

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Шафрана Леоніда Мойсейовича на дисертаційну роботу Яськів Ганни Ігорівни на тему: «Оцінка дисбіотичної та імуносенсибілізуючої дії лікарських засобів групи хінолонів при їх гігієнічній регламентації у повітрі робочої зони на прикладі нітроксоліну», 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 дисертації. В останні роки значно поширився інтерес хіміків, технологів, фармакологів і лікарів до похідних 8-гідроксихіноліну (8HQ), в тому числі нітроксоліну (5-нітро-8-гідроксихінону), завдяки нещодавно встановленим не тільки бактерицидним, антиоксидантним, але й цитостатичним властивостям, що робить їх перспективними в плані фармакотерапії широкого кола запальних, онкогенних захворювань, дисбіозу тощо. Стрімке зростання попиту на фармацевтичну продукцію мотивує розширення та впровадження нових потужностей і є невіддільним від проблеми забруднення виробничого середовища та його впливу на стан здоров'я працюючих. Проблема складається з двох важливих різнопланових аспектів. З одного боку, підвищення попиту на ринку ефективних лікарських препаратів широкого спектру дії, прогресивне зростання обсягів виробництва, в тому числі на вітчизняних хіміко-фармацевтичних підприємствах, і, з іншого, зростання кількості робітників, які мають виробничо зумовлений контакт з небезпечними для здоров'я працюючих властивостями при відсутності гігієнічних нормативів щодо хімічної безпеки і професійного здоров'я. З огляду на виражену специфіку, множинність аспектів і недостатню розробленість критеріально-методичної бази, гігієнічне нормування лікарських засобів і сировини, 8-HQ, зокрема, нітроксоліну, є одною з найбільш складних та відповідальних ланок цього процесу. Однак, незважаючи на тривалий промисловий випуск нітроксоліну, широке використання препарату у медичній практиці, відносно великі обсяги виробництва, гігієнічного нормативу допустимого вмісту сполуки

у повітрі робочої зони досі не розроблено. Останнє актуалізує проблему хімічної безпеки виробничої сфери і висуває на перший план також розробку попереджувальних та профілактичних заходів, направлених на усунення небажаних ефектів впливу лікарського засобу на здоров'я працюючих в умовах виробництва. В цьому сенсі важливо підкреслити, що проблему успішно вирішують представники Львівської токсиколого-гігієнічної школи професора Б.П. Кузьміна, до якої належить автор рецензованої дисертації.

Таким чином, актуальність напрямку і виконаних Г.І. Яськів наукових досліджень є безперечною, а обрана тема дисертаційної роботи – цілком обґрунтованою і доцільною. Дисертаційна робота є фрагментом наукової теми, яка виконувалась лабораторією промислової токсикології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького: «Наукове обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту лікарських препаратів в об'єктах довкілля та розробка кількісних методів їх визначення у повітрі» – номер державної реєстрації 0109u000023.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, є достатньо високим, забезпечується поетапним аналізом даних літератури, застосуванням комплексу сучасних, інформативних, достатньо чутливих, адекватних поставленим автором меті та завданням дослідження методів, в тому числі таких, що досить рідко входять до методичних баз робіт з гігієнічного нормування. Це, в першу чергу, стосується вивчення автором не тільки функціональних змін в організмі піддослідних тварин, а й динаміки стану мікробіому, особливо його урогенітального та товсто-кишкового сегментів (відомо, що на останній приходить більш ніж 60% мікробіому людини і ссавців). Г.І. Яськів не обмежилася доказовим виявленням експериментально встановленого дисбіозу у тварин, а й вивчила його важливі біохімічні та імунологічні механізми, які є найбільш чутливими елементами сформованого експозицією нітросоліном токсикозу. Робота ґрунтується на цілком достатній для об'єктивізації виявлених функціональних зрушень і гігієнічного нормування кількості та видах

піддослідних тварин (білі щури – 154; миші – 24; мурчаки – 16 і кролик) і виконана на сучасному науково-методичному рівні. Робота проводилась у відповідності з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», що зафіксовано Комісією з біоетики (протокол №1 від 18.01.2016р. та протокол №7 від 14.11.2018 р.). Первинна документація оформлена автором згідно з діючими вимогами і повністю відповідає фактичним даним, наведеним в тексті дисертації.

Основні положення, висновки та запропоновані, затверджені нормативні величини і рекомендації є обґрунтованими, базуються на статистично обробленій адекватними методами науковій інформації, що міститься в представлений до офіційного захисту роботі.

Новизна досліджень і одержаних результатів не викликають сумнівів, оскільки, незважаючи на тривалий промисловий випуск нітроксоліну, наукові підходи до обґрунтування, як і гігієнічні регламенти допустимого вмісту лікарського засобу у повітрі робочої зони до цього часу не розроблені. Автором вперше:

- визначено кумулятивні та алергенні властивості нітроксоліну, вплив на показники гемостазу (гематологічні, біохімічні), на клітинні реакції неспецифічного та системного імунітету; доведено імуносенсибілізуючу активність нітроксоліну з формуванням в організмі тварин патологічних реакцій алергічного генезу;
- встановлено і частково уточнено параметри токсичності нітроксоліну при різних шляхах надходження (пероральному, інгаляційному, при попаданні на шкіру та слизові оболонки) в організм лабораторних тварин в умовах гострого і субхронічного експериментів;
- науково обґрунтовані кількісні величини державних гігієнічних регламентів України щодо нітроксоліну, які, на думку офіційного опонента, можуть бути

поширені на інші препарати групи 8-NQ; вони ґрунтуються на результатах комплексних експериментальних досліджень, в яких в ході токсикометрії вивчено механізми функціональних зрушень в органах і системах організму на 4-х видах лабораторних тварин;

- удосконалено наукові підходи та методологію гігієнічного регламентування нових фармако-терапевтичних засобів з антимікробним механізмом дії за рахунок поглибленого вивчення динаміки розвитку дисбіозу у найбільш інформативних сайтах мікробіому людини та лабораторних тварин, а саме - урогенітального тракту та товстого кишківника;

- вивчено дисбіотичну дію нітроксоліну на структуру й кількісні показники видового складу мікрофлори урогенітального тракту та фекального біотопу щурів при багаторазовій інгаляційній дії препарату; встановлено порогову (5 мг/м^3) та діючу (15 мг/м^3) концентрації лікарського засобу;

- набуло подальшого розвитку знання щодо застосування комплексних досліджень з розробки 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;

- обґрунтовано необхідність вивчення специфічних ефектів впливу, зокрема дисбіотичної дії, для антимікробних препаратів при їх гігієнічній регламентації у повітрі робочої зони.

Практичне значення одержаних результатів полягає у таких нових, науково обґрунтованих і першочергових для хіміко-фармацевтичного виробництва рішеннях, як:

- обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту нітроксоліну у повітрі робочої зони (орієнтовно безпечний рівень впливу, затверджено постановою санітарно-епідеміологічної служби України від 21.01.2014р.; гранично допустиму концентрацію нітроксоліну, схвалено Комітетом з питань гігієнічного регламентування МОЗ України 21.03.2019р.);

- розроблений автором комплекс санітарно-гігієнічних і медико-профілактичних заходів, спрямованих на покращення умов праці та збереження здоров'я працівників, що контактують з нітроксоліном.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті підтверджується їх співставленням з текстом дисертації, кількісними та якісними характеристиками 14 опублікованих робіт, серед яких вісім статей (з них п'ять одноосібних), в тому числі: п'ять статей у наукових фахових виданнях, що входять до переліку затверджених МОН України, одна, що індексується в наукометричних базах, дві - в іноземних наукових виданнях, а також шість - тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Опубліковані праці та автореферат повністю відображають наукові положення, що викладені в дисертації.

Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання. У дисертаційній роботі Г.І. Яськів на основі узагальнення результатів проведених комплексних токсикологічних, гігієнічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних, мікробіологічних досліджень розроблено та науково обґрунтовано гігієнічні регламенти допустимого вмісту нітроксоліну у повітрі робочої зони, запропоновано комплекс профілактичних заходів із оздоровлення умов праці та практичних рекомендацій щодо попередження негативних ефектів впливу працюючих у виробництві нітроксоліну.

Автором розроблено і успішно використано з метою вивчення патогенетичних механізмів токсичної дії нітроксоліну і обґрунтування гігієнічних регламентів цього шкідливого фактору виробничого середовища три комплементарні експериментальні моделі, що дозволили охарактеризувати загальну токсичність препарату і всі необхідні для гігієнічного нормування параметри токсикометрії, розкрити нові механізми токсичної дії, перш за все, імуносупресії, а також внеску функціональних зрушень мікробіому у розвиток патології хімічної етіології.

Запропонований і успішно застосований Г.І. Яськів арсенал біомаркерів, методичні підходи до проведення поглиблених імунологічних досліджень і вивчення стану мікробіому організму експериментальних тварин, його найбільш інформативних ланок – урогенітального мікроценозу та мікрофлори товстого кишківника, можуть бути використані в подальших наукових дослідженнях, клінічній практиці і фармакології.

Структура і зміст дисертації. Робота побудована за традиційною класичною схемою, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4-х розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури і 5 додатків. Матеріали досліджень викладено на 170 сторінках тексту з 25 таблицями і 22 рисунками.

«Анотація» написана українською та англійською мовами згідно з встановленою формою для дисертаційних робіт. Містить основні відомості про результати досліджень наукову новизну, обґрунтування гігієнічних нормативів та список публікацій здобувача. На підставі проведених досліджень та обчислень з використанням формул кореляційної регресії, які враховують середньосмертельну дозу препарату, поріг гострої інгаляційної дії, поріг хронічної інгаляційної дії за специфічним впливом, мінімальну добову і найвищу добову терапевтичні дози, запропоновано гранично допустиму концентрацію нітроксоліну у повітрі робочої зони на рівні $0,5 \text{ мг/м}^3$ з позначкою «а».

«Вступ» відповідає вимогам діючої форми і надає загальне уявлення про актуальність проблеми гігієнічного нормування як провідного елементу надійної хімічної безпеки працюючих у хіміко-фармацевтичному виробництві. Обґрунтовано необхідність проведення даного дослідження, чітко сформульовано мету і основні завдання, а також наукова новизна, практичне значення тощо. Все – без зауважень.

Розділ 1 «Фармакологічна активність та особливості біологічної дії уроантисептиків на організм та їх регламентація у повітрі робочої зони виробничих приміщень (огляд літератури)» складається з трьох підрозділів, які

відображують фармакологічні особливості, дані щодо біологічної активності і ефективності хінолінів, зокрема, нітроксоліну, а також достатньо розгорнуту характеристику хіміко-фармацевтичного виробництва, що ще раз підкреслює необхідність вдосконалення системи гігієнічного нормування і регламентації в нашій країні для суттєвого підвищення хімічної безпеки у цій, особливій за умовами праці, галузі.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» розподілено на 4 підрозділи: токсиколого-гігієнічний, імунологічний, мікробіологічний та математичний згідно з особливостями об'єктів, концептуальною моделлю роботи і запропонованими методами вирішення поставлених завдань. Г.І. Яськів продемонструвала добре володіння складними методами токсикометрії, а також біохімічними, імунологічними та мікробіологічними методами, вміння аналізувати, оцінювати та узагальнювати одержану інформацію, що є необхідною умовою доказового наукового дослідження.

Розділ 3 «Оцінка токсичності і характеру біологічної дії нітроксоліну в гострих та підгострих дослідах» побудовано на результатах токсикометрії як найбільш об'єктивного методичного підходу од вирішення завдання гострої токсичності нітроксоліну. Шляхом перорального введення, інгаляційного впливу та нанесення препарату на шкіру статевозрілих білих безпородних щурів та мишей детально вивчено характер гострої токсичності нітроксоліну. Автором на основі пробіт-аналізу встановлені діюча та ефективна дози препарату. Тривалість тіопенталового сну та сумаційно-пороговий показник виявилися найбільш інформативними маркерами впливу нітроксоліну в групі тварин, що піддавалися дії препарату у концентрації $706,8 \text{ мг/м}^3$. Таким чином, саме показники функціонального стану печінки і функціональної активності ЦНС визначають реакцію піддослідних тварин на токсичну дію дослідженої субстанції у гострих дослідах. Хвостова проба (шкірно-резорбтивна дія) та іритативні ознаки при нанесенні на шкіру експериментальних тварин були відсутні. Щодо такого важливого з теоретичних та практичних позицій у передбаченні безпечних рівнів «токсичного дисгомеостазу» (за Б.М.

Штабським) показника у дослідженого препарату, як кумулятивна дія при повторному 24-разовому введенні, то, згідно з отриманими даними, вона становила 2000 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції становив 5,0 і характеризує нітроксолін, як речовину з помірною кумулятивною активністю. Важливим є також одномісячний експеримент з інгаляційним впливом препарату в концентраціях 45 мг/м³, 15 мг/м³ і 5 мг/м³ на білих щурах-самках. В якості критеріїв токсичності були використані інтегральні та специфічні показники (загальний аналіз та біохімічні показники крові, поведінкові реакції), а також патоморфологічна і гістологічна картини, за результатами яких значимих відмінностей в досліджуваних тканин контрольної та експериментальних груп тварин не встановлено. Все вищевикладене дозволяє зробити висновок про правомірність і доказовість зроблених автором висновків щодо токсикометрично обґрунтованого порогу гострої дії нітроксоліну як одного з провідних маркерів у гігієнічному нормуванні цієї лікарської субстанції.

Розділ 4 «Дослідження імуносенсибілізуючої дії нітроксоліну», з нашої точки зору, представляє особливий інтерес, оскільки в ньому, як і в наступному розділі, поряд з прикладними гігієнічними аспектами, у найбільшій мірі розкриваються патогенетичні (теоретичні) аспекти дисертаційної роботи Г.І. Яськів. Це, по-перше, стосується комплексного вивчення імуносенсибілізуючої дії нітроксоліну. При цьому послідовно розглянуті лейкоцитарний спектр та інтегральні лейкоцитарні показники крові у мурчаків. Визначено ступень сенсибілізації, досліджено й оцінено неспецифічну та системні (клітинну та гуморальну) імунні відповіді, а також розраховано комплекс лейкоцитарних індексів. Останні дали можливість оцінити порушення рівноваги в популяційній структурі лейкоцитарних клітин у сенсибілізованих нітроксоліном тварин з формуванням патофізіологічних реакцій вказують окремі розрахункові лейкоцитарні індекси, у формулі яких враховувався показник еозинофільних лейкоцитів: індекси ІСНЕ, ІСЛЕ. Зниження показників ІСНЕ, ІСЛЕ та ІСМЕ у мурчаків дослідної групи, внаслідок зростання пулу еозинофільних лейкоцитів, вказує на зміщення міжклітинної рівноваги у бік клітин, що приймають участь

у реакціях гіперчутливості негайного типу, на зростання чутливості організму щодо дії етіологічного фактору й відповідно активування механізмів імунно-алергічних реакцій. Водночас, у сенсibilізованих нітроксоліном тварин утримувався баланс між показниками неспецифічного та специфічного захисту, афекторної та ефекторної імунної відповіді, на що вказували лейкоцитарні індекси ІСНЛ та ІСЛМ, значення яких у тварин контрольної та дослідної групи були практично рівнозначні. Достовірний перерозподіл спектру лейкоцитарних клітин у бік зростання у 2 рази пулів еозинофільних та базофільних гранулоцитів, зменшення кількості лімфоцитів в 1,8 рази та у 2,0 рази показників ІСНЕ та ІСЛЕ вказують на формування патофізіологічних реакцій алергічного типу. Далі поглиблено вивчено динаміку функціональних зрушень специфічних показників клітинного та гуморального імунітету у піддослідних тварин. Міжфракційний перерозподіл Т-лімфоцитів у бік збільшення спектру супресорно/цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8⁺ вказував на пригнічення механізмів запуску алергічних реакцій і носив адаптивний характер. Достовірне збільшення кількості природних кілерів CD16⁺ створювало основу алергічної «готовності» організму до дії хімічного впливу лікарського засобу з можливим подальшим розвитком аутоалергічного процесу. Встановлено тенденцію до збільшення числа В-лімфоцитів CD22⁺, імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та циркулюючих імунних комплексів (ЦК), що можна розцінювати як реакцію організму на утворення нітроксолінозв'язаних хімічно змінених біомолекулярних структур, які в організмі набувають властивостей повноцінного алергену.

Слід підкреслити безумовну наукову новизну, теоретичну і практичну значимість одержаних автором результатів щодо механізмів імунотоксичності нітроксоліну. Вони не тільки розкривають послідовний розвиток лейкоцитарних реакцій, адаптивні зміни клітинного і гуморального імунітету у відповідь на хімічне навантаження організму мурчаків, а й прослідковують особливості токсикодинаміки цього лікарського засобу на шляхах формування гіперчутливості негайного типу. Автором переконливо показано на високому

професійному рівні, що саме кооперативній реакції лейкоцитому належить ініціальна та сигнальна роль у механізмах перебудови імунної системи і розвитку дисрегуляційної патології: високий рівень ЦК в подальшому може змінюватись на їх суттєве зниження внаслідок відкладення на судинних стінках, утворення депозитів імуноглобулінів IgA, IgM, IgG з розвитком тяжких вторинних (ускладнених інфекцією) гломерулопатій.

Розділ 5 «Дослідження дії нітросоліну на розвиток дисбіотичних порушень мікробіоценозу урогенітального тракту в експериментальних тварин» складається з двох підрозділів. В першому представлено результати вивчення субхронічної інгаляційної дії нітросоліну на структуру мікроценозу та цитологічний пейзаж піхви у самок щурів, чим підкреслюється гігієнічна направленість проведених досліджень. Застосований автором системний підхід до вивчення динаміки мікрофлори урогенітальних шляхів в умовах професійно обумовленого надходження уросептика не притаманним фармакотерапії шляхом дозволило зробити експериментальну модель більш інформативною, наближеною до виробничих умов, що, поряд з контролем співвідношень системи «організм хазяїна – мікробіом», має важливе значення в токсиколого-гігієнічному плані.

Вихідна позиція підрозділу - домінування в біотопі піхви лакто- та біфідобактерій. Видовий склад супутньої кокової та паличковидної мікрофлори бідний, а кількісні показники частоти виявлення, як правило, не більше 25%. Картина суттєво змінювалася при експозиції тварин основних груп нітросоліном. Поряд із зростанням кількості видів (до 10 ідентифікованих авторкою), відмічаються також кількісні зміни за дозо залежним принципом. Найбільш негативними проявами інтоксикації є зниження у 8 разів частоти присутності *Bifidobacterium spp.* у мікробіоті піхви щурів (зі 100,0 % до 12,5 % особин) та прогресивне зростання числа епітеліоцитів, в тому числі з ознаками ороговіння. Г.І. Яськів справедливо констатує (доводить), що вираженість змін у конгломераті бактерій пропорційна часу та концентрації діючої сполуки. Дольова частка біфідобактерій, яка продовжувала знижуватися і у період

відновлення навіть на фоні зростання *Lactobacillus spp.*, може служити інформативним біомаркером реакції мікробіому на хімічне навантаження організму хазяїна. Правомірним вважаємо також висновок авторки щодо вірогідних механізмів зміни морфологічної структури популяції лактобактерій, яка може бути пов'язана з активацією процесів старіння, обумовлених, очевидно, не прямою хелатуючою активністю ЛЗ, направленою на бактеріальні клітини, а колонізаційною активністю інших мікроорганізмів внаслідок конкуренції (боротьби) за джерела живлення. Ці позиції мають і загальнотеоретичне значення.

У другому підрозділі цього розділу більш детально розглянуті вихідні кількісні показники біотопу урогенітальних шляхів самок щурів. Показано, що доля умовно-патогенних видів становила приблизно 30,0 %. Це бактерії групи кишкових паличок - 11,9 % – 15,0 %, коки – 14,3 % – 15,0 %, дріжджі роду *Candida* - 2,4 - 2,7 %, плісневі гриби – 0,0 - 0,03 %. Внаслідок інгаляційної дії різних концентрацій нітроксоліну відбувається структурна перебудова біоценозу зі зменшенням індексу домінування мікроорганізмів, що формують нормобіоту піхви й відповідно зростання частки умовно-патогенної флори. Положення підтверджується також вирахованим індексом домінування (у структурі біотопу піхви частка умовно-патогенних мікроорганізмів досягла 39,1 %, а спільноти коків зростала в середньому у 1,5 рази.

Зроблені на основі проведених досліджень висновки, що концентрація нітроксоліну 5 мг/м^3 при субхронічному інгаляційному надходженні в організм, яка викликала дисбактеріоз урогенітального тракту у щурів, слід прийняти за порогову ($\text{Lim}_{\text{ch am}}$), з помірною дисбіотичною дією, а концентрацію 15 мг/м^3 діючою за цим ефектом, слід вважати достатньо обґрунтованими.

Розділ 6 «Дослідження дисбіотичної дії нітроксоліну на мікробіотоп товстого кишківника в експериментальних тварин» є дуже важливим у структурі дисертації, оскільки він є не тільки провідним компонентом мікробіому людини та ссавців (60% мікрофлори організму), а й завдяки просторовим анатомічним особливостям – чинником, що суттєво впливає на

мікрофлору уrogenітального тракту, її склад і активність. Тому методичні підходи, послідовність досліджень, хід аналізу отриманих даних кореспондуються з інформацією розділу 5.

На першому етапі досліджень було показано, що при субхронічній інгаляційній дії нітроксоліну у концентраціях 5 мг/м³, 15 мг/м³, 45 мг/м³, показник частоти виявлення домінуючих бактеріальних популяцій: *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. coli*, а також ентерококів і стафілококів залишався незмінним – у 100,0 % особин. В подальшому, при експозиції нітроксоліном у концентраціях 15 мг/м³ і 45 мг/м³ поява у групі бактерій *E. coli* та об'єднаній спільноті коків мікроорганізмів з гемолітичними властивостями (однієї з ознак наростання патогенного потенціалу мікробіоти) вказує на наявність дисбіотичних порушень з формуванням патологічного біоценозу в товстому кишківнику тварин, пов'язаного з багаторазовою інгаляційною дією нітроксоліну. У концентрації 5 мг/мл³ нітроксолін при багаторазовій дії не впливав на зміну складу та чисельності кишкової мікрофлори, яка відповідала мікробному пейзажу інтактної групи тварин. Концентрація 15 мг/м³ для мікробіоти товстого кишківника була правомірно прийнята за порогову.

Рівень дисбіотичних порушень та інтенсивність колонізації умовно-патогенною флорою біотопу товстого кишківника посилювалися при збільшенні концентрації та експозиції впливу діючого чинника й були найвищими на 4 тиждень проведення дослідження при концентрації сполуки – 45 мг/м³. У щурів третьої дослідної групи у кишковому біотопі достовірно ($p < 0,01$) зростала частота виявлення умовно-патогенних штамів: протею - в 2,0, грибів роду кандіда - в 3,0, плісневих грибів – у 4,0 рази. У відновний період частота виявлення протею, грибів роду кандіда, плісневих грибів у біотопі товстого кишківника тварин другої та третьої дослідної групи продовжувала утримуватися на рівні показників 4 тижня експерименту, що є свідченням стійкості виявлених зрушень.

Розділ 7 «Узагальнення результатів дослідження і обґрунтування гігієнічних нормативів нітроксоліну у повітрі робочої зони» підсумовує результати проведених досліджень і формує концепцію щодо специфіки не тільки даної роботи, а й інших подібних досліджень в майбутньому. Гігієнічна регламентація антимікробних препаратів у виробничому середовищі хіміко-фармацевтичних підприємств має свої особливості, пов'язані з специфічними властивостями цих сполук. Тому для проведення досліджень по обґрунтуванню гігієнічних регламентів їх допустимого вмісту у повітрі робочої зони, крім загальноприйнятої інформації (умови виробництва, застосування ЛЗ, хімічна будова, фізико-хімічні, біологічні властивості і ін.) потрібні відомості щодо їх специфічної дії, які базуються на урахуванні прямих та побічних реакцій, що виникають у клінічних умовах при використанні цих лікарських засобів з лікувальною метою. У більшості випадків це - антимікробні, алергічні і токсичні реакції, які покладені в основу обов'язкових досліджень з гігієнічного нормування і включають вивчення антимікробної, сенсibiliзуючої, загальнотоксичної дії. Остання характеризувалася в літературі лише с позицій вивчення побічних реакцій, що не дає необхідної інформації для цілей гігієнічного нормування. В роботі Г.І. Яськів вперше одержані цілком достатні токсикометричні дані для обґрунтування відповідних регламентів. Гранично допустиму концентрацію нітроксоліну у повітрі робочої зони обґрунтовано і затверджено на рівні $0,5 \text{ мг/м}^3$ (аерозоль) з позначкою «а». Слід підкреслити, що детальне вивчення імунопатологічних зрушень і прояв дисбіозу у піддослідних тварин не тільки знімає ряд складних питань нормування антимікробних засобів, а й вносить суттєвий внесок у наукову скарбницю вивчення проблеми взаємодії «мікроб - організм хазяїна», в тому числі з гігієнічних позицій..

Висновки і практичні рекомендації відповідають поставленим в роботі завданням, впливають із одержаних результатів, чітко сформульовані, обґрунтовані, містять нові, важливі в теоретичному і практичному плані положення.

Список використаних джерел оформлений згідно сучасних вимог, містить посилання 174 найменувань, з яких 115 викладено кирилицею, а 59 латиницею.

Додатки (п'ять) включають 4 акти впровадження матеріалів дисертаційної роботи Г.І. Яськів у навчальний процес на кафедрах: мікробіології, гігієни та профілактичної токсикології, клінічної лабораторної діагностики, фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та список публікацій здобувача. Обидва запропонованих авторкою підходи до вирішення проблеми гігієнічного нормування лікарських препаратів (вивчення дисбіотичної та імуносенсибілізуючої дії) безсумнівно має своє майбутнє і перспективу. Тому нові впровадження ще чекають на авторку в недалекому майбутньому.

Недоліки дисертаційної роботи та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Аналіз змісту і технічного оформлення дисертації і автореферату Г.І. Яськів показав, що вони відповідають вимогам ДАК України і принципових зауважень не викликають, що дозволяє оцінити дисертаційну роботу в цілому позитивно.

Враховуючи великий і різноплановий матеріал дисертації, який присвячено вирішенню важливих аспектів і навіть виходить за межі складної проблеми гігієнічного нормування лікарських препаратів і, зокрема, похідних 8-гідроксихіноліну, представляє суттєвий науковий інтерес ряд дискусійних запитань, відповіді на які бажано надати в ході офіційного захисту.

1. Чи проводила Ваша лабораторія оцінку умов праці на виробництві нітроксоліну? Якщо так, то які рівні забруднення повітря робочої зони спостерігалися при цьому?
2. Максимальна добова терапевтична доза нітроксоліну становить 800 мг. Як вона співвідноситься з сумарною дозою, яка надходить в органи дихання працюючого за робочу зміну?
3. За який строк працівник може одержати токсичну дозу і чи потрібно це (обов'язково) для функціональних зрушень в організмі?

4. Цілком слушно було звернуто увагу на включення імуноглобулінів IgA, IgM, IgG в процес токсикогенезу під впливом нітроксоліну. Який з них, на думку автора, є найбільш потужним і значущим для експонованих тварин і чому?

5. Чи є елементи специфічності в клітинних механізмах дії нітроксоліну та інших похідних 8-NQ, які кореспондуються одночасно з дисбіозом і токсичністю для макроорганізму?

Слід ще раз підкреслити, що питання поставлені виключно в плані наукової дискусії, з урахуванням виконаної авторкою власноруч на високому науково-методичному рівні доброякісної і перспективної у токсиколого-гігієнічному значенні дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання одержаних в дисертації результатів в практику стосуються, перш за все, запропонованої і відпрацьованої авторкою особисто критеріально-методичної бази, нових для традиційної схеми гігієнічного нормування інформативних біологічних маркерів, а також паттернів токсикогенних імунопатій та дисбіозу хімічної етіології.

ВИСНОВОК

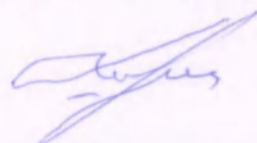
Дисертація Яськів Ганни Ігорівни на тему: «Оцінка дисбіотичної та імуносенсибілізуючої дії лікарських засобів групи хінолонів при їх гігієнічній регламентації у повітрі робочої зони на прикладі нітроксоліну» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої задачі гігієнічної регламентації похідних 8-гідроксихіноліну (8NQ), на прикладі нітроксоліну (5-нітро-8-гідроксихінону), які, завдяки нещодавно встановленим не тільки бактерицидним, антиоксидантним, але й цитостатичним властивостям, є перспективними ефективними засобами фармакотерапії широкого кола запальних, онкогенних захворювань, дисбіозу тощо.

За актуальністю, рівнем наукової новизни та практичним значенням дисертаційна робота Яськів Ганни Ігорівни відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567
зі змінами та доповненнями, а її автор, наполеглива та вдумлива дослідниця,
заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

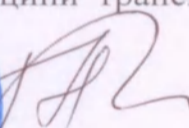
Перший заступник директора Державного підприємства «Український науково-
дослідний інститут медицини транспорту» Міністерства охорони здоров'я
України, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки
України



Л.М. Шафран

Підпис доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки
України Шафрана Леоніда Мойсейовича засвідчую:

Вчений секретар ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» Міністерства
охорони здоров'я України, к.б.н.



Н.С. Бадюк

Відгук оригінального
опонента касидинов до
спеціалізованої вченої
ради 03.06.2019 р.

Вч. секретар 