

Голові спеціалізованої вченої ради
Д 64.600.06 Харківського
національного медичного
університету,
д. мед. н., професору Огнєву В. А.

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Завгороднього Ігора Володимировича на дисертаційну роботу
Брейдак Олександри Андріївни на тему “Комплексна токсиколого-
гігієнічна оцінка діазоліну з розробкою гігієнічних регламентів
допустимого вмісту в об’єктах довкілля”, що представлена на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.06
Харківського національного медичного університету
за спеціальністю 14.02.01 – «Гігієна та професійна патологія»**

Актуальність теми дисертації.

Актуальність теми дисертаційного дослідження Брейдак О. А. зумовлена важливим соціально-економічним значенням хіміко-фармацевтичного виробництва. Від стану справ у цій галузі значною мірою залежать можливості держави у підтриманні здоров'я нації та зміцненні економічної незалежності. Хіміко-фармацевтична промисловість виробляє близько 1400 із 3000 препаратів, що продаються в Україні. Створення і промисловий випуск лікарських засобів спричиняє забруднення виробничого середовища, вплив на стан здоров'я контингенту, галузі, що працює, при цьому провідним несприятливим чинником є токсичний - забруднення повітря робочої зони сировинними, проміжними і кінцевими продуктами на різних стадіях технологічного процесу. Тому промислове виробництво лікарських препаратів обумовлює необхідність ефективної профілактики їх впливу на організм працюючих, з проведенням повної токсикологічної оцінки та обґрунтуванням допустимого рівня вмісту в повітрі робочої зони. Саме цим питанням присвячене дисертаційне дослідження Брейдак О.А.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

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 "Центральної науково-дослідної лабораторії та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького".

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечується аналізом даних літератури, застосуванням комплексу сучасних гігієнічних, токсикологічних, біохімічних, імунологічних, морфологічних, медико-статистичних методів дослідження. Робота ґрунтується на видах лабораторних тварин у достатній кількості (білі щури – 82; миші – 80; мурчаки – 16 і кролик), виконана на сучасному науково-методичному рівні і проводилась відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (протокол Комісії з біоетики № 3 від 14.03.2016 р.).

Новизна дослідження та одержаних результатів

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 й гістологічну структуру тканин внутрішніх органів щурів. Показано, що гостре й субхронічне отруєння організму 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. Уперше доведено, що діазолін впливає на показники клітинної та гуморальної ланки природженого та набутого імунітету, що може спричинити формування алергійних та аутоімунних реакцій. Проведена гігієнічна оцінка умов праці на хіміко-фармацевтичному виробництві свідчить про забруднення повітря робочої зони діазоліном у концентраціях, що перевищують рекомендований безпечний рівень удвічі. Науково обгрунтовано гігієнічні регламенти допустимого вмісту діазоліну в повітрі робочої зони виробничих приміщень, атмосферному повітрі населених місць, воді відкритих водойм.

Набуло подальшого розвитку знання щодо застосування комплексних досліджень щодо розроблення гігієнічних регламентів допустимого вмісту лікарських засобів у повітрі робочої зони для підвищення вимог до якості виробничого середовища на фармацевтичних підприємствах та безпеки праці робітників в умовах виробництва потенційно шкідливих для здоров'я хімічних речовин.

Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради

Дисертаційна робота Брейдак О. А. на тему "Комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка діазоліну з розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в об'єктах довкілля" за змістом відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 64.600.06 Харківського національного медичного університету.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що одержані результати покладені в основу наукового обгрунтування гігієнічного регламенту допустимого вмісту діазоліну в повітрі робочої зони виробничих приміщень. Розроблено та впроваджено в практику державного санітарно-епідеміологічного нагляду 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. Запропоновано гігієнічні регламенти допустимого вмісту діазоліну в атмосферному повітрі та воді водою.

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на профільних кафедрах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та на підприємстві виробнику лікарського засобу ПАТ "Фармак", м. Київ.

Характеристика розділів та оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота Брейдак О.А. "Комплексна токсиколого-гігієнічна оцінка діазоліну з розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в об'єктах довкілля", побудована за класичною 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 тексту комп'ютерного набору, ілюстрації представлені 2 рисунками та 24 таблицями.

Анотація написана українською та англійською мовами і містить основні відомості про результати досліджень наукову новизну, обґрунтування гігієнічних нормативів та список публікацій здобувача. На підставі проведених експериментальних досліджень, розрахунків з використанням формул кореляційної регресії, які враховують середньосмертельну дозу препарату, поріг гострої інгаляційної дії, мінімальну добову і найвищу добову терапевтичні дози, порівняльної оцінки з параметрами токсичності антигістамінних препаратів, для яких гігієнічні нормативи встановлені у законодавчому порядку, затвердженому МОЗ України, орієнтовний безпечний рівень впливу діазоліну у повітрі робочої зони виробничих приміщень $1,0 \text{ мг/м}^3$. Розроблено фотометричну методику вимірювання концентрацій діазоліну у повітрі, а також комплекс заходів, який забезпечує оздоровлення умов праці та профілактику негативного впливу на організм працюючих. Рекомендовано орієнтовно безпечний рівень діазоліну в атмосферному

повітрі на рівні $0,1 \text{ мг/м}^3$ та орієнтовний допустимий рівень діазоліну у воді відкритих водойм на рівні $0,25 \text{ мг/дм}^3$.

Вступ відповідає вимогам діючої форми і дає загальне уявлення про актуальність проблеми й обґрунтовує необхідність проведення даного дослідження. Містить мету й завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи.

У першому розділі проведено аналіз даних наукової літератури стосовно існуючих у промисловому виробництві лікарських засобів шкідливих виробничих чинників, розглянуто аспекти екологічної оцінки хіміко-фармацевтичних підприємств як забруднювачів довкілля та наведено характеристику діазоліну - представника антигістамінних препаратів першої генерації.

У підсумку зроблено висновок, виробництво діазоліну відбувається на вітчизняних підприємствах упродовж тривалого часу. Цей лікарський засіб є одним з основних для лікування алергійних захворювань. Дані про токсичні властивості діазоліну обмежені, гігієнічні регламенти допустимого вмісту препарату для об'єктів довкілля не розроблені.

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

У розділі 2 «Матеріали та методи досліджень» охарактеризовані дані стосовно об'єкта і методів його досліджень.

Для досягнення мети були заплановані експерименти з використанням сучасних гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних, фізико-хімічних методів 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» містить

інформацію про процеси виготовлення лікарського засобу у вигляді драже і таблеток.

Визначено, що процес виробництва діазоліну супроводжується надходженням препарату в повітря робочої зони, потраплянням його на шкіру, слизові оболонки й забрудненням спецодягу працюючих.

Концентрації діазоліну у повітрі робочої зони, досягають при виготовленні драже на робочому місці дражувальника біля дражувального котла 2 мг/м^3 , а при виготовленні таблеток коливаються від $0,5 \text{ мг/м}^3$ до $1,2 \text{ мг/м}^3$. Робота дражувальних котлів і таблетпресів супроводжується інтенсивним шумовим навантаженням. Найбільш несприятливі умови праці спостерігаються у виробничо-професійної групи дражувальників на стадії одержання драже, апаратників на стадіях фільтрації та сушіння, машиністів-таблетувальників на стадії таблетування, де відбувається інтенсивне надходження аерозолію діазоліну в повітря робочої зони. Виходячи з цього, можна прогнозувати наявність шкідливості й небезпеки хімічного чинника умов праці у виробництві лікарського засобу, що визначило необхідність докладного вивчення токсичних властивостей діазоліну.

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.

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.

Визначено, що параметри гострої пероральної токсичності діазоліну становлять 10000 мг/кг і 9000 мг/кг для щурів і мишей відповідно (4 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76). При гострому пероральному отруєнні діазолін уражає центральну нервову систему. Смертельні концентрації при

інгаляційному впливі не досягнути. Поріг гострої інгаляційної дії знаходиться на рівні 1050 мг/м^3 за змінами циркулюючих імунних комплексів та сумаційно-порогового показника. Резорбтивно-токсичного ефекту при потраплянні на шкіру діазолін не має. При нанесенні на слизові оболонки здійснює виражену слабку ушкоджувальну дію. Підгострий пероральний вплив діазоліну характеризується симптомами ураження центральної нервової системи з проявами сильної кумулятивної дії ($K_{\text{cum}} = 0,96$).

П'ятий розділ "Дослідження віддалених ефектів впливу та імунотоксичної дії діазоліну" містить результати досліджень гонадотоксичного, ембріотоксичного та імунотоксичного впливу препарату також.

Доведено, що діазолін не створює реальної небезпеки розвитку гонадотоксичного та ембріотоксичного ефектів. Вплив препарату в дозах 100 мг/кг ($1/100 \text{ DL}_{50}$) і 20 мг/кг ($1/500 \text{ DL}_{50}$) не змінює розмір та масу сім'яників білих щурів, не впливає на рухливість сперматозоїдів, окисно-відновні процеси, їх осмотичну та кислотну резистентність.

З'ясовано, що рівні впливу діазоліну $40,0 \text{ мг/кг}$ ($1/250 \text{ DL}_{50}$) та $8,0 \text{ мг/кг}$ ($1/1250 \text{ DL}_{50}$) не змінюють показники доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної летальності. Такі показники ембріогенезу, як кількість жовтих тіл, кількість місць імплантації та передімплантаційна загибель суттєво не відрізнялися в контрольній та експериментальних групах.

Констатовано, що при внутрішньошкірній сенсibiliзації діазолін викликає зміну клітинної складової природного та адаптивного імунітету зі збільшення у крові числа загальних лейкоцитів та перерозподілом лейкоцитарних фракцій у бік зростання пулу еозинофільних лейкоцитів у 1,4 раза, лімфоцитів у 1,3 рази, зменшення в 1,2 раза кількості нейтрофілів, зростання у 1,3 раза природних кілерів CD_{16} , зростання питомої частки лімфоцитарного пулу клітин, унаслідок збільшення Т-клітинної CD_3 та В-клітинної CD_{22} фракції лімфоцитів. Зафіксовано субпопуляційні зміщення

пулів у загальній популяції CD₃ із зростанням у 1,2 раза CD₄ та 1,5 раза CD₈ і зниженням у 1,3 раза імунорегуляторного індексу CD₄/CD₈. Імунорегуляторна стадія імунної відповіді при сенсibiliзації мурчаків діазоліном перебігає з випередженням імуносупресивного напрямку імунних процесів спрямованих на гальмування механізмів розвитку алергійних реакцій й має адаптивний характер.

Розділ 6 “Аналіз та узагальнення результатів досліджень” містить узагальнюючий аналіз отриманих результатів із 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 зони, в атмосферному повітрі, воді водойм.

Висновки і практичні рекомендації відповідають поставленим в роботі завданням, випливають із одержаних результатів, чітко сформульовані й обґрунтовані.

Список використаних джерел оформлений згідно із сучасними вимогами, включає 176 джерел, з яких 115 викладено кирилицею, а 61-латиницею.

Додатки включають впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальний процес на кафедрах гігієни та профілактичної токсикології і фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, свідоцтво про атестацію методики вимірювання концентрацій діазоліну у повітрі, інформаційне повідомлення Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації і Львівського обласного центру здоров'я, акт впровадження на ПАТ "ФАРМАК" та список публікацій здобувача.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті. Основні положення дисертаційної роботи Брейдак О. А. повною мірою відображено в 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

Зауваження та запитання щодо дисертації

Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи та автореферату Брейдак О.А. немає.

При загальній позитивній оцінці проведеної автором роботи, залишаються деякі дискусійні запитання та зауваження, що потребують додаткового пояснення та коментарів у ході офіційного захисту.

Запитання:

1) У дисертаційній роботі використовувались лабораторні тварини. Чи можливо було провести оцінку впливу діазоліну на якість органів та систем або визначити токсичність за допомогою альтернативних тест-систем?

2) Чи можна порівняти терапевтичну дозу діазоліну з дозою, яка може реально надходити в організм робітників на рівні показника ОБРВ? Які гігієнічні висновки можна зробити?

3) Чи не доцільно було замість ОБРВ повітря робочої зони обґрунтувати ГДК з урахуванням того, що була проведена порівняльна оцінка з гігієнічними нормативами для інших антигістамінних препаратів? Це важливо для подальшої гармонізації гігієнічних нормативів з допустимими рівнями, що прийняті у Європейському Союзі, які Україна має імплементувати до 2024 року.

Зауваження:

1) В роботі проводилась оцінка віддалених ефектів впливу (ембріотоксичний, гонадотоксичний) з моделюванням перорального шляху введення. Доцільно було б виконати ці дослідження з використанням інгаляційного шляху введення.

2) Розроблений комплекс заходів попередження впливу на організм працівників доцільно було б впровадити на інші підприємствах, у тому числі і в м. Шостка, на підприємстві якого виробляють субстанцію для лікарського засобу Діазолін.

ЗАГАЛЬНИЙ 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, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.02.01 – «Гігієна та професійна патологія».

Офіційний опонент,
директор навчально-наукового інституту
якості освіти, професор кафедри гігієни та екології № 2
Харківського національного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



І. В. Завгородній

« _____ » _____ 2019 р.

*Відрук офіційного опонента
надіслав до спеціалізованої
вченої ради 06.06.2019р.
Володимир секретар*