология и биотехнология XXI столетия”: Материалы Междунар. конф., Минск, 22-24 мая 2002 г. Национальная академия наук Беларуси, Концерн “Белбиофарм”, Научный совет по проблемам биотехнологии, Институт микробиологии НАН Беларуси.- Мн, 2002.– С. 194.
65. Инструкция по проведению санитарно-гигиенической оценки микроорганизмов-продуцентов и изучению качества продуктов микробиологического синтеза кормового назначения в целях постановки их на производство утв. Минздравом СССР 30.03.85г.

66. Методические рекомендации "Обоснование критерия оценки патогенности мицелиальных грибов-продуцентов допустимости применения их в промышленности" утв. Минздравом РСФСР 22.06.86г.
67. Курасова В.В. с соавт. Методы исследования в ветеринарной микологии. "Колос", М. 1971.
68. СТБ 1.3-98 Государственный стандарт Республики Беларусь. Порядок разработки, согласования, утверждения и государственной регистрации технических условий. Госстандарт, Мн.
69. РД РБ 03180.47-98 Согласование технических условий с органами государственного надзора. Госстандарт, Мн.
70. СТБ 1155-99 Государственный стандарт Республики Беларусь. Фармакопейные статьи. Порядок разработки, согласования и утверждения. Госстандарт, Мн.
71. СТБ 5.2.13-99 Национальная система сертификации Республики Беларусь. Порядок проведения сертификации лекарственных средств. Госстандарт, Мн.
72. СТБ 5.1.05-96 Национальная система сертификации Республики Беларусь. Сертификация систем качества. Порядок проведения. Госстандарт, Мн.
73. СТБ 5.1.04-96 Национальная система сертификации Республики Беларусь. Порядок проведения сертификации продукции. Общие требования. Госстандарт, Мн.
74. РД 0408.2-96 Технологические регламенты производства. Порядок разработки. Белбиофарм, Мн.
75. МУ 37605353-3-98 Надлежащая производственная практика. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Концерн "Белбиофарм". Мн. 1998.
76. Положение о регистрационных испытаниях и регистрации пестицидов в Республике Беларусь. Госхимкомиссия, Мн. 1996.
77. Каталог пестицидов и удобрений, разрешенных для применения в Республике Беларусь. Мн.
78. Республиканский классификатор сырья, нормы его ввода в комбикорма и основные показатели качества сырья и комбикормов. Мн.
79. Сан ПиН № 11-19-94 Республиканские санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы. Перечень регламентированных в воздухе рабочей зоны вредных веществ. Минздрав. Мн. 1994.
80. Информация о VIII сессии Генеральной ассамблеи Восточно-Палеарктической региональной секции (ВПРС) Международной организации по биологической борьбе с вредными животными и растениями (МОББ). Инф. бюлл. ВПРС МОББ. Всероссийский НИИ защиты растений. С-Петербург, 2002.
81. Гребенчикова И.А., Ручай Н.С., Маркевич Р.М., Гриц Н.В., Янковский Ч.Ю. "Технология анаэробной локальной очистки сточной воды Бобруйского гидролизного завода". Тезисы докладов на Международной научно-технической конференции "Новые технологии рециклинга вторичных ресурсов", 24-26 октября 2001г., Мн., стр. 149-152.