

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Брейдак Олександр Андрійович на тему: “Комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка діазоліну з розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в об’єктах довкілля”, яка представлена у спеціалізовану вчену раду Д64.600.06 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія

Актуальність теми. Розробка системи профілактичних заходів, спрямованих на попередження негативного впливу чинників виробничого середовища, є одним з найбільш важливих напрямків розвитку сучасної гігієнічної науки. До теперішнього часу багато аспектів цієї проблеми у хіміко-фармацевтичному виробництві вирішені недостатньо. Тому, висвітлені в роботі Брейдак О.А. результати експериментального дослідження токсичних властивостей вітчизняного лікарського засобу діазоліну та розробка комплексу профілактичних міроприємств для умов промислового виробництва з метою профілактики отруень, є актуальними.

Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми “Наукове обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту лікарських препаратів в об’єктах довкілля та розробка кількісних методів їх визначення у повітрі” (державний реєстраційний номер 0109U000023), виконаної відповідно до плану науково-дослідної роботи центральної науково-дослідної лабораторії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Новизна основних положень та висновків дисертації, її наукове та практичне значення. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше на встановлено параметри токсичності діазоліну при інгаляційному шляху надходження в організм лабораторних тварин. Визначено його вплив на гематологічні, біохімічні показники і гістоструктуру тканин внутрішніх органів щурів. Показано, що гострий і субхронічний вплив на організм тварин діазоліном характеризується переважанням симптомів порушень центральної нервової системи. Виявлено сильну кумулятивну активність і високу небезпеку діазоліну при інгаляційному шляху надходження, що свідчить про ймовірність

несприятливого впливу на здоров'я працюючих у виробничих умовах. Вперше доведено, що діазолін впливає на показники клітинної та гуморальної ланки природженого та набутого імунітету, що може призвести до формування алергійних та аутоімунних реакцій. Проведена гігієнічна оцінка умов праці на хіміко-фармацевтичному виробництві свідчить про забруднення повітря робочої зони діазоліном в концентраціях, що перевищують рекомендований безпечний рівень в двічі. Науково обґрунтовано гігієнічні регламенти допустимого вмісту діазоліну в повітрі робочої зони виробничих приміщень, атмосферному повітрі населених місць, воді відкритих водойм.

Практичне значення роботи полягає в тому, що одержані результати покладені в основу наукового обґрунтування ОБРВ діазоліну в повітрі робочої зони виробничих приміщень. Розроблено та впроваджено в практику методику вимірювання концентрацій діазоліну у повітрі робочої зони та комплекс санітарно-гігієнічних і медико-профілактичних заходів, спрямованих на покращення умов праці та збереження здоров'я працівників, що контактують з речовиною.

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрах гігієни та профілактичної токсикології, фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та підприємстві ПАТ "Фармак" (м. Київ).

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертаційної роботи Брейдак О.А. у повній мірі відображені у 14 публікаціях, з них 5 статей (з яких 2 одноосібні) в рекомендованих МОН України наукових фахових виданнях, 2 статті – у наукових фахових виданнях інших держав, 3 статті і 3 тези доповідей – в інших виданнях, 1 інформаційне повідомлення

Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення. Дисертаційна робота Брейдак О.А. "Комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка діазоліну з розробкою гігієнічних регламентів

допустимого вмісту в об'єктах довкілля", викладена за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, розділу щодо матеріалів, об'єктів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, підсумку, висновків, списку літератури обсягом 176 джерел, 5 додатків. Обсяг роботи становить 145 сторінок комп'ютерного тексту, ілюстрації представлені 2 рисунками та 24 таблицями.

В першому розділі проведено аналіз даних наукової літератури стосовно існуючих у промисловому виробництві лікарських засобів шкідливих виробничих факторів, розглянуто аспекти екологічної оцінки хіміко-фармацевтичних підприємств, як забруднювачів довкілля та наведено характеристику діазоліну - представника антигістамінних препаратів першої генерації. У підсумку розділу авторка звертає увагу, що діазолін, виробництво якого відбувається на вітчизняних підприємствах, залишиться упродовж тривалого часу одним з основних засобів для лікування алергічних захворювань. Незважаючи на тривалу історію застосування діазоліну у лікарській практиці та суто вітчизняне виробництво цієї субстанції, дані про токсичні властивості цього препарату обмежені. До цього часу також не розроблені гігієнічні регламенти діазоліну для об'єктів довкілля.

У зв'язку з цим актуальним є встановлення параметрів токсичності і гігієнічних показників, що дозволить науково обґрунтування гігієнічні нормативи діазоліну у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі та воді відкритих водойм.

Слід зазначити, що аналітичний огляд перевантажений фармакологічними і клінічними даними використання препарату. Слід посилити гігієнічну доцільність дослідження діазоліну.

В розділі 2 охарактеризовані дані стосовно об'єкта і методів його досліджень.

Слід зазначити, що дисертантом використаний широкий арсенал сучасних методів досліджень (токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних,

імунологічних, фізико-хімічних) адекватних як меті, так і сформульованим завданням дисертаційної роботи.

Вважаю за необхідне посилання в цьому розділі на міжнародні вимоги з етики поводження з лабораторними тваринами, а також вказати на ліцензійність математичного програмного опрацювання результатів дослідження.

Результати власних досліджень представлені в розділах 3-6 дисертаційної роботи.

Розділ 3 “Гігієнічна оцінка умов праці у виробництві діазоліну та розробка методики кількісного визначення діазоліну в повітрі” присвячений гігієнічній характеристиці промислового виробництва діазоліну та розробці методики його кількісного визначення у повітрі робочої зони. Встановлено, що лікарський засіб діазолін випускається у двох лікарських формах – драже і таблетки. Процес виробництва драже складається з 4-х стадій. стадій: 1) приготування цукрового сиропу, 2) приготування глясувальної маси, 3) одержання цукрової крупки, 4) одержання драже діазоліну.

Основними виробничо-професійними групами, які зайняті у виробництві драже є: дражувальники, слюсарі з ремонту устаткування та інженерно-технічні працівники. Дражувальники упродовж 70-85% часу зміни знаходяться безпосередньо на ділянці, здійснюючи нагляд за технологічним процесом. Слюсарі-ремонтники проводять ремонтно-налагоджувальні роботи як безпосередньо на ділянці виробництва, так і в ремонтних майстернях. Для інженерно-технічних працівників основним обов'язком є прийняття рішень по виконанню технологічного регламенту і забезпечення ефективної роботи обладнання. Упродовж зміни вони знаходяться як на ділянці, так і в службових приміщеннях.

Основними виробничими шкідливостями на стадії виробництва драже є аерозоль дезінтеграції діазоліну, висока температура (до 30⁰ С) і інтенсивний шум (82-85 дБА), джерелом якого слугує мотор дражувального котла. Окрім того шум генерують цукрові кульки, основа драже і драже, коли вдаряються

один до одного при їх перемішуванні. Вміст діазоліну у повітрі робочої зони на робочому місці дражувальника біля дражувального котла досягає 2 мг/м^3 .

Процес виготовлення таблеток діазоліну складається з наступних стадій: 1) підготовка сировини, 2) приготування таблетмаси, 3) таблетування, 4) фасування й упакування готових лікарських форм. Таблетки містять допоміжні речовини: лактоза, цукор рафінад, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний.

Основними виробничо-професійними групами є: апаратники, машиніст-таблетувальник, слюсарі з ремонту устаткування та ІТП.

На стадіях підготовки сировини, приготування таблетмаси та таблетування діазолін може потрапляти в організм працюючих через дихальні шляхи та шкірні покриви. Виміряні концентрації препарату у повітрі робочої зони при цьому становили $0,5-1,2 \text{ мг/м}^3$.

Приміщення таблетування обладнані комп'ютеризованими роторними таблетпресами, робота яких супроводжується шумом у межах 81-83 дБА.

Для визначення вмісту діазоліну у повітрі робочої зони було розроблено фотометричну методику, яка базується на вимірюванні світлопоглинання розчину сполуки фіолетового кольору, що утворюється в результаті реакції нітрузування діазоліну нітритом натрію в середовищі сірчаної кислоти.

Слід зауважити, що розроблена методика вимірювання масової концентрації діазоліну в повітрі робочої зони пройшла метрологічну атестацію Державним підприємством "Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації та захисту прав споживачів (Укрметртестстандарт)" Мінікономрозвитку України (Свідоцтво Укрметртестстандарту про атестацію МВВ № 081/12-0895-14 від 19.03.2014 р.) та погоджена МОЗ України.

Результати досліджень розділу 3 оприлюднені на 1 науково-практичній конференції та висвітлені в 2 публікаціях.

Разом з тим, на с. 54-55 необхідно привести не максимальні, а середні концентрації діазоліну. Також слід більш ретельно представити процеси очищення промислових скидів, їх нейтралізації, фізико-хімічної очистки, тощо, а також вказати наявність у підприємства екологічного дозволу на скид промислових стоків у міську каналізацію.

У розділі 4 “Оцінка токсичності і характеру біологічної дії діазоліну в гострих та підгострих дослідах та багаторазовому нанесенні на шкіру” наведено параметри токсичності діазоліну при попаданні в організм перорально, інгаляційно і через неушкоджену шкіру.

Автором встановлено, що середньосмертельні дози діазоліну для лабораторних тварин знаходяться в діапазоні 9000 мг/кг – 10000 мг/кг. При гострому пероральному отруєнні розвиваються симптоми ураження центральної нервової системи. Загибель білих мишей та білих щурів відбувається упродовж першої доби. Видова та статева чутливість тварин до дії діазоліну слабо виражена.

При внутрішньочеревному введенні середньосмертельна доза діазоліну становить 326,0 мг/кг, що відповідає 4 класу небезпеки (речовина малотоксична).

При моделюванні інгаляційного шляху надходження діазолін у максимальній концентрації (2000 мг/м³) викликає порушення частоти дихання і адинамію. При цьому загибелі тварин не зафіксовано упродовж всього періоду спостереження (14 діб). Розрахункова середньосмертельна концентрація діазоліну для білих щурів дорівнює 2818 мг/м³ (II клас небезпеки), згідно ГОСТ 12.1.007-76.

Поріг гострої інгаляційної дії діазоліну за зміною ЦК та СПП знаходиться на рівні 1050 мг/м³.

Слід зауважити, що зона гострої дії (Zac) діазоліну дорівнює 2,68 і дозволяє віднести його за цим показником до I класу небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

Діазолін не володіє резорбтивно-токсичним ефектом при попаданні на шкіру. Викликає слабо виражене подразнення слизових оболонок очей.

Субхронічний пероральний вплив діазоліну характеризується симптомами ураження центральної нервової системи та проявами сильної кумулятивної дії.

Результати досліджень розділу 4 оприлюднені на 1 науково-практичній конференції та висвітлені в 3 публікаціях.

Вважаю, що в цьому розділі бракує даних щодо кількості тварин, а на с. 71 – результатів їх видової та статевої чутливості.

П'ятий розділ “Дослідження віддалених ефектів впливу та імунотоксичної дії діазоліну”.

Дослідження віддалених ефектів впливу засвідчили, що діазолін в дозах 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) і 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) не змінює функціональних та морфологічних показників сперматогенезу білих щурів.

Введення діазоліну вагітним самкам білих щурів внутрішньошлунково в дозах 40,0 (1/250 DL₅₀) мг/кг і 8,0 (1/2500 DL₅₀) мг/кг не впливало на стан і поведінку самок, динаміку зміни маси тіла, тривалість вагітності та показники доімплантаційної і постімплантаційної загибель плодів.

Дослідження імунотоксичної дії діазоліну було здійснено за принципом етапності. На I етапі проведено сенсibilізацію мурчаків та визначено ступінь сенсibilізації, на II етапі визначено стан неспецифічної реактивності організму, на III та IV етапах визначено стан, відповідно, клітинного і гуморального ланцюжків імунітету.

Встановлено, що при внутрішньошкірній сенсibilізації діазолін викликає у периферичній крові мурчаків зростання популяції загальних лейкоцитів та кількості еозинофільних і лімфоцитарних клітин, зменшення нейтрофільних лейкоцитів, впливає на показники клітинного адаптивного імунітету (зростання у 1,3 рази абсолютної кількості Т-лімфоцитів CD₃, у 1,2 рази пулів Т-хелперних CD₄ лімфоцитів, у 1,5 разів Т-супресорних CD₈ клітин, у 1,3 рази пулу НК-клітин), змінює показники гуморального імунітету (зростання в крові у 1,4

рази циркулюючих імунних комплексів), що вказує на алергізацію організму з можливим розвитком аутоалергічних реакцій при умові подальшого постійного впливу діазоліну.

Результати досліджень розділу 5 оприлюднені на 1 науково-практичній конференції та висвітлені в 3 публікаціях.

Зауважень до цього розділу не має.

Розділ 6 “Аналіз та узагальнення результатів досліджень” містить узагальнюючий аналіз отриманих результатів з залученням даних літератури, порівняльну оцінку параметрів небезпеки антигістамінних препаратів першого, другого та третього покоління, що використовуються у педіатричній практиці, обґрунтування орієнтовно безпечних рівнів впливу діазоліну у повітрі робочої, атмосферному повітрі, воді водойм та комплексу профілактичних заходів.

Дисертаційна робота завершується 6 висновками, які повністю відповідають результатам проведених досліджень.

Слід зазначити необхідність доопрацювання профілактичних заходів мінімізації впливу діазоліну, їх розширення і систематизації.

В цілому робота виконана ретельно, характеризується логічним та взаємопов'язаним стилем викладання, написана грамотно. Але враховуючи публічність представлення дисертації та задля наукової дискусії прошу відповісти на декілька запитань:

1. Яким чином впливає діазолін на розвиток алергічних реакцій у тварин в експерименті. В чому полягає його вплив на механізми їх виникнення?

2. Оскільки діазолін це препарат 1 групи небезпеки, яке Ваше відношення до його моніторингу саме у виробничих умовах?

3. Ваші дослідження стали підґрунтям встановлення гігієнічних регламентів для повітря і води. Яка Ваша думка щодо характеру впливу виробничих скидів і викидів на стан об'єктів довкілля – води, водойм та атмосферне повітря сельбищних територій?

Висновок

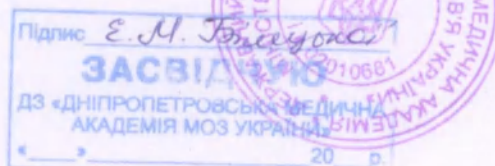
Дисертаційна робота Брейдак О.А. "Комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка діазоліну з розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в об'єктах довкілля" представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія є завершеною самостійною науково-дослідною роботою у якій на основі узагальнення результатів проведених токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних і фізико-хімічних досліджень розроблено та науково обґрунтовано комплекс профілактичних заходів з оздоровлення умов праці під час виробництва антигістамінного препарату першого покоління - діазоліну.

За актуальністю, методичним рівнем проведення досліджень, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів, повнотою викладу матеріалів в опублікованих роботах та рівнем їх впровадження дисертація Брейдак Олександр Андріївни повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук (п. 9 та п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», який затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 із змінами та нормативним вимогам до кандидатських дисертацій), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

Завідуюча кафедрою загальної гігієни
ДЗ «Дніпропетровської медичної
академії МОЗ України»
доктор медичних наук, професор

Е.М. Білецька

*Відгук оприлюднено
суб'єктом кандидатом
до спеціалізованої
вченої ради 07.06.2019*



*Вісний секретар О.М. Ученний секретар,
проф. Олександр У.М.*