

**ВІДГУК  
офіційного опонента  
доктора медичних наук, професора Щербаня Миколи Гавrilовича на  
дисертаційну роботу Альохіної Тетяни Анатоліївни за темою:  
«Токсикологічна оцінка дезлоратадину з обґрунтуванням й розробкою  
гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони та у воді  
відкритих водойм», що представлена на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та  
професійна патологія, 22 – охорона здоров’я до спеціалізованої вченої ради  
Д 26.554.01 ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН  
України»**

**Актуальність теми дисертації.** У дисертаційній роботі вирішено актуальну задачу наукового обґрунтування, розробки та затвердження офіційних державних гігієнічних нормативів – орієнтовно безпечних рівнів впливу дезлоратадину для повітря робочої зони та води водойм, що дозволило розробити профілактичні заходи з проблем охорони здоров’я працюючих та населення на основі оздоровлення умов праці, охорони поверхневих джерел водопостачання та рекреаційних водойм, що також сприяє інтенсифікації виробництва та підвищенню якості лікарських препаратів у фармацевтичній галузі країни.

Вперше в практику контролюючих органів України впроваджено офіційні державні гігієнічні регламенти – орієнтовно безпечні рівні впливу дезлоратадину для повітря робочої зони та води водойм.

Науково обґрунтовано, розроблено та впроваджено в практику комплекс профілактичних заходів для охорони здоров’я працюючих на основі оздоровлення умов праці у виробництві дезлоратадину та здоров’я населення на основі охорони водойм від шкідливого впливу промислових стічних вод хімфармвиробництва.

У виробництві лікарських засобів першорядне значення для гігієністів і профпатологів мають показники, що характеризують стан виробничого середовища на хіміко-фармацевтичних підприємствах, гігієнічні нормативи, що гарантують безпеку праці робітників в умовах виробництва потенційно небезпечних хімічних речовин.

Обсяг випуску цих препаратів за останні 5 років збільшився вдвічі, оскільки біля 10 млн мешканців України мають різноманітні прояви алергії та потребують призначення антигістамінних препаратів. Одним з найбільш ефективних лікарських засобів для усунення алергічних симптомів різної етіології є дезлоратадин, який належить до групи блокаторів тривалої дії, попереджає розвиток і полегшує перебіг алергічних реакцій, має протиалергічну, протисвербіжну та протиексудативну дію, зменшує

проникність капілярів, попереджує розвиток набряку тканин, знімає спазм гладкої мускулатури.

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

Проблема гігієнічної регламентації виробництв фармацевтичної галузі, якій присвячена дисертаційна робота Альохіної Т.А., є важливою державною задачею науковців.

Все наведене вище дозволяє зробити висновок, що актуальність дисертаційної роботи Альохіної Т.А. не викликає сумніву.

**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.

**Ступінь обґрунтованності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** У дисертації чітко сформульовані завдання, які поставила здобувач для досягнення мети. Їх виконання дозволило автору досягнути основного: встановити в експериментальних умовах на теплокровних довірчі межі і середньосмертельні дози для об'єкту досліджень.

Слід зазначити, що автор у повній відповідності до існуючих сучасних фундаментальних положень та методичних вимог до проведення і трактовки результатів експериментальних токсикологічних досліджень, з добротних біологічних та гігієнічних фахових позицій дала оцінку ступеню токсичності дезлоратадину, що вельми важливо, фахово на високому науковому рівні обґрунтувала механізм патогенетичних порушень в організмі теплокровних, що виникають під впливом об'єкта дослідження при інгаляційному та пероральному шляху надходження до організму.

Це дозволило автору у відповідності до поставленої мети роботи з високим ступенем достовірності обґрунтувати результати токсикологічних досліджень на теплокровних, а також результати досліджень впливу на органолептичні властивості води і санітарний режим модельних водойм, які лежать в основі дисертаційної роботи.

Безперечно, що високий науково-методичний рівень виконання основних завдань і розділів дисертації, дозволив автору на високому фаховому рівні обґрунтувати висновки роботи і рекомендації щодо рівня офіційного державного гігієнічного нормативу – ОБРВ дезлоратадину у повітрі робочої зони та запропонувати ОДР дезлоратадину у воді поверхневих водойм, затвердженими МОЗ України.

**Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що сформульовані у роботі Альохіної Т.А. основані на достовірних даних, одержаних при проведенні експериментальних досліджень, які адекватні темі та завданням дисертаційного дослідження. У дисертаційній роботі на основі узагальнення результатів проведених токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних і цитологічних досліджень розроблено та науково обґрунтовано комплекс профілактичних заходів із оздоровлення умов праці та захисту навколошнього середовища під час застосування лікарської субстанції дезлоратадин у виробництві антигістамінних препаратів третьої генерації.**

Необхідно відмітити, що обсяг проведених експериментів та отриманих наукових результатів цілком достатній для реалізації поставлених завдань і обґрунтування основних наукових положень роботи та висновків. Все викладене дозволило дисертанту одержати та дати фахову оцінку отриманим результатам, обґрунтувати наукові положення та висновки, що сформульовані в дисертаційній роботі.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше визначено глибокі механізми структурно-метаболічних порушень в організмі теплокровних при інгаляційному та пероральному шляхах надходження дезлоратадину, а також виконано великий обсяг експериментальних досліджень, за результатами яких одержано нову наукову інформацію та нові знання у повній відповідності до вимог Комітету МОЗ України з питань гігієнічної регламентації, що дозволило науково обґрунтувати та розробити нові офіційні державні гігієнічні нормативи – орієнтовно безпечні рівні вмісту (ОБРВ) дезлоратадину у повітрі робочої зони та воді поверхневих водойм.

Вперше на основі експериментальних досліджень обґрунтовано методичні основи охорони здоров'я працюючих у виробництві дезлоратадину на хіміко-фармацевтичних підприємствах та охорони поверхневих водойм в районі їх розміщення.

Доповнено параметри токсичності дезлоратадину при різних шляхах надходження в організм лабораторних тварин, рівні токсичної дії для *Daphnia magna* Straus та цитотоксичної дії для сперміїв 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 обґрутовано прогноз потенційної небезпеки дезлоратадину для водних екосистем.

### **Значення основних положень, висновків і практичних рекомендацій дисертанта для науки і практики.**

Вперше одержано нову наукову інформацію та нові знання у повній відповідності до вимог Комітету МОЗ України з питань гігієнічної регламентації, що дозволило автору науково обґрунтувати та розробити нові офіційні державні гігієнічні нормативи – орієнтовно безпечні рівні вмісту (ОБРВ) дезлоратадину у повітрі робочої зони та воді поверхневих водойм.

Безумовно, що впровадження в практику результатів дисертаційної роботи Альохіної Т.А. має визначене теоретичне та практичне значення. Перш за все, впровадження в практику контролюючих органів України рівнів офіційних державних гігієнічних нормативів – орієнтовно безпечних рівнів вмісту (ОБРВ) дезлоратадину у повітрі робочої зони та воді поверхневих водойм на сьогодні в країні є найбільш ефективним та вагомим профілактичним заходом з охорони здоров'я працюючих та населення, а також оздоровлення як фармакологічних виробництв, так і води поверхневих джерел водопостачання та рекреаційних водойм.,

**Повнота викладу матеріалів дисертаций в опублікованих працях.** Матеріали, які отримано дисертантом, в достатньому обсязі опубліковано у 21 роботі, з них 5 статей (з яких 2 одноосібні) в рекомендованих МОН України наукових фахових виданнях, 3 статті – у наукових фахових виданнях інших

держав, 6 статей та 6 тез доповідей – в інших виданнях, 1 інформаційне повідомлення

Основні положення дисертації достатньо висвітлені 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).

**Теоретичне значення роботи** Альохіної Т.А. є визначене і полягає в одержанні за результатами експериментальних та натурних досліджень нових знань, нових теоретичних положень, які на достатньо високому рівні впроваджено в практику. Зокрема, нові знання і теоретичні положення відносяться до важливої інформації для науковців та фахівців гігієнічного, біологічного, екологічного, токсикологічного ті інш. профілей щодо токсичності дезлоратадину, патогенетичних механізмів структурно-метаболічних порушень в організмі теплокровних під впливом хімічної речовини як компонента повітря робочої зони та промислових стічних вод; рівнів токсичного та безпечного впливу на організм теплокровних; рівнів та якості впливу на органолептичні властивості води; рівні та динаміку впливу на санітарний режим поверхневих водойм; рівні встановлених проектів гігієнічних нормативів.

**Практичне значення роботи.** Слід зазначити, що результати впровадження в практику на основі виконаної роботи Альохіної Т.А. заслуговують високої оцінки, оскільки вони відносяться як до державного, так і до регіонального рівнів.

Так, впровадження в практику роботи контролюючих органів затверджений МОЗ України рівень офіційного державного гігієнічного нормативу (ОБРВ) дезлоратадину в повітрі робочої зони виробничих приміщень та орієнтовно допустимий рівень (ОДР) дезлоратадину у воді водойм є на сьогодні найвагомішим профілактичним заходом в проблемі охорони здоров'я працюючих, населення та охорони поверхневих водойм.

Крім того, розроблено та впроваджено в практику контролюючих органів 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, 2016р.).

Результати роботи впроваджено на підприємстві ПАТ “Фармак”, м. Київ, у навчальний процес на кафедр фармакології і гігієни та профілактичної токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, гігієни та екології № 2 Харківського національного медичного університету.

### **Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради.**

Дисертація Альохіної Т.А. є самостійною завершеною працею. В роботі на підставі аналізу та узагальнення результатів комплексних досліджень вирішено актуальне наукове завдання, присвячене науковому обґрунтуванню гігієнічних нормативів для важливого фармацевтичного виробництва та розробці профілактичних заходів, що сприятиме збереженню та покращенню здоров'я населення.

Мета і завдання дослідження, використані методи, отримані результати та висновки дисертаційної роботи відповідають спеціальності 14.02.01 - гігієна та професійна патологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.554.01 ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України».

**Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.** Дисертаційна робота Альохіної Т.А. має традиційну структуру та складається із вступу, огляду літератури, результатів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків. Дисертація написана за традиційно- класичним методом. Основні матеріали висвітлені в 7-ми розділах роботи, знайомство з якими та їх оцінка дають змогу зробити обґрунтований висновок щодо успішної завершеності дисертаційного дослідження.

**В розділі 1 – «ГІГІЄНІЧНА ТА ЕКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ. АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ ІІІ ПОКОЛІННЯ. ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ДЕЗЛОРАТАДИNU НА ОРГАНІЗМ (огляд літератури)» автор в підрозділах 1.1 «Гігієнічна та екологічна характеристика хіміко-фармацевтичної промисловості», 1.2 «Антигістамінні препарати ІІІ**

покоління» та 1.3 «Фармакологічна активність та особливості біологічної дії дезлоратадину на організм» на 19 сторінках викладає результати аналізу наукової літератури з проблем фармацевтичної галузі України на сучасному етапі, характеристики небезпечних виробничих факторів, їх впливом на здоров'я працівників і навколошнє середовище. Наводиться класифікація та характеристика шести основних груп антигістамінних препаратів на прикладі 61 найменувань для системного застосування, серед яких аміноалкілові ефіри, похідні піперазину, заміщені акліlamіни, заміщені етилендіаміни, похідні фенотилзину та інш, а також наводить фармацевтичну характеристику антигістамінних препаратів третьої генерації.

В окремому розділі літературного огляду наведено інформацію про фармацевтичну активність та ефективність дезлоратадину як препарату для лікування алергії.

На заключення літературного огляду Т.А. Альохіна робить висновок щодо обмеженості літературних даних стосовно впливу антигістамінних препаратів в умовах виробництва на здоров'я працівників хіміко-фармацевтичних підприємств та навколошнє середовище, а також щодо недостатності обсягу наукової інформації стосовно токсичності дезлоратадину та інформації про особливості перебігу гострих та підгострих отруєнь, можливість прояву алергенної дії, віддалених ефектів впливу. У зв'язку з цим, за висновком автора, актуальним є встановлення параметрів токсичності і гігієнічних показників, що дозволить науково обґрунтувати гігієнічні нормативи дезлоратадину у повітрі робочої зони і воді водойм.

**Розділ 2 «МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ».** Слід зазначити, що програма досліджень достатньо обґрунтована в методичному плані. Зокрема, в програмі враховано глибоко методологічні аспекти майбутніх токсикологічних експериментальних досліджень, що дає змогу пересвідчитись щодо високого рівня фахової підготовки дисертанта до організації та проведення експериментів, про що також свідчить використані методи відбору тварин до експериментів, вибір методів та методик досліджень. Зокрема, в достатньому обсязі наведено інформацію про предмет дослідження дезлоратадину. Програма досліджень включає визначення гострої пероральної та перкутанної токсичності, місцево-подразнювальної дії, інгаляційної токсичності, кумулятивного й імунотоксичного ефектів, оцінку характеру біологічної дії в підгострому експерименті, потенційної і реальної небезпеки розвитку віддалених ефектів впливу, дослідження токсичності на альтернативних тест-системах, визначення шкідливих та небезпечних факторів в умовах виробництва, оцінку впливу на органолептичні показники води і санітарний

режим водойм, що цілком відповідає меті та завданням дисертаційної роботи. Достатньо також в методичному плані обґрутовано вибір методів математичного аналізу одержаних результатів.

Позитивної оцінки заслуговує та обставина, що автор наводить методичні документи, згідно яких виконано конкретні розділи досліджень. Вибір методичної бази цілком достатній для кандидатської дисертації.

**В розділі 3 «ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ І ХАРАКТЕРУ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ ТА СПЕРМІЯХ БИКІВ» в підрозділах 3.1 «Встановлення параметрів токсичності і характеру біологічної дії дезлоратадину на організм лабораторних тварин в умовах гострих дослідів», 3.2. «Визначення порогової концентрації дезлоратадину при інгаляційному надходженні», 3.3. «Оцінка кумулятивних властивостей і характеру біологічної дії дезлоратадину в умовах підгострого досліду. Дослідження місцево-подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки», 3.4. «Дослідження токсичності дезлоратадину на сперміях биків» автор у повній відповідності до вимог методичних документів, що регламентують умови постановки експериментальних досліджень, обґрутовує одержані результати.**

Зокрема, автор наводить параметри гострої токсичності дезлоратадину, за результатами досліджень на двох видах тварин при пероральному і інгаляційному введенні та нанесенні на шкіру. За цими результатами доза дезлоратадину 4000 мг/кг була абсолютно смертельною для щурів, а доза 1000 мг/кг – абсолютно смертельною для мишей. Крім того рстановлено, що середньосмертельна доза дезлоратадину при пероральному введенні для білих мишей-самиць встановлена на рівні 400 мг/кг для білих мишей-самців 255 мг/кг, білих щурів-самиць - 625 мг/кг, білих щурів-самців – 450 мг/кг.

При моделюванні інгаляційного шляху надходження дезлоратадин вводили інтраназально білим щурам у вигляді суспензії в стерильному фізіологічному розчині в дозі, що в перерахунку на концентрацію, яка вдихається в повітрі, становить 1000 мг/м<sup>3</sup>. При цьому загибелі тварин не зафіксовано упродовж всього періоду спостереження (14 діб). Використовуючи рівняння кореляційної регресії методичних вказівок автор розрахувала середньосмертельні концентрації (CL<sub>50</sub>) дезлоратадину для білих щурів на рівні 1039 мг/м<sup>3</sup> (II клас небезпеки, згідно ГОСТ 12.1.007-76).

Встановлення порогової концентрації дезлоратадину при інгаляційному шляху надходження до організму теплокровних здійснено автором на основі визначення біохімічних, гематологічних, інтегральних показників та поведінкових реакцій, враховуючи дані літератури та результати вивчення впливу дезлоратадину на організм лабораторних тварин у гострому

експерименті з пероральним введенням препарату. Зокрема, вивчено гематологічні показники периферичної крові білих щурів за умов одноразового інTRANАЗАЛЬНОГО введення дезлоратадину, а також рівень ЦК, біохімічні показники сироватки крові, вміст креатиніну, сечовини та хлоридів у сечі, поведінкові реакції (горизонтальна і вертикальна активність, СПП), а також показники кардіограми.

В якості порогової концентрації дезлоратадину ( $\text{Lim}_{\text{ac}}$ ) при однократному інгаляційному впливі прийнята концентрація 150,0 мг/м<sup>3</sup>.

При вивченні кумулятивних властивостей при пероральному шляху введенні щурам автором визначено, що коефіцієнт кумуляції дорівнює 2,8 і свідчить про середньовиражену кумулятивну активність дезлоратадину.

За результатами проведених досліджень автором встановлено, що дезлоратадин за параметрами гострої пероральної токсичності належить до помірно небезпечних речовин 3 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. При гострому пероральному отруєнні розвиваються симптоми ураження центральної нервової системи. Видова та статева чутливість тварин до препарату слабо виражена. Дослідження токсичності дезлоратадину на спермії биків засвідчили цитотоксичний вплив, який характеризується зниженою інтенсивністю окисних процесів, ймовірно, зниженим функціонуванням ланцюга дихання мітохондрій і ресинтезом АТФ, що зумовлює втрату рухливості і зменшенням тривалості виживання сперміїв биків.

**В розділі 4 «ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ТА ВІДДАЛЕНИХ ЕФЕКТИВ ВПЛИВУ ДЕЗЛОРАТАДИНУ»** в підрозділах 4.1 «Дослідження імунотоксичної дії дезлоратадину», 4.2 «Дослідження ембріотоксичної дії дезлоратадину» та 4.3 «Дослідження гонадотоксичної дії дезлоратадину» автор наводить результати вивчення впливу дезлоратадину на загальну формулу крові, на зміни гематологічних індексів, на стан клітинної ланки імунітету, на індексні показники імунного статусу, на стан гуморальної ланки імунітету організму мурчаків, які дозволили їй прийти до висновку про відсутність імунотоксичної дії дезлоратадину на клітинну і гуморальну ланку імунної системи.

Автором доведено, що інTRANАЗАЛЬНЕ введення дезлоратадину в дозах, що відповідають концентраціям 1,3 мг/м<sup>3</sup> та 13,0 мг/м<sup>3</sup> не призводить до достовірних змін в показниках ембріогенезу білих щурів-самиць але дезлоратадин в дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (4,5 мг/кг) володіє гонадотоксичною дією.

**В розділі 5 «РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЗЛОРАТАДИНУ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ТА ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЙОГО ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА»,** в підрозділах

5.1. «Розробка методики кількісного визначення дезлоратадину у повітрі робочої зони» та 5.2. «Гігієнічна характеристика виробництва дезлоратадину» наведено розроблену автором спектрофотометричну методику, яка базується на вимірюванні власного світлопоглинання розчину дезлоратадину в УФ-області спектра за  $\lambda = 280$  нм, а також результати гігієнічної оцінки виробництва дезлоратадину.

Позитивної оцінки заслуговує та важлива обставина, що методика виконання вимірювань концентрації дезлоратадину у повітрі робочої зони відповідає метрологічним характеристикам згідно з ГОСТ 8.10-99, ГОСТ 12.1.016-79, ГОСТ 12.1.005-88 та забезпечує нижню межу визначення речовини на рівні, що перевищує половину гігієнічного нормативу, а також те, що вона пройшла метрологічну атестацію Державним підприємством “Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації та захисту прав споживачів (Укрметртестстандарт)” Мінекономрозвитку України (Свідоцтво Укрметртестстандарту про атестацію МВВ № 081/12-0973-15 від 14.05.2015 р.) та погоджена МОЗ України, оскільки значення нормативів оперативного контролю методики: збіжність (d) – 5,6 %, відтворюваність (D) – 7,8 %, похиби вимірювання (K) – 12 % знаходяться у відповідності до ДСТУ ISO 5725-2:2005, ДСТУ-Н РМГ 61:2006.

Слід зазначити, що автор послідовно та вичерпно характеризує виробництво дезлоратадина на стадіях підготовка сировини, приготування таблетмаси, таблетування, фасування й упакування готових лікарських форм. Відмічає, що технологічні операції зважування, просіювання, подрібнення (стадія підготовки), вологої грануляції (стадія приготування таблетмаси) у виробництві дезлоратадину супроводжуються надходженням препарату в повітря робочої зони у концентраціях від 0,05 мг/м<sup>3</sup> до 0,2 мг/м<sup>3</sup>, потраплянням його на шкіру, слизові оболонки і забрудненням спецодягу працюючих. Робота обладнання на стадіях приготування таблетмаси, таблетування, фасування, упакування готових лікарських форм супроводжується шумовим навантаженням, рівні якого перевищують допустимі (80 дБА) при роботі сушарки-гранулятора, роторних таблетпресів, пакувальної машини. У процесі таблетування в повітрі робочої зони знаходиться пил змішаного складу, що може підсилювати біологічну дію дезлоратадину на організм працівників.

**В розділі 6 «ОЦІНКА ВПЛИВУ ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА ОРГАНОЛЕПТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ВОДИ І САНІТАРНИЙ РЕЖИМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ВОДОЙ»** в підрозділах 6.1. «Вплив дезлоратадину на органолептичні показники води», 6.2. «Вплив дезлоратадину на санітарний режим експериментальних водоїм», 6.3. «Оцінка впливу дезлоратадину на водні організми (*Daphnia magna Straus*) і сaproфітну мікрофлору води» наведено результати трьох важливих складових

досліджень з проблеми наукового обґрунтування та розробки гігієнічних нормативів (ОДР) у воді водойм.

За результатами досліджень автор обґрунтувала висновок, що дезлоратадин здатний надавати воді ссово-лужний запах і терпкий гіркосолоний присмак. У концентраціях до 25,0 мг/дм<sup>3</sup> дезлоратадин не впливає на прозорість, забарвлення та каламутність води, не визиває піноутворення. В якості порогової концентрації дезлоратадину за органолептичною ознакою шкідливості визначено 3,66 мг/дм<sup>3</sup> (лімітуючий критерій – присмак).

Вплив речовини на санітарний режим експериментальних водойм характеризується підвищеннем процесів біохімічного споживання кисню (порогова концентрація визначена на рівні 12,5 мг/дм<sup>3</sup>); зниженням вмісту розчиненого у воді кисню (порогова концентрація – 25,0 мг/дм<sup>3</sup>), гальмуванням процесів мінералізації органічних речовин (порогова концентрація – 12,5 мг/дм<sup>3</sup>), загибеллю дафній (порогова концентрація – 0,5 мг/дм<sup>3</sup>), впливом на зростання і розмноження сaproфітної мікрофлори (порогова концентрація – 6,25 мг/дм<sup>3</sup>).

Співставлення порогових та недіючих концентрацій дозволило запропонувати в якості орієнтовного дозволистого рівня дезлоратадину у воді водойм концентрацію 0,5 мг/дм<sup>3</sup> (лімітуюча ознака – загальносанітарна).

**В розділі «УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ І ОБГРУНТУВАННЯ ГІГІЄНІЧНИХ НОРМАТИВІВ ДЕЗЛОРАТАДИНУ У ПОВІТРИ РОБОЧОЇ ЗОНИ ТА ВОДІ ВОДОЙМ»** автор дає обґрунтування рівням гігієнічних нормативів, наводить та обґрунтовує гігієнічні рекомендації, оцінює ступінь наукової новизни та практичної значущості виконаних досліджень.

У «**Висновках**» дисертаційної роботи узагальнено, проаналізовано та підсумовано отримані результати. Вони є логічним завершенням дисертації та відбивають реалізацію поставлених завдань, містять найважливіші наукові та практичні результати, ілюстровані цифровим матеріалом, базуються на великому і ретельно обробленому фактичному матеріалі, обґрунтовані і чітко сформульовані.

### **Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.**

Принципових зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи та автореферату немає. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в авторефераті, його структура та зміст ідентичні тим, що наведені в дисертації.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи при рецензуванні не виявлено. Разом з тим, позитивно оцінюючи в цілому представлена роботу, вважаємо за доцільне дати деякі зауваження та ряд уточнюючих та дискусійних питань:

**Зауваження:**

1. Має місце певна кількість орфографічних помилок: стор. 15 (дїї), стор. 39 (бестселлером), стор. 40 (активность), стор. 42 (кон'юктивіту- має бути кон'юнктивіт).
2. Необхідно було би дати більш розгорнуте та переконливе обґрунтування рівню  $0,5 \text{ мг}/\text{дм}^3$  ОДР дезлоратадину для води водойм;
3. При дослідженні гонадотоксичного ефекту слід було не обмежуватися оцінкою функціональних показників, а встановити зміни морфометричних показників у відповідності до Методичних вказівок.

**Запитання:**

1. Яким чином розраховувалась та контролювалась величина дози при пероральному введенні тваринам дезлоратадину у вигляді водної суспензії з емульгатором Твін?
2. Яким чином розраховувалась та контролювалась величина дози при інгаляційному введенні дезлоратадину тваринам?
3. Згідно яких документів здійснювалась оцінка гострої пероральної токсичності на білих щурах і білих і миших?

Зазначені зауваження та запитання не зменшують наукової новизни та практичної значущості роботи і тому не впливають на її позитивну оцінку.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Альохіної Тетяни Анатоліївни за темою: «Токсикологічна ецінка дезлоратадину з обґрунтуванням й розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони та у воді відкритих водойм», яка представлена у спеціалізовану вчену раду Д 26.554.01 ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія, 22 – охорона здоров’я є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка виконана на високому науково-методичному рівні. Автором отримано нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують конкретне наукове завдання, що має суттєве значення для гігієни. За актуальністю, методологічним підходом, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, науково-практичним значенням основних положень і висновків дисертаційна робота відповідає вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук п. п. 9 та 11 „Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013р., а її автор заслуговує на

присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 14.02.01 – Гігієна та професійна патологія, 22 – охорона здоров'я.

### Опонент:

доктор медичних наук, професор,  
головний науковий співробітник  
Центральної науково-дослідної лабораторії  
Харківського національного медичного  
університету



Щербань М.Г.

Різум належав  
14.09.2018 р.