

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ПРАЦІ ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АЛЬОХІНА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 613.63+ 613.472):615.218.2.099

**ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ДЕЗЛОРАТАДИНУ З ОБҐРУНТУВАННЯМ
Й РОЗРОБКОЮ ГІГІЄНИЧНИХ РЕГЛАМЕНТІВ
ДОПУСТИМОГО ВМІСТУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ
ТА У ВОДІ ВІДКРИТИХ ВОДОЙМ**

14.02.01 – гігієна та професійна патологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис
Робота виконана у Львівському національному медичному університеті
ім. Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
КУЗЬМІНОВ БОРИС ПАВЛОВИЧ,
Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького МОЗ України
завідувач кафедри гігієни та профілактичної токсикології

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
ТОМАШЕВСЬКА ЛЮДМИЛА АНАТОЛІЇВНА
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва
Національної академії медичних наук України»,
головний науковий співробітник лабораторії
безпеки хімічних матеріалів

доктор медичних наук, професор
ЩЕРБАНЬ МИКОЛА ГАВРИЛОВИЧ,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, помічник проректора з наукової роботи,
головний науковий співробітник
центральної науково-дослідної лабораторії

Захист відбудеться “ ____ ” _____ 2018 року о ____ годині на засіданні
Спеціалізованої вченої ради Д 26.554.01 в ДУ “Інститут медицини праці імені
Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України” (01033, м. Київ-33,
вул. Саксаганського, 75; тел. 234-60-63).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ “ Інститут медицини
праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України ” (01033,
м. Київ-33, вул. Саксаганського, 75; тел. 234-60-63).

Автореферат розісланий “ ____ ” _____ 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.554.01,
доктор біологічних наук

Н.М. Дмитруха

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Підписано до друку 07.08.2018 р.
Формат 60×84/16. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9.
Тираж 100 прим.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема охорони здоров'я працюючого населення стала останнім часом однією з пріоритетних державних задач у багатьох країнах світу. (Ю.І. Кундієв із співав., 2014 р.). Вирішення цієї проблеми залежить від реалізації великого обсягу державних, регіональних та відомчих заходів різних рівнів, серед яких першочерговими є визначення рівнів забруднення виробничого середовища шкідливими речовинами, а також встановлення характеру і ступеню цього впливу на здоров'я людей.

У галузі виробництва лікарських засобів комплекс науково-практичної інформації щодо науково обґрунтованих та розроблених рівнів гігієнічних нормативів для забруднюючих речовин; визначення патогенетичних порушень в організмі під їх впливом; динаміки змін величин концентрацій шкідливих речовин в повітрі робочої зони виробничих приміщень є базовим підґрунтям для формування стратегічних напрямків діяльності фахівців профільних контролюючих органів з проблеми розробки та реалізації профілактичних заходів з охорони здоров'я працюючих безпосередньо на виробництві (Л.Г. Горохова, 2009).

В рамках державної цільової програми “Розвиток імпортозамінних виробництв та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними на 2011-2021 рр.” (Н.В. Демченко, 2014) 6 хіміко-фармацевтичних підприємств України випускають генеричні антигістамінні препарати третього покоління з активним фармацевтичним інгредієнтом дезлоратадином. Обсяг випуску цих препаратів за останні 5 років збільшився вдвічі, оскільки близько 10 млн. мешканців України мають різноманітні прояви алергії та потребують призначення антигістамінних препаратів (А.Е. Абатуров, И.Л. Высочина. 2011). Зростання частоти алергічних захворювань обумовлено екологічно несприятливими умовами життя (М. Е. Hégoux, 2013; Ю.А. Рахманин и соавт., 2013; Р.Н. Хоха, 2016), стрімким розвитком промисловості (І.М. Трахтенберг, 2005; Н.М. Дмитруха із співав., 2006; В.В. Шевляков и соавт., 2014; А.У. Шагалина и соавт., 2014), вірусними, бактеріальними, грибковими інфекціями (О.В. Морозова, 2012; В.А. Ревякина, 2013; Д.Ш. Мачарадзе, 2014), частими стресовими ситуаціями (И.В. Кретов, А.В. Кретова, 2015).

Одним з найбільш ефективних лікарських засобів для усунення алергічних симптомів різної етіології є дезлоратадин (В.И. Петров и соавт., 2010; Е.И. Юлиш, 2011). Дезлоратадин належить до групи блокаторів тривалої дії H_1 -гістамінових рецепторів, пригнічує вивільнення гістаміну і лейкотрієну S_4 з опасистих клітин, попереджає розвиток і полегшує перебіг алергічних реакцій, має протисвербжну та протиексудативну дію, зменшує проникність капілярів, попереджує розвиток набряку тканин, знімає спазм гладкої мускулатури (О.Б. Тамразова, 2015).

У науковій літературі є значний обсяг інформації щодо клінічної ефективності дезлоратадину при лікуванні бронхіальної астми (Н.М. Ненашева, 2014), алергічного риніту (А.В. Караулов, 2013; Р.М. Файзуллина, Е.Д. Гусева, 2015), атопічного дерматиту

(И.В. Макарова и соавт., 2015; Л.М. Беляева и соавт., 2016), гострої кропив'янки (Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин, 2016), алергічного кон'юнктивіту (Л.Д. Ксензова, 2008).

Разом з тим, відсутні вітчизняні дані щодо гігієнічних аспектів виробництва дезлоратадину, зокрема обґрунтування комплексних заходів з охорони здоров'я працюючих і визначення ступеню шкідливості виробничих стічних вод для водойм.

Крім того, вітчизняні наукові дослідження щодо наукового обґрунтування та розробки гігієнічних нормативів дезлоратадину у повітрі робочої зони та в об'єктах навколишнього середовища до цього часу не проводились.

Вищезазначене обумовило актуальність, мету та завдання даної дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової теми, яка виконувалась лабораторією промислової токсикології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького: “Наукове обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту лікарських препаратів в об'єктах довкілля та розробка кількісних методів їх визначення у повітрі” (реєстраційний номер 0109U000023).

Мета роботи: експериментальна санітарно-токсикологічна та гігієнічна оцінка дезлоратадину в проблемі наукового обґрунтування та розробки орієнтовно безпечного рівню впливу в повітрі робочої зони та орієнтовно допустимого рівню для води водойм.

Досягнення вказаної мети здійснювалось через вирішення наступних **завдань:**

1. Оцінити токсичність і характер біологічної дії дезлоратадину на лабораторних тваринах, *Daphnia magna* straus та сперміях биків.
2. Дослідити імунотоксичну дію та віддалені ефекти впливу дезлоратадину.
3. Дати гігієнічну оцінку умовам праці на виробництві дезлоратадину та обґрунтувати комплекс профілактичних заходів з охорони здоров'я працюючих.
4. Дослідити вплив дезлоратадину на органолептичні властивості води і санітарний режим водойм.
5. Науково обґрунтувати та розробити орієнтовно безпечний рівень впливу дезлоратадину у повітрі робочої зони та орієнтовно допустимий рівень у воді водойм.

Об'єкт дослідження: токсикодинаміка дезлоратадину при різних шляхах надходження в організм лабораторних тварин в умовах гострого та субхронічного дослідів; віддалені ефекти впливу; цито- та екотоксичність досліджуваної субстанції в експериментах *in vitro*.

Предмет дослідження: санітарно-гігієнічні показники умов праці при виробництві дезлоратадину; зміни токсикологічних, імунологічних, біохімічних, морфологічних показників лабораторних тварин при гострій та субхронічній експозиції дезлоратадином; токсична дія субстанції на гіллястовусих рачків *Daphnia Magna* straus та спермії биків; органолептичні показники та санітарний режим експериментальних водойм під впливом дезлоратадину.

Методи дослідження: токсикологічні, гігієнічні, біохімічні, гістологічні, імунологічні, цитологічні, фізико-хімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на основі експериментальних досліджень на лабораторних тваринах і тест-об'єктах науково обґрунтовано структурно-метаболічні механізми порушень в органах і системах організму при інгаляційному шляху надходження антигістамінного препарату третьої генерації – дезлоратадину, що дозволило здійснити наукове обґрунтування рівнів державних гігієнічних регламентів України й одержати нові знання та інформацію.

Доповнено параметри токсичності дезлоратадину при різних шляхах надходження в організм лабораторних тварин, рівні токсичної дії для *Daphnia magna* Straus та цитотоксичної дії для спермій биків. Визначено кумулятивні та алергенні властивості дезлоратадину, вплив на гематологічні, біохімічні показники і гістоструктуру тканин внутрішніх органів щурів.

Показано, що гостре отруєння організму тварин дезлоратадином характеризується переважанням симптомів порушень центральної нервової системи, а морфологічна картина внутрішніх органів свідчить про наявність гострої недостатності кровообігу – гіперемії, інтерстиційного набряку, альтеративних змін паренхіматозних клітин.

Виявлено гонадотоксичну дію дезлоратадину в залежності від дози речовини і відсутність статистично достовірних змін показників ембріогенезу під впливом досліджуваної сполуки.

Встановлено високу небезпеку дезлоратадину при інгаляційному шляху надходження, що свідчить про ймовірність несприятливого впливу на здоров'я працюючих у виробничих умовах.

Виявлено несприятливий вплив дезлоратадину на органолептичні показники води та процеси самоочищення експериментальних водойм.

Таким чином, вперше обґрунтовано прогноз потенційної небезпеки дезлоратадину для водних екосистем.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведена вперше гігієнічна оцінка умов праці на хіміко-фармацевтичному виробництві свідчить про можливість виділення в повітря робочої зони дезлоратадину в концентраціях, що перевищують рекомендований безпечний рівень у 2 рази.

Отримані результати експериментальних досліджень є новими науковими відомостями щодо обґрунтування заходів, пов'язаних з охороною об'єктів навколишнього середовища, зокрема поверхневих джерел, які забруднюються стічними водами промислових підприємств, що використовують в технологічних процесах дезлоратадин.

Одержані результати покладені в основу наукового обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту дезлоратадину в повітрі робочої зони виробничих приміщень та у воді водойм.

Розроблено та впроваджено у практику державного санітарно-епідеміологічного нагляду методику вимірювання концентрацій дезлоратадину (свідоцтво про атестацію МВВ № 081/12-0896-14) 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 (інформаційне повідомлення Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, Львівського обласного центру здоров'я, 2016 р.).

Результати роботи впроваджено на підприємстві ПАТ “Фармак”, м. Київ (акт впровадження від 23.11.2016 р.), у навчальний процес на кафедрах фармакології (акт впровадження від 17.03.2017 р.) і гігієни та профілактичної токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 21.03. 2017 р.), гігієни та екології № 2 Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 31.05. 2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових літературних джерел та патентної інформації. Самостійно здійснено планування та проведення експериментальних токсикологічних досліджень на лабораторних тваринах. Автором особисто виконані фізико-хімічні дослідження при гігієнічній оцінці впливу дезлоратадину на органолептичні властивості води і санітарний режим водойм. Самостійно проведено статистичну обробку, розрахунки й інтерпретацію результатів.

Гігієнічні дослідження в умовах виробництва проведені за допомогою співробітників санітарно-промислової лабораторії відділу гігієни праці та охорони навколишнього середовища ПАТ “Фармак” (начальник лабораторії А.М. Єсипенко), цитологічні дослідження виконані за консультативної допомоги д.с.-г.н. Д.Д. Остапіва, гістологічні дослідження виконані за консультативної допомоги доц., к.мед.н. Ю.В. Бісяріна, імунологічні та біохімічні дослідження – за консультативної допомоги к. мед.н. О.І. Грушки. Методика вимірювання концентрацій дезлоратадину у повітрі розроблена у співавторстві з с.н.с., к.б.н. Т.С. Зазуляк.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені та обговорені на IV з'їзді токсикологів Росії (Москва, 2013), конференції “Научная дискуссия: вопросы медицины” (Москва, 2014), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених “Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини” (Львів, 2015), науково-практичній конференції “Довкілля і здоров'я” (Тернопіль, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє” (Дніпро, 2016), міжнародній науково-практичній конференції “Сучасна медицина: актуальні питання” (Одеса, 2016), науково-практичній конференції, присвяченій 30-річчю лабораторії промислової токсикології ЛНМУ ім. Данила Галицького (Львів, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 21 роботу, з них 7 у виданнях, які включені до міжнародних наукових баз, 5 статей (з яких 2 одноосібні) в рекомендованих МОН України наукових фахових виданнях, 3

статті – у наукових фахових виданнях інших держав, 6 статей та 8 тез доповідей – в інших виданнях, 1 інформаційне повідомлення.

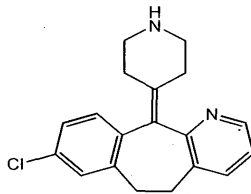
Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи досліджень”, 4-х розділів власних досліджень, висновків, рекомендацій, списку літератури. Загальний обсяг дисертації становить 158 сторінок тексту комп’ютерного друку. Дисертація містить 34 таблиці, 9 рисунків. Бібліографія включає 182 джерела, з них 121 кирилицею і 61 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали, обсяг і методи дослідження. Об’єктом досліджень був активний фармацевтичний інгредієнт дезлоратадин, який використовується у виробництві лікарського засобу “Едем” на ПАТ “Фармак” м. Київ. Також цю субстанцію використовують для виробництва антигістамінних препаратів третього покоління ФК “Здоров’я” м. Харків (таблетки, сироп “Алергомакс”), ПАТ НВЦ “Боршагівський ХФЗ” м. Київ (сироп “Алердес”), ПАТ Хімфармзавод “Червона зірка” м. Харків (таблетки “Аллерго-Норм”), ПАТ “Фітофарм” м. Бахмут Донецької обл. (таблетки “Аллергостоп”), ПрАТ Фармацевтична фірма “Дарниця” м. Київ (таблетки “Ерідез”).

Дезлоратадин – 8-хлор-6,11-дигідро-11-(4-піперидиніліден)-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-β]піридин. Емпірична формула: $C_{19}H_{19}ClN_2$. Хімічний клас – бензозиклогептопіридини. Фармакологічна група – H_1 – антигістамінні засоби.

Структурна формула:



Синоніми: Делот, Кларамакс, Кларінекс, Ларінекс, Лоратек, Лордестин, НеоКларитин, Едем, Ерідез, Еріус, Еслотин, Дезкарбоетоксілоратадин. CAS №: 100643-71-8. Молекулярна маса: 310,82. За зовнішнім виглядом – це порошок від білого до кремового кольору, частково розчинний у воді, розчинний в етиловому та метиловому спиртах, диметилсульфоксиді, хлороформі. Температура плавлення: 155-160°C. Вміст основної субстанції 98,0-102,0% в перерахунку на безводну речовину. Виробник субстанції “CADILA HEALTHCARE LTD” Індія.

Агрегатний стан в повітрі робочої зони: аерозоль дезінтеграції.

Комплексна програма експериментальних досліджень включала проведення токсиколого-гігієнічних та гігієнічних досліджень, обсяг яких наведено у таблиці (табл. 1).

Програма, показники та обсяг досліджень

| Вид дослідження, показники | Об'єкти/проби, n |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 2 |
| - Встановлення параметрів гострої пероральної токсичності (DL ₅₀) | Миші – самці – 24 Миші – самиці – 10 Щури – самці – 10 Щури – самиці – 10 |
| - Встановлення порогу гострої інгалаційної токсичності (Lim _{ac}) на основі дослідження: а) гематологічних показників (гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів у периферичній крові); б) біохімічних показників та ЦІК (креатиніну, сечовини, хлоридів, АЛТ, АСТ, загального білку та ЦІК у сироватці крові) в) фільтраційної та видільної здатності нирок (визначення креатиніну, сечовини та хлоридів у сечі) г) поведінкових реакцій (горизонтальна та вертикальна активність, нірковий рефлекс, СПП); д) ЕКГ. | Щури – самці – 32 352 224 72 128 32 |
| - Оцінка кумулятивних властивостей | Щури – самиці – 10 |
| - Дослідження місцево – подразнювальної дії а) на шкіру | Щури – самці – 6 |
| б) на слизові оболонки | Кролик – 1 |
| - Дослідження показників цитотоксичності дезлоратадину на сперміях біків: а) виживання спермій, споживання кисню, відновна активність | 36 |
| - Дослідження імунотоксичної дії: а) постановка внутрішньошкірних проб; б) визначення лейкоцитарної формули крові (показників загальних лейкоцитів, базофілів, еозинофілів, нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів); в) розрахунок гематологічних індексів та індексних показників імунного статусу; г) оцінка клітинної ланки імунітету (субпопуляцій Т - лімфоцитів, NK – клітин, В – лімфоцитів, показника імунорегуляторного індексу); д) оцінка гуморальної ланки імунітету (вмісту Ig A, Ig M, Ig G, рівня ЦІК) | Мурчаки – 16 80 220 100 220 80 |
| - Дослідження ембріотоксичної дії: а) оцінка приросту маси тіла; б) визначення експериментальних та розрахункових показників ембріогенезу білих щурів-самиць (кількість жовтих тіл, живих плодів, місць імплантації, мертвих плодів, місць резорбції, загальна ембріональна смертність, доімплантаційна смертність, ступінь внутрішньоутробного виживання); в) морфометричні дослідження плодів самиць білих щурів (маса та розмір плоду, маса та розмір плаценти, плодово-плацентарний індекс). | Щури-самиці – 30 60 270 150 |
| - Дослідження гонадотоксичної дії: а) оцінка динаміки приросту ваги; б) функціональні показники сперматогенезу білих щурів (кількість сперматозоїдів та рухливість сперматозоїдів, кількість мертвих сперматозоїдів, осмотична та кислотно резистентність, окисно-відновлювальні процеси в сперматозоїдах). | Щури – самці – 30 210 180 |
| - Морфологічні дослідження. | 12 |

Продовження таблиці 1

| 1 | 2 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| - Розробка методики кількісного визначення вмісту дезлоратадину у повітрі робочої зони. | 27 |
| - Визначення шкідливих факторів виробничого середовища при виготовленні таблеток «Едем» (заміри параметрів мікроклімату, концентрацій дезлоратадину у повітрі робочої зони, рівнів шуму). | 77 |
| - Визначення шкідливих факторів виробничого середовища при виготовленні таблеток «Едем» (заміри параметрів мікроклімату, концентрацій дезлоратадину у повітрі робочої зони, рівнів шуму). | 77 |
| - Оцінка впливу дезлоратадину на органолептичні показники води. | 612 |
| - Дослідження впливу дезлоратадину на санітарний режим водойм (БСК, вміст розчиненого у воді кисню, азоту аміаку, нітритів та нітратів, pH). | 262 |
| - Оцінка впливу дезлоратадину на водні організми (<i>Daphnia magna</i> Straus) і сапрофітну мікрофлору води. | 42 |

Для встановлення параметрів токсичності і характеру біологічної дії дезлоратадину використано 4 види лабораторних тварин: нелінійні щури, миші, мурчаки, кролі, які утримувались в умовах віварію ЛНМУ ім. Данила Галицького на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до їжі та води, відповідно до вимог лабораторного тваринництва (Ю.М.Кожем'якін і співав., 2002). Робота проводилась у відповідності з положеннями 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 №1 від 18.01.2016 р.), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Встановлювали показники токсичності: абсолютно смертельну дозу (DL_{100}) і середньосмертельну дозу (DL_{50}) при введенні в шлунок; коефіцієнт видової (КВЧ) та статевої чутливості (КСЧ) тварин; середньоелективний час загибелі тварин (ET_{50}). Інтерпретацію клінічних проявів токсичності дезлоратадину проводили за Hayes A. W. (1989). Розрахунок DL_{50} здійснювали з використанням пробіт-аналізу за методом Litchfielda & Wilcoxon, а також за методами Кербера, Першина, Беренса та Van der Waerden. Середньоелективний час загибелі тварин (ET_{50}) встановлювали за Г. Н. Красовським (1982).

Дослідження місцево-подразнювальної та шкірно-резорбтивної дії проводили за загальноприйнятими методами.

При моделюванні інгаляційного шляху надходження дезлоратадину використовували суспензію препарату в стерильному фізіологічному розчині. Суспензію вводили інтраназально білим щурам за допомогою піпетки з тупим кінцем в кількості 0,10-0,25 мл, з подальшим перерахунком уведеної дози препаратів на концентрацію в повітрі.

Кумулятивні властивості вивчали на білих щурах за методикою Ліма і співавторів (1961). В тесті “субхронічної токсичності” визначали величину коефіцієнта кумуляції (K_{cum}).

При встановленні порогів гострої (Lim_{ac}) інгаляційної дії використовували комплекс методів, що дозволяє встановити токсичний вплив речовини на системи та органи експериментальних тварин. У комплекс методів входили дослідження гемограми крові (гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів), функціонального стану печінки (активності лужної фосфатази, аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспаратамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові) і нирок (вмісту сечовини, хлоридів, креатиніну у сироватці і в сечі), ЦНС (поведінкових реакцій), а також ряд інтегральних показників цілісного організму (динаміки приросту маси тіла тварин, відносної маси внутрішніх органів, сумаційно-порогового показника (СПП), електрокардіограми у другому стандартному відведенні). Морфологічну картину внутрішніх органів вивчали з використанням загальноприйнятих методів світлової мікроскопії. Гістологічні препарати були пофарбовані гематоксилін-еозином.

Імунотоксичну дію дезлоратадину досліджували на мурчаках світлої масті масою 300-350 г. Контрольна і дослідні групи включали по 8 особин. Сенсibiliзацію проводили за методом О.Г. Алексеевої, А.І. Петкевич (1978) шляхом внутрішньошкірного введення 200 мкг препарату в 0,02 мл розчинника (фізіологічний розчин) в шкіру зовнішньої поверхні вуха тварини. Контрольним тваринам вводили по 0,02 мл розчинника. Через 10 діб додатково наносили 7 аплікацій на попередньо депільовану ділянку бокової поверхні тулуба у розведенні 1:50 (2 %). Ступінь сенсibiliзації встановлювали після постановки внутрішньошкірних проб в розведеннях: 1:10, 1:100, 1:1000. Оцінку ефекту сенсibiliзації здійснювали по кількості тварин з алергічною реакцією (у %) з урахуванням комплексу клінічних та імунологічних тестів.

Для оцінки стану клітинного імунітету у периферичній крові проводили дослідження лімфоцитарних фракцій: CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+(Т-хелпери), CD8+ (супресорно-цитотоксичні Т-лімфоцити), CD16+(натуральні кілери), CD22+(В-лімфоцити) за допомогою діагностикумів еритроцитарних з адсорбованими на їх поверхні відповідними анти-CD-моноклональними антитілами виробництва ТВО НВЛ «Гранум» Україна, м. Харків. Отримані значення виражали у відносних (%) і в абсолютних одиницях у перерахунку на 1 літр крові ($10^9/л$). Також розраховували імунорегуляторний (співвідношення CD_4/CD_8), ЛТІ-лейко-Т-клітинний і ЛВІ-лейко-В-клітинний індекси.

Гуморальний імунітет вивчали за показниками імуноглобулінів А, М, G (G. Mancini, 1965) та циркулюючих імунних комплексів (Ю.А. Гриневич, 1981) у сироватці крові.

Вплив дезлоратадину на репродуктивну функцію досліджували з урахуванням

гонадотоксичного та ембріотоксичного ефектів.

Для оцінки токсичності дезлоратадину *in vitro* використовували спермії біків.

Програма гігієнічних досліджень включала оцінку умов праці під час виробництва дезлоратадину з визначенням концентрацій препарату у повітрі робочої зони та оцінку впливу лікарської субстанції на органолептичні властивості води і санітарний режим водойм.

Вимірювали рівні забруднення дезлоратадином повітря робочої зони, рівні шуму, вібрації, освітлення та параметрів мікроклімату (температура повітря, вологість повітря, швидкість руху повітря, інтенсивність теплового випромінювання) на всіх стадіях виробництва лікарського засобу.

Визначали вплив дезлоратадину на запах та присмак водопровідної дехлорованої води. Для оцінки процесів самоочищення води модельних водойм досліджували наступні показники: рівень розчиненого кисню у воді, азотвмісних речовин (азот амонійний, нітритний і нітратний), окиснюваність перманганатна і біохімічне споживання кисню. Оцінювали вплив різних концентрацій дезлоратадину на активну реакцію води модельних водойм, життєдіяльність дафній і на сапрофітну мікрофлору водойм.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету програми Microsoft Excel. За достовірні приймали зміни з рівнем значущості більш, ніж 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка токсичності і характеру біологічної дії дезлоратадину на лабораторних тваринах та сперміях біків. Проведеними токсикологічними дослідженнями встановлено, що за параметрами гострої пероральної токсичності дезлоратадин належить до помірно небезпечних речовин 3 класу безпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. Середньосмертельні дози дезлоратадину для лабораторних тварин знаходяться у діапазоні 250 мг/кг – 625 мг/кг. При гострому пероральному отруєнні розвиваються симптоми ураження центральної нервової системи. Найбільш чутливі до дії препарату миші, загибель яких відбувається упродовж першої доби експерименту. У щурів – загибель розтягнута в часі і фіксується упродовж 2-4 діб. Видова та статева чутливість тварин до дії дезлоратадину слабо виражена.

Дезлоратадин не володіє резорбтивно-токсичним та місцево-подразнювальним ефектами при попаданні на шкіру. Викликає сильно виражене подразнення слизових оболонок очей.

Субхронічний пероральний вплив дезлоратадину характеризується симптомами ураження центральної нервової системи та проявами середньої кумулятивної активності ($K_{cum} = 2,8$).

При моделюванні інгаляційного шляху надходження дезлоратадину у максимальній концентрації (1000 мг/м³) викликає порушення частоти та ритму дихання. При цьому загибелі тварин не зафіксовано упродовж всього періоду

спостереження (14 дів).

Інгаляційний вплив дезлоратадину в діапазоні концентрацій від 15 мг/м³ до 150 мг/м³ характеризується статистично достовірними змінами поведінкових реакцій (ніркового рефлексу), окремих гематологічних показників, збільшенням рівню АЛТ та зменшенням вмісту хлоридів у сироватці крові (табл. 2).

Поріг гострої інгаляційної дії дезлоратадину за загальнотоксичним ефектом знаходиться на рівні 150 мг/м³.

Зона гострої дії (Z_{ac}) дезлоратадину дорівнює 6,93 і дозволяє віднести його за цим показником до 2 класу небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

Таблиця 2

Гемограма та біохімічні показники крові лабораторних тварин при одноразовому інгаляційному введенні дезлоратадину (стандартний нормальний розподіл, n=8)

| Показники | Контроль | Дослідні групи | | |
|--------------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | 15,0 мг/м ³ | 50,0 мг/м ³ | 150,0 мг/м ³ |
| | M±m | M±m | M±m | M±m |
| Гематологічні показники | | | | |
| Гемоглобін, г/л | 132,25±3,96 | 130,13±2,05 | 128,5±3,2 | 118,8±2,28* |
| Еритроцити, Т/л | 3,71±0,14 | 3,52±0,13 | 3,46±0,26 | 3,26±0,13* |
| Лейкоцити, г/л | 8,18±0,25 | 8,40±0,34 | 8,50±0,40 | 9,04±0,29* |
| Біохімічні показники сироватки крові | | | | |
| Хлориди, моль/л | 91,20±1,99 | 88,46±1,94 | 87,56±1,31 | 83,91±1,55* |
| АЛТ, ммоль/л·год | 0,69±0,08 | 0,70±0,08 | 0,72±0,06 | 1,14±0,12* |

Примітка: * - статистично достовірні відмінності відносно показників контрольної групи (p≤0,05)

Дослідження токсичності дезлоратадину на клітинному рівні засвідчили цитотоксичний вплив, який характеризується зниженням інтенсивністю окисних процесів, ймовірно, зниженням функціонування ланцюга дихання мітохондрій і ресинтезом АТФ, що зумовлює втрату рухливості і зменшенням тривалості виживання спермій біків.

Дослідження імунотоксичної дії та віддалених ефектів впливу дезлоратадину. При внутрішньошкірній сенсibiliзації мурчаків дезлоратадин не викликає достовірних змін у периферичній крові тварин і не впливає на показники клітинної і гуморальної ланки імунітету.

Дослідження віддалених ефектів впливу засвідчили, що дезлоратадин не викликає статистично достовірних змін показників ембріогенезу, однак створює реальну небезпеку розвитку віддаленого гонадотоксичного ефекту (табл. 3).

Таблиця 3

Функціональні показники сперматогенезу у білих щурів за умов перорального введення дезлоратадину

| Показники | Контроль (n=10) | Дози дезлоратадину | |
|-----------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | 1/100 DL ₅₀ (n=10) | 1/500 DL ₅₀ (n=10) |
| Кількість сперматозоїдів, млн. | 56,03±3,47 | 44,67±2,64* (t=2,60) | 51,51±3,47 (t=0,91) |
| Рухливість сперматозоїдів, хв. | 47,25±4,47 | 35,33±2,03* (t=2,43) | 54,78±7,4 (t=0,87) |
| Кількість мертвих сперматозоїдів, % | 10,75±0,53 | 18,56±0,82* (t=8,02) | 17,00±0,73* (t=6,94) |
| Осмогична резистентність, % р-ів NaCl | 2,58±0,06 | 3,08±0,15* (t=3,14) | 2,67±0,10 (t=0,83) |
| Кислотна резистентність, рН | 3,71±0,19 | 3,49±0,22 (t=0,77) | 3,65±0,18 (t=0,24) |
| Окисно-відновлювальні процеси в сперматозоїдах, хв. | 62,00±7,92 | 65,33±3,55 (t=0,35) | 64,33±1,82 (t=0,04) |

Примітка: * - статистично достовірні відмінності відносно показників контрольної групи ($p \leq 0,05$)

Розробка методики кількісного визначення дезлоратадину у повітрі робочої зони та гігієнічна характеристика його промислового виробництва.

Для визначення вмісту дезлоратадину у повітрі робочої зони було розроблено спектрофотометричну методику, яка базується на вимірюванні власного світлопоглинання розчину дезлоратадину в УФ-області спектра за $\lambda = 280$ нм.

Гігієнічними дослідженнями, проведеними на ПАТ “Фармак” встановлено, що при виробництві таблеток “Едем” задіяно 17 працівників, які працюють у дві зміни. Загальні витрати препарату становлять 65 кг на рік. Таблетки виготовляють методом вологої грануляції за технологією, яка включає 4 стадії, а саме: підготовка сировини, приготування таблетмаси, таблетування, фасування й упакування готових лікарських форм. Кожна стадія включає в себе декілька технологічних операцій.

Технологічний процес характеризується наявністю ручних операцій на стадії підготовки сировини при розтарюванні, зважуванні і просіюванні; на стадії приготування маси для таблетування при обпудрюванні грануляту; на стадії таблетування при завантаженні таблеток-ядер у бункер установки для нанесення покриття.

Оцінка ступеня забруднення повітряного середовища аерозолем дезінтеграції дезлоратадину в зоні дихання працюючих показала, що на стадіях підготовки сировини і таблетування концентрації препарату становлять 0,05-0,10 мг/м³. На стадії приготування маси для таблетування після завершення процесу грануляції і сушіння дезлоратадин надходить в повітря робочої зони у концентраціях 0,1-0,2 мг/м³.

При виробництві таблеток використовують систему стандартів GMP, згідно з якою перевірки та контролю (візуального, вагового, аналітичного, фізико-хімічного) підлягає кожен етап виробництва, а не тільки кінцевий продукт, що

обумовлює необхідність періодичного розкриття обладнання при завантаженні і вивантаженні хімічних речовин. При цьому забруднення повітряного середовища значно зростає.

Результати аналізу шумового режиму засвідчили, що обладнання, яке використовується у технологічному процесі: сушарки-гранулятори псевдозрідженого шару, ротаційний таблетпрес, машина для пакування, створюють шумове навантаження, рівні якого перевищують допустимі (80 дБА).

Температурний режим у виробництві відповідає умовам оптимального мікроклімату, за виключенням технологічної операції сушіння грануляту на стадії приготування маси для таблетування.

Під найбільшим впливом несприятливих виробничих факторів серед працівників (апаратник змішування, машиніст розфасувально-пакувальних машин, укладник продукції медичного призначення, слюсар ремонтник, машиніст мийних машин, лаборант хімічного аналізу, контролер якості продукції та технологічного процесу) знаходяться апаратники змішування і контролери якості продукції та технологічного процесу, які упродовж 60-70% часу робочої зміни безпосередньо знаходяться на ділянці.

Оцінка впливу дезлоратадину на органолептичні показники води і санітарний режим експериментальних водойм. В кінці зміни та при переході до виробництва іншого найменування продукції здійснюють очищення обладнання. Стічні води виробничого цеху містять залишки субстанції і надходять у міську систему каналізації.

Проведені санітарно-гігієнічні дослідження на модельних водоймах засвідчили, що дезлоратадин здатний чинити негативний вплив на санітарний режим водойм і умови водокористування.

При попаданні у водойми препарат надає воді содово-лужний запах і терпкий гірко-солений присмак. Препарат порушує процеси санітарного режиму експериментальних водойм, стимулюючи процеси біохімічного споживання кисню, що приводить до зниження розчиненого кисню у воді, а також гальмування процесів мінералізації органічних речовин.

Вивченням впливу на санітарний режим експериментальних водойм встановлено, що дезлоратадин підвищує динаміку БСК (ПК визначена на рівні 12,5 мг/дм³); знижує кількість розчиненого кисню у воді (ПК – 25, 0 мг/дм³); затримує на 2-3 доби процеси мінералізації у воді органічних речовин, аналогічно гальмуючи як фазу амоніфікації, так і фазу нітрифікації (ПК – 12,5 мг/дм³); викликає загибель дафній (ПК – 0,5 мг/дм³); стимулює ріст і розмноження водної мікрофлори (ПК – 6,25 мг/дм³); не змінює рН води експериментальних водойм.

Узагальнення результатів дослідження і обґрунтування гігієнічних нормативів дезлоратадину у повітрі робочої зони та воді водойм. Отримані експериментальні дані дозволили, у відповідності з методичними вказівками “Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць” та “Методическими

указаннями по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов” розрахувати гігієнічні регламенти допустимого вмісту дезлоратадину у повітрі робочої зони та воді водою.

При обґрунтуванні гігієнічного регламенту допустимого вмісту дезлоратадину у повітрі робочої зони проведено порівняльну оцінку встановлених параметрів токсичності з представником I генерації антигістамінних препаратів – діазоліном та представником II генерації – лоратадином, для яких гігієнічні регламенти затверджені у законодавчому порядку.

Аналіз експериментальних даних отриманих за нашою участю свідчить про те, що ентеральна токсичність дезлоратадину на порядок вища від лоратадину та на два порядки – від діазоліну.

У високих дозах препарати долають гематоенцефалічний бар’єр і вражають центральну нервову систему.

Максимум проявів гострої пероральної інтоксикації та смертельні ефекти наступають при отруєнні діазоліном та дезлоратадином на першу добу, а лоратадином – переважно на другу добу. Дезлоратадину і лоратадину притаманні середньо виражені кумулятивні властивості, проте діазолін має сильні кумулятивні властивості. Співвідношення величин DL_{50} при пероральному надходженні лабораторним тваринам і рекомендованої терапевтичної дози для дезлоратадину складає 3072, для лоратадину – 11647, для діазоліну – 500. Реальний ризик гострого перорального отруєння при надходженні в організм працюючих дезлоратадину – малоймовірний, незважаючи на його кумулятивні властивості та відсутній при дії діазоліну та лоратадину.

Максимальні прояви гострого отруєння лоратадином можуть наступати на другу добу, що необхідно враховувати при проведенні дезінтоксикаційної терапії.

При інгаляційному шляху надходження дезлоратадин, лоратадин, діазолін не викликають розвитку клінічної картини гострого інгаляційного отруєння, однак спричиняють зміну інтегральних показників гомеостазу білих щурів. Пороговий рівень однократної інгаляційної дії дезлоратадину в 6 разів нижчий порогового рівня лоратадину та в 7 разів нижчий у порівнянні з діазоліном. За зоною гострої інгаляційної дії, яка свідчить про можливість розвитку гострого інгаляційного отруєння, найбільш небезпечний лоратадин ($Z_{ac}=1,88$, 1 клас безпеки) та діазолін ($Z_{ac}=2,68$, 1 клас безпеки). Для дезлоратадину цей показник становить 6,92 – 2 клас безпеки. Шкірно-резорбтивний ефект відсутній у дезлоратадину, лоратадину та діазоліну. Препарати спричиняють подразнювальний ефект при потраплянні на слизові оболонки: діазолін (2 бали), лоратадин (4 бали), а дезлоратадин (10 балів).

Серед системних порушень, які реєструються при прийомі антигістамінних препаратів, переважаючими є алергічні реакції. Дезлоратадин і лоратадин не впливають на клітинну і гуморальну складові імунітету. Діазолін викликає суттєві зміни показників імунітету, він належить до речовин, які володіють

імунотоксичним ефектом. Дослідження віддалених ефектів впливу засвідчили, що лоратадин може впливати на функціональні показники сперматогенезу і проявляти цитотоксичний вплив. Децлоратадин виявляє вплив на гонади білих щурів-самців. Діазолін не впливає на репродуктивну функцію тварин.

На основі комплексної оцінки величин, отриманих за формулами кореляційної регресії, які враховують середньосмертельну дозу препарату, поріг гострої інгаляційної дії, мінімальну добову і найвищу добову терапевтичні дози, була запропонована і затверджена МОЗ України в якості гігієнічного регламенту допустимого вмісту дезлоратадину в повітрі робочої зони – величина 0,10 мг/м³ (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняльна оцінка параметрів токсичності і характеру біологічної дії на організм дезлоратадину, лоратадину, діазоліну

| Показники/ефекти | Величина показника або прояв ефекту | | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| | Децлоратадин | Лоратадин | Діазолін |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| DL ₅₀ per os білі миші-самці | 400 мг/кг, 3 кл. безпеки | 1980 мг/кг, 3 кл. безпеки | 9000 мг/кг, 4 кл. безпеки |
| білі миші-самці | 255 мг/кг, 3 кл. безпеки | 2375 мг/кг, 3 кл. безпеки | 10000 мг/кг, 4 кл. безпеки |
| білі щурі-самці | 450 мг/кг, 3 кл. безпеки | 6230 мг/кг, 4 кл. безпеки | > 10000 мг/кг, 4 кл. безпеки |
| білі щурі-самці | 625 мг/кг, 3 кл. безпеки | 6150 мг/кг, 4 кл. безпеки | > 10000 мг/кг, 4 кл. безпеки |
| Шкірно-резорбтивний ефект | - | - | - |
| Місцево-подразнювальний ефект: на шкіру на слизові оболонки | - сильний (10 балів) | - середній (4 бали) | - слабкий (2 бали) |
| CL ₅₀ (розрах.) білі щурі | 1039 мг/м ³ , 2 кл. безпеки | 1700 мг/м ³ , 2 кл. безпеки | 2818 мг/м ³ , 2 кл. безпеки |
| Lim _{ac} | 150 мг/м ³ | 900 мг/м ³ | 1050 мг/м ³ |
| Z _{ac} | 6,93 (2 кл. безпеки) | 1,88 (1 кл. безпеки) | 2,68 (1 кл. безпеки) |
| K _{cum} | 2,80 | 1,92 | 0,96 |
| Імунотоксичний ефект | - | - | + |
| Гонадотоксичний ефект | + | + | - |
| Ембріотоксичний ефект | Не впливає на показники ембріогенезу | - | - |
| ОБРВ, мг/м ³ | 0,10 | 0,05 | 1,00 |

Порівняльне співставлення порогових концентрацій дезлоратадину за впливом

на органолептичні властивості води, санітарний режим модельних водойм та організм теплокровних дозволило визначити в якості орієнтовного допустимого рівня дезлоратадину у воді водойм величину – 0,5 мг/дм³ (лімітуюча ознака – загальносанітарна) (табл. 5).

Таблиця 5

**Порогові концентрації дезлоратадину
за основними показниками шкідливості**

| Ознака шкідливості | Характер прояву | Концентрація мг/дм ³ |
|---------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Органолептичні | Поріг | 3,66 |
| Загальносанітарні | Поріг | 0,50 |
| Санітарно-токсикологічні | Недіюча концентрація | 0,70 |
| Рекомендований орієнтовно допустимий рівень | 0,5 мг/дм ³ | |

Узагальнення даних, які характеризують потенційну небезпеку впливу дезлоратадину в умовах виробництва, результати досліджень стосовно характеру біологічної дії, віддалених ефектів впливу, забруднення повітря робочої зони та стічних вод в умовах виробництва, дозволили аргументувати комплекс профілактичних заходів, який відображено у інформаційному повідомленні Центру здоров'я Львівського облздороввідділу і впроваджено на ПАТ “Фармак”.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі узагальнення результатів проведених токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних і цитологічних досліджень розроблено та науково обґрунтовано орієнтовно безпечний рівень впливу дезлоратадину для повітря робочої зони, орієнтовно допустимий рівень для води водойм і комплекс профілактичних заходів із оздоровлення умов праці та захисту навколишнього середовища під час застосування лікарської субстанції дезлоратадину у виробництві антигістамінних препаратів третьої генерації.

1. Дезлоратадин за параметрами гострої пероральної токсичності належить до помірно небезпечних речовин 3 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. Значення DL₅₀ становлять 450-625 мг/кг і 255-400 мг/кг для щурів і мишей відповідно. При гострому пероральному отруєнні дезлоратадин уражає центральну нервову систему. Смертельні концентрації при інгаляційному впливі не досягнуті. Поріг гострої інгаляційної дії знаходиться на рівні 150 мг/м³ за гематологічними і біохімічними показниками.

2. Резорбтивно-токсичним та місцево-подразнювальним ефектами при потраплянні на шкіру дезлоратадин не володіє. При нанесенні на слизові оболонки здійснює виражену пошкоджуючу дію (10 балів).

Дезлоратадин в дозах 1/500 LD₅₀, 1/100 LD₅₀ і LD₅₀ проявляє цитотоксичний

ефект, знижуючи поступальний рух спермій биків на 5,3 %, 10,6 % і 52,7 %, інтенсивність споживання кисню сперміями – на 16,2 %, 38,8 % і 80,7 %, відновну активність – на 12 %, 40 % і 60 %, відповідно.

3. Підгострий пероральний вплив дезлоратадину характеризується симптомами ураження центральної нервової системи з проявами середньої кумулятивної дії ($K_{cum} = 2,8$). При внутрішньошкірній сенсibiliзації дезлоратадин не викликає алергенного ефекту, не спричиняє токсичного впливу на показники клітинної та гуморальної ланки імунітету. Дезлоратадин у дозі 1/100 DL₅₀ (4,5 мг/кг) здійснює вплив на функціональні показники сперматогенезу.

4. Технологічні операції зважування, просіювання, подрібнення (стадія підготовки), вологості грануляції (стадія приготування таблетмаси) у виробництві дезлоратадину супроводжуються надходженням препарату у повітря робочої зони у концентраціях від 0,05 мг/м³ до 0,2 мг/м³, потраплянням його на шкіру, слизові оболонки і забрудненням спецодягу працюючих. Робота обладнання на стадіях приготування таблетмаси, таблетування, фасування й упакування готових лікарських форм супроводжується шумовим навантаженням, рівні якого перевищують допустимі (80 дБА) при роботі сушарки-гранулятора, роторних таблетпресів, пакувальної машини.

5. На підставі проведених досліджень розроблено і затверджено МОЗ України орієнтовний безпечний рівень впливу дезлоратадину у повітрі робочої зони виробничих приміщень – 0,10 мг/м³, аерозоль. Розроблена і атестована Укрметртестстандартом спектрофотометрична методика вимірювання концентрацій дезлоратадину у повітрі, а також комплекс заходів, який забезпечує оздоровлення умов праці та профілактику негативного впливу на організм працюючих.

6. Дезлоратадин впливає на органолептичні властивості води та процеси природнього самоочищення експериментальних водойм. Надає воді содово-лужний запах і терпкий гірко-солений присмак. Вплив речовини на процеси санітарного режиму модельних водойм характеризується підвищенням біохімічного споживання кисню (порогова концентрація 12,5 мг/дм³), зниженням вмісту розчиненого у воді кисню (порогова концентрація – 25,0 мг/дм³), гальмуванням процесів мінералізації органічних речовин (порогова концентрація – 12,5 мг/дм³), загибеллю дафній (порогова концентрація – 0,5 мг/дм³), впливом на зростання і розмноження сапрофітної мікрофлори (порогова концентрація – 6,25 мг/дм³). Орієнтовний допустимий рівень дезлоратадину у воді водойм визначено та рекомендовано на рівні 0,5 мг/дм³ (лімітуюча ознака – загальносанітарна).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України:

1. Альохіна Т.А. Первинна токсикологічна оцінка дезлоратадину на лабораторних тваринах // Т.А. Альохіна // Вісник Луганського національного університету ім. Т. Шевченка. – 2014 р. – № 8. – С.76 – 82.

2. Кузьмінов О.Б. Оцінка цитотоксичної дії антигістамінних препаратів – лоратадину і дезлоратадину з використанням тест-об'єкта – спермій бугаїв / О.Б. Кузьмінов, Д.Д. Остапів, Т.А. Альохіна // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2014. – Т. 5. – № 1. – С. 3–6. *(Здобувачем проведено огляд літератури та інтерпретацію отриманих результатів. Співавторами виконано експериментальну частину, збирання матеріалів та підготовка статті до друку).*
3. Кузьмінов Б.П. Гостра інгаляційна токсичність антигістамінних препаратів – діазоліну, лоратадину та дезлоратадину / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, О.Б. Кузьмінов, Т.А. Альохіна, В.А. Туркіна, О.А. Брейдак // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2015 р. – № 4 (72). – С.30–34. *(Здобувачем виконано експериментальну частину роботи, проведено огляд літератури. Співавторами надано консультативну допомогу при інтерпретації результатів).*
4. Альохіна Т.А. Оцінка імунотоксичного впливу дезлоратадину в умовах експерименту на лабораторних тваринах / Т.А.Альохіна // Біологія тварин. – 2015 р. – Т.17. – №3. – С.15 – 20.
5. Кузьмінов Б.П. Гігієнічна регламентація вмісту діазоліну в атмосферному повітрі. / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, О.А. Брейдак, Т.А. Альохіна // Гігієна населених місць. – 2015. – Вип. 66. – С. 44–47. *(Здобувачем взято участь у аналізі отриманих результатів та розрахунку нормативів. Співавторами проведено аналіз сучасної літератури, надано консультативну допомогу).*

У наукових фахових виданнях інших держав:

1. Кузьминов Б.П. Обоснование ориентировочно безопасного уровня воздействия дезлоратадина в воздухе рабочей зоны. Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, В.А. Туркина, Т.А. Алёхина. «Здоровье и окружающая среда». Сборник научных трудов. Минск. – 2015. – Вып. 25 (2). – С. 113–116. *(Здобувачем проведено аналіз сучасної літератури, експериментальні дослідження та підготовка статті до друку. Співавторами проведено аналіз отриманих результатів та розрахунок гігієнічного нормативу).*
2. Кузьминов Б.П. Обоснование допустимого содержания диазолина в воздухе рабочей зоны химико-фармацевтического производства. Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, В.А. Туркина, А.А. Брейдак, Т.А. Алёхина // Токсикологический вестник. – 2016. – № 1 (136). – С. 18–21. *(Здобувачем виконано частину літературного пошуку, підготовка статті до друку, взято участь у розрахунку гігієнічного нормативу. Співавторами надано консультативну допомогу при узагальненні результатів).*
3. Зазуляк Т.С. Сравнительная оценка иммунотоксических свойств антигистаминных препаратов I, II, III поколения / Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина, А.А. Брейдак // Международный Научный Институт «Educato». – 2015 г. –

№ 1(8). – С.158–160. *(Здобувачем проведено частину експериментальної роботи, збір матеріалу, аналіз результатів дослідження. Співавторами надано консультативну допомогу).*

У інших наукових виданнях:

1. Зазуляк Т.С. Экспериментальная оценка влияния дезлоратадина на функциональные показатели сперматогенеза крыс / Т.С. Зазуляк, А.И. Галушка, Т.А. Алехина, И.В. Перейма. Сборник научных статей II Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Военная и экстремальная медицина: перспективы развития и проблемы преподавания». Гомель – 2015г. – С.160–163. *(Здобувачем виконано частину експериментальної частину роботи, проведено огляд літератури, аналіз отриманих результатів. Співавторами виконана частина експериментальної роботи, надана консультативна допомога при узагальненні отриманих результатів).*
2. Кузьмінов Б.П. Вимірювання концентрацій дезлоратадину у повітрі виробничих приміщень хіміко-фармацевтичних виробництв/ Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, Т.А. Альохіна, Л.П. Шевчук // Актуальні проблеми профілактичної медицини. – 2016. – Вип. 1-2 (13). – С. 100–104. *(Здобувачем особисто виконано фрагмент експериментальної частини. Співавторами надано практичну та методичну допомогу у виконанні експериментів та інтерпретації отриманих результатів).*
3. Альохіна Т.А. Оцінка умов праці у виробництві лікарського засобу “ЕДЕМ” / Т.А. Альохіна, О.Б. Кузьмінов // Актуальні проблеми профілактичної медицини. – 2016. – Вип. 1-2 (13). – С. 7–9. *(Здобувачем проведено пошук літератури, збір матеріалу. Співавтором надано консультативну допомогу при аналізі та узагальненні матеріалу).*
4. Кузьмінов Б.П. Фармакологічна активність та особливості біологічної дії дезлоратадину на організм (огляд літератури) / Б.П. Кузьмінов, Т.А. Альохіна // Актуальні проблеми профілактичної медицини. – 2017. – Вип.1 (14). – С.91 – 97. *(Здобувачем проведено аналіз, збирання матеріалів та узагальнення результатів. Співавтором надано консультативну допомогу).*
5. Альохіна Т.А. Дослідження ембріотоксичної дії дезлоратадину на організм лабораторних тварин при інтраназальному шляху надходження / Т.А. Альохіна, В.А. Туркіна, О.І. Грушка // Медичні перспективи. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 102–106. *(Здобувачем виконано експериментальну роботу. Співавторами надано методичну та практичну допомогу при статистичній обробці, аналізі та узагальненні результатів дослідження).*
6. Кузьмінов Б.П. Антигістамінні препарати III покоління (огляд літератури) / Б.П. Кузьмінов, Т.А. Альохіна Т.А. // Актуальні проблеми профілактичної медицини. – 2017. – Вип.1 (14). – С.86 – 91. *(Здобувачем проведено пошук*

та аналіз наукової літератури. Співавтором надано консультативну допомогу).

7. Кузьминов А.Б. Оценка острой токсичности антигистаминных препаратов лоратадина и дезлоратадина на DAPHNIA MAGNA / А.Б. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина // Сборник трудов IV съезда токсикологов России, 6-8 ноября 2013 г. Москва, 2013. – С.271–273. *(Здобувачем взята участь у плануванні експерименту, зборі матеріалу, аналізі результатів дослідження. Співавторами надано консультативну допомогу).*
8. Кузьминов А.Б. Сравнительная оценка острой и субхронической токсичности антигистаминных препаратов I, II и III поколения / А.Б. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2014. – № 2(18) . – С.149 – 156. *(Здобувачем виконано частину експериментальної роботи, огляд літератури. Співавторами надано консультативну допомогу при аналізі та узагальненні даних).*
9. Кузьминов О.Б. Оцінка кумулятивної активності діазоліну, лоратадину та дезлоратадину у підгострому експерименті на білих мишах./ О.Б. Кузьминов, Т.А. Альохіна, О.А. Брейдак. Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених “Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини” Біологія тварин. Львів – 2015. – Т.17. – № 4. – С.178. *(Здобувачем проведено частину експериментальної роботи, аналіз результатів дослідження. Співавторами надано консультативну та методологічну допомогу).*
10. Кузьминов Б.П. Гостра токсичність деяких лікарських засобів в експерименті на гіллястовусих рачках Daphnia magna straus/ Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, Т.А. Альохіна, І.В. Перейма. Збірник матеріалів науково-практичної конференції “Довкілля і здоров’я 23 квітня 2015 року” ТДМУ Укрмедкнига. Тернопіль – 2015. – С.45–46. *(Здобувачем взята участь у плануванні експерименту, зборі матеріалу, аналізі результатів дослідження. Співавторами надано консультативну допомогу).*
11. Туркіна В.А. Дослідження впливу лікарських субстанцій на репродуктивну функцію лабораторних тварин в експерименті: результати та перспективи/ В.А. Туркіна, Т.С. Зазуляк, Т.А. Альохіна, О.А. Брейдак, Яськів Г.І., Зелений А.Л. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє (до 100 річчя ДЗ ”Дніпропетровська медична академія МОЗ України”) 19–20 травня 2016, м. Дніпро” Дніпро. – 2016. – С.175–177. *(Здобувачем проведено частину експериментальної роботи, аналіз результатів дослідження. Співавторами надано консультативну та методологічну допомогу).*

12. Альохіна Т.А. Вплив дезлоратадину га органолептичні показники води відкритих водойм / Т.А. Альохіна, В.А. Туркіна, О.І. Грушка, А.М. Де Агіар Даніель // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Актуальні питання медичної теорії та практики”. – Дніпро. – 2016. – С. 93-96. *(Здобувачем проведено експериментальну роботу, пошук та огляд літератури, аналіз отриманих даних. Співавторами надано консультативну та методологічну допомогу).*
13. Профілактика професійних інтоксикацій антигістамінними препаратами (димедролом, діазоліном, лоратадином, дезлоратадином) у хіміко-фармацевтичному виробництві): інформаційне повідомлення Львівського обласного центру здоров'я /Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б., Альохіна Т.А [та ін.]; Львівський національний університет ім. Данила Галицького. – Львів, 2016 р. – 4 с. *(Дисертантом проведено частину експериментальної роботи, опрацювання результатів методами статистичного аналізу. Співавторами надано консультативну та методологічну допомогу)*

АНОТАЦІЯ

Альохіна Т.А. Токсикологічна оцінка дезлоратадину з обґрунтуванням й розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони та у воді відкритих водойм. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія». – Державна установа “Інститут медицини праці” імені Ю.І. Кундієва, Національної академії медичних наук України, Київ, 2018 рік.

У дисертаційній роботі на основі узагальнення результатів проведених токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних і цитологічних досліджень розроблено та науково обґрунтовано орієнтовно безпечний рівень впливу дезлоратадину для повітря робочої зони, орієнтовно допустимий рівень для води водойм і комплекс профілактичних заходів із оздоровлення умов праці та захисту навколишнього середовища при виробництві антигістамінних препаратів третьої генерації на основі лікарської субстанції дезлоратадин.

Встановлено ступінь токсичності дезлоратадину при пероральному і інгаляційному шляхах надходження в організм лабораторних тварин в умовах гострих та підгострих експериментів. Вивчено резорбтивно-токсичну і місцево- подразнюючу дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки, кумулятивні і алергенні властивості, потенційну та реальну небезпеку розвитку віддалених ефектів впливу. Досліджено токсичні властивості препарату на сперміях биків. Проведено гігієнічну оцінку умов праці під час виробництва лікарського засобу на основі лікарської субстанції дезлоратадин

з визначенням концентрацій препарату у повітрі робочої зони та досліджено вплив на органолептичні властивості води і санітарний режим водойм.

Ключові слова: дезлоратадин, антигістамінні препарати, токсикологічні властивості, гігієнічні нормативи, повітря робочої зони, вода водойм, профілактичні заходи, орієнтовно безпечний рівень вмісту, орієнтовно допустимий рівень.

АННОТАЦІЯ

Алехина Т.А. Токсикологическая оценка дезлоратадина с обоснованием и разработкой гигиенических регламентов допустимого содержания в воздухе рабочей зоны и в воде открытых водоемов. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата биологических наук по специальности 14.02.01 «Гигиена и профессиональная патология». – Государственное учреждение “Институт медицины труда” имени Ю.И. Кундиева, Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2018 год.

В диссертационной работе на основе обобщения результатов проведенных токсикологических, гигиенических, биохимических, гистологических, иммунологических и цитологических исследований разработаны и научно обоснованы ориентировочно безопасный уровень воздействия дезлоратадина для воздуха рабочей зоны, ориентировочно допустимый уровень для воды водоемов и комплекс профилактических мероприятий по оздоровлению условий труда и защиты окружающей среды при производстве антигистаминных препаратов третьей генерации на основе лекарственной субстанции дезлоратадин.

Установлена степень токсичности дезлоратадина при пероральном и ингаляционном путях поступления в организм лабораторных животных в условиях острых и подострых экспериментов. Изучено резорбтивно-токсическое и местно-раздражающее действие при нанесении на кожу и слизистые оболочки, кумулятивные и аллергенные свойства, потенциальную и реальную опасность развития отдаленных эффектов воздействия. Исследованы токсические свойства препарата на спермиях быков. Проведено гигиеническую оценку условий труда при производстве лекарственного средства на основе лекарственной субстанции дезлоратадин с определением концентраций в воздухе рабочей зоны и исследовано влияние на органолептические свойства воды и санитарный режим водоемов.

Ключевые слова: дезлоратадин, антигистаминные препараты, токсикологические свойства, гигиенические нормативы, воздух рабочей зоны, вода водоемов, профилактические мероприятия, ориентировочно безопасный уровень содержания, ориентировочно допустимый уровень.

SUMMARY

Alyokhina T.A. Toxicological assessment of desloratadine with substantiation and development of hygienic regulations for permissible content in the air of the working zone and water of open water reservoirs. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining a scientific degree of the candidate of biological sciences in specialty 14.02.01 “Hygiene and Professional Pathology” (22 – Health protection). – Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, “Kundiiev Institute of Occupational Health”, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, 2018.

In this work toxicological, hygienic, biochemical, histological, immunological, cytological, physico-chemical studies of the drug substance desloratadine were carried out. Based on the conversations of the results of the studies, the permissible content in the air of the working zone, water reservoirs and the set of preventive measures designed to improve working conditions and protect the environment during the use of the substance desloratadine in the production of antihistamines of the third generation has been developed and scientifically justified.

The desloratadine is found to be a moderately hazardous substance (3rd grade of hazard) by the parameters of acute oral toxicity in accordance with GOST 12.1.007-76. The average lethal doses for desloratadine are 450-625 mg/kg and 255-400 mg/kg for rats and mice, respectively. The species and sexual sensitivity of animals to the action of desloratadine are weakly expressed. The dose of desloratadine 4000 mg/kg is absolutely lethal for rats, and the dose of desloratadine 1000 mg/kg is absolutely deadly for mice. Symptoms of a lesion central nervous system (transient excitation of animals, lack of exercise, ataxia), dysrhythmia and violation of the respiration rate have prevailed in the clinical picture of acute peroral poisoning. The death of rats is stretched in time and fixed for 2-4 days. The death of white mice occurs within 2-4 days. The death of animals occurs as a result of acute heart failure with hyperemia and pulmonary edema, in other internal organs there are signs of acute blood-groove failure - nipreme, intestinal edema, minimal alterative changes in parenchymal cells.

A single inhalation effect of the drug substance at a concentration of 15 mg/m³, 50 mg/m³, 150 mg/m³ does not cause the death of laboratory animals. The clinical symptoms of intoxication are characterized by a violation of the rhythm of breathing and a decrease in motor activity within 2-3 hours from the beginning of the experiment.

The threshold of acute inhalation action of desloratadine by the general toxic effect is at the level of 150 mg / m³.

Zone of acute action (Z_{ac}) desloratadine is equal to 6.93 and allows to attribute it 2nd grade of hazard by this indicator in accordance with GOST 12.1.007-76.

Desloratidine has strongly expressed locally irritant effect in contact with conjunctiva. Skin- resorptive and locally irritant effects in skin contact are absent.

Subchronic oral impact of desloratadine is characterized by symptoms of central nervous system lesion and manifestations of irritating action. The death of animals is due to significant alternative inflammatory changes in the myocardium, which cause circulatory failure. The cumulative coefficient is 2.8 and indicates the average cumulative activity.

Desloratadine in doses of $1/500$ DL_{50} , $1/100$ DL_{50} and DL_{50} has an effect on bulls' sperm, which is characterized by low intensity of oxidative processes, probably reduced functioning of the mitochondrial respiration chain and ATP resynthesis, that causes loss of mobility and reduction of survival time.

Intradermal sensitization of desloratadine does not cause an allergenic effect, toxic effects on the indicators of the cellular and humoral levels of immunity.

Studies of long-term effects of exposure have shown that desloratadine does not affect on the indicators of embryogenesis, however, it creates a real danger of the development of a remote gonadotoxic effect. In a dose of $1/100$ DL_{50} (4.5 mg/kg) it affects the functional parameters of spermatogenesis.

The process of desloratadine production in the stages of weighing, screening, crushing and wet granulation is accompanied by the admission of the substance in the air of working zone at concentrations from 0.05 mg/m³ to 0.2 mg/m³, as well as its penetration into the skin, mucous membranes and contamination of working clothes. During the tableting, an increased noise level (81-83 dB) and mixed blended dust in the air of the working zone can increase the biological effect of desloratadine on the body of labors.

When carrying out maintenance desloratadine with the wastewater enters the sewer system and accordingly can fall into open water. The substance gives the water a soda-alkaline smell and an acerbic bitter-salty flavor. The action of substance on the processes of the sanitary regime of basins is characterized by an increase in the biochemical oxygen demand, a decrease in oxygen dissolved in water, a delay of 2-3 days of processes of mineralization in water of organic substances, inhibiting both the ammonification phase and the nitrification phase, the influence on the growth and reproduction of saprophytic microorganisms, a lack of influence on the pH of water bodies.

The toxicity of desloratadine, which leads to the death of 50% of *Daphnia magna* Straus, is between 5.7 and 19.2 mg/dm³, depending on the time of action and concentration. The concentration of desloratadine 2.9 mg/dm³ is a moderately toxic and belongs to 3rd grade of toxicity; concentration from 5.7 mg/dm³ to 19.2 mg/dm³ – medium toxic, 4th grade of toxicity. Concentration of 0.57 mg/dm³ does not show an acute lethal toxicity. The threshold concentration for effects on aquatic organisms is 0.5 mg/dm³.

The indicative safe level of exposure for desloratadine in the air of the working area was developed based on conducted studies and approved by the Ministry of Health of Ukraine – 0.1 mg/m³, aerosol. Approximately safe level of desloratadine in water reservoirs grounded – 0.5 mg/dm³ (limiting sign – general sanitary).

The spectrophotometric method of measuring concentrations of desloratadine in the air working area has been developed and certified by Ukrmetteststandard.

The complex of preventive measures includes the use of personal protective equipment, provision of nutritionally-targeted nutrition to a complex of vitamins, and periodic medical examinations with the involvement of an andrologist at least once a year.

Key words: desloratadine, antihistamines, toxicological properties, hygienic standards, air working area, water reservoirs, preventive measures, safe level of exposure, approximately safe level.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

БСК – біохімічне споживання кисню

ЕКГ – електрокардіограма

КВЧ – коефіцієнт видової чутливості тварин

КСЧ – коефіцієнт статевої чутливості тварин

ОБРВ – орієнтовно безпечний рівень впливу

ПК – порогова концентрація

СПП – сумарно-пороговий показник

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦНС – центральна нервова система