

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Альохіної Тетяни Анатоліївни на тему: «Токсикологічна оцінка
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

Актуальність теми. Охорона здоров'я трудящих - одна з найбільш важливих державних проблем, вирішення якої багато в чому залежить від можливості правильно визначити рівень забруднення виробничого середовища шкідливими речовинами, а також встановити характер і ступінь його впливу на здоров'я людини. Зростаюче виробництво лікарських засобів ставить перед гігієністами завдання підвищення вимог до якості виробничого середовища на хіміко-фармацевтичних підприємствах, впровадження гігієнічних нормативів, що забезпечують безпеку праці та охорону навколошнього середовища в умовах виробництва потенційно небезпечних хімічних речовин. Саме цьому питанню присвячене дисертаційне дослідження Альохіної Т.А., за мету якого автор обрав санітарно-токсикологічну та гігієнічну експериментальну оцінку дезлоратадину в проблемі наукового обґрунтування та розробки орієнтовно безпечних рівнів впливу в повітрі робочої зони та воді водойм.

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

Новизна основних положень та висновків дисертації, її наукове та практичне значення. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше на 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 3 генерації - дезлоратадину, що дозволило здійснити наукове обґрунтування рівнів державних гігієнічних регламентів України та 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 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 проявляє ознаки гострої недостатності кровообігу - гіперемія, інтерстиційний набряк, альтеративні зміни паренхіматозних клітин.

Виявлено гонадотоксичну дію дезлоратадину в залежності від дози речовини і відсутність впливу досліджуваної сполуки на показники ембріогенезу.

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

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 в 2 рази. Виявлено несприятливий вплив дезлоратадину на органолептичні показники води, процеси природного самоочищення водойм і умови водокористування населення. Вперше обґрунтовано прогноз потенційної небезпеки для водних екосистем.

Отримані результати експериментальних досліджень є новими науковими відомостями щодо обґрунтування заходів, пов'язаних з охороною об'єктів

навколошнього середовища, зокрема поверхневих джерел, які забруднюються стічними водами промислових підприємств, що використовують в технологічних процесах дезлоратадин.

Практичне значення роботи полягає в тому, що 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 в 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 контактиують з речовиною (інформаційне повідомлення Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, Львівського обласного центру здоров'я, 2016р.).

Результати роботи знайшли своє впровадження в діяльності виробника препарату – ПАТ “Фармак” (м. Київ), впроваджені у навчальний процес на кафедрах фармакології і гігієни та профілактичної токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, гігієни та екології № 2 Харківського національного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертаційної роботи Альохиної Т.А. у повній мірі відображені у 21 публікації автора, з них 5 статей (з яких 2 одноосібні) у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – у зарубіжних журналах, в інших виданнях – 6, в тезах – 6, інформаційне повідомлення – 1.

Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення. Дисертаційна робота Альохіної Т.А. «Токсикологічна оцінка дезлоратадину з обґрунтуванням й розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони та у воді відкритих водойм», побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури,

розділу щодо матеріалів, об'єктів та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, підсумку, висновків, списку літератури, 6 додатків. Обсяг роботи становить 158 сторінок тексту ком'ютерного друку. Дисертація містить 34 таблиці, 9 рисунків. Бібліографія включає 182 джерела, з них 121 кирилицею і 61 латиницею.

В першому розділі проаналізовані дані наукової літератури з питань гігієнічної та екологічної характеристики хіміко-фармацевтичної промисловості, клінічної ефективності і механізмів дії антигістамінних препаратів III покоління, фармакологічної активності та особливостях біологічної дії дезлоратадину на організм.

У підсумку розділу 1 автор звертає увагу, що в сучасній лікарській практиці для лікування алергічних проявів застосовують антигістамінні препарати III покоління, яких позбавлено токсичних проявів (побічних ефектів) на організм. Найбільш ефективним антигістамінним препаратом III генерації є дезлоратадин.

Дані стосовно токсичності дезлоратадину неповні, а інформація про особливості перебігу гострих та підгострих отруєнь, можливість прояву алергенної дії, віддалених ефектів впливу в літературі відсутня. У зв'язку з цим актуальним є встановлення параметрів токсичності і гігієнічних показників, що дозволить науково обґрунтувати гігієнічні нормативи дезлоратадину у повітрі робочої зони і воді водойм.

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

Слід зазначити, що дисертантом використаний широкий арсенал сучасних методів досліджень (токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних, цитологічних, фізико-хімічних) адекватних як меті, так і сформульованим завданням дисертаційної роботи.

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

В розділі 3 “Оцінка токсичності і характеру біологічної дії дезлоратадину на лабораторних тваринах та сперміях биків” наведені дані щодо токсичності дезлоратадину в умовах проведення гострих та підгострих дослідів.

Автором встановлено, що за параметрами гострої пероральної токсичності дезлоратадин належить до помірно небезпечних речовин 3 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76. Середньосмертельні дози дезлоратадину становлять 450-625 мг/кг і 255-400 мг/кг для щурів і мишей відповідно. Видова та статева чутливість тварин до дії дезлоратадину слабо виражена. Доза дезлоратадину 4000 мг/кг абсолютно смертельна для щурів, а доза дезлоратадину 1000 мг/кг – абсолютно смертельна для мишей. В клінічній картині гострого перорального отруєння переважають симптоми ураження центральної нервової системи. Загибель щурів розтягнута у часі і фіксується упродовж 2-4 діб. Загибель білих мишей відбувається упродовж доби. Загибель тварин виникає внаслідок гострої серцевої недостатності з гіперемією та набряком легень, в інших внутрішніх органах спостерігаються ознаки гострої недостатності кровообігу – гіперемія, інтерстиційний набряк, мінімальні альтеративні зміни паренхіматозних клітин.

Однократний інгаляційний вплив лікарської субстанції в концентраціях 15 мг/м³, 50 мг/м³ та 150 мг/м³ не викликає загибелі піддослідних тварин. Клінічні симптоми інтоксикації характеризуються порушенням ритму дихання та зниженням рухової активності упродовж 2-3 годин від початку експерименту.

Поріг гострої інгаляційної дії дезлоратадину за загальнотоксичним ефектом знаходиться на рівні 150 мг/м³. Зона гострої дії (Zac) дезлоратадину дорівнює 6,93 і дозволяє віднести його за цим показником до 2 класу небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

Автором зазначено, що 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

подразнювальної дії. Загибель тварин відбувається внаслідок значних альтеративних запальних змін міокарду, які зумовлюють недостатність кровообігу. Коефіцієнт кумуляції дорівнює 2,8 і свідчить про середньовиражену кумулятивну активність.

Автор визначив, що дезлоратадин в дозах 1/500 DL₅₀, 1/100 DL₅₀ та DL₅₀ чинить вплив на спермії бугаїв, який характеризується зниженою інтенсивністю окисних процесів, ймовірно, зниженим функціонуванням ланцюга дихання мітохондрій і ресинтезом АТФ, що зумовлює втрату рухливості і зменшення тривалості виживання.

Результати досліджень розділу 3 оприлюднені на 2 науково-практичних форумах та висвітлені в 5 публікаціях.

Розділ 4 “Дослідження імунотоксичної дії та віддалених ефектів впливу дезлоратадину”. Встановлено, що при внутрішньошкірній сенсибілізації дезлоратадин не викликає алергенного ефекту, не спричиняє токсичного впливу на показники клітинної та гуморальної ланки імунної системи.

Дослідження віддалених ефектів впливу засвідчили, що дезлоратадин не впливає на показники ембріогенезу, однак створює реальну небезпеку розвитку віддаленого гонадотоксичного ефекту. У дозі 1/100 DL₅₀ (4,5 мг/кг) він здійснює вплив на функціональні показники сперматогенезу.

Результати досліджень, що наведені у розділі 4, оприлюднені на 1 науковому форумі і висвітлені в 5 публікаціях.

Розділ 5 присвячений розробці методики кількісного визначення дезлоратадину у повітрі робочої зони та гігієнічній характеристиці його промислового виробництва. Встановлено, що технологічні операції зважування, просіювання, подрібнення (стадія підготовки), вологої 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.

Для визначення рівнів забруднення препаратом у виробництві розроблено спектрофотометричну методику виконання вимірювань масової концентрації дезлоратадину у повітрі робочої зони.

Стічні води виробничого цеху дезлоратадину містять залишки субстанції і надходять у міську систему каналізації.

Результати досліджень розділу 5 висвітлені у 2 публікаціях.

У розділі 6 “Оцінка впливу дезлоратадину на органолептичні показники води і санітарний режим” автором доведено, що, дезлоратадин здатний чинити негативний вплив на санітарний режим водойм і умови водокористування.

Ця лікарська субстанція надає воді содово-лужний запах і терпкий гірко-солений присmak. Не впливає на прозорість, забарвлення та каламутність води, не викликає піноутворення. Дія речовини на санітарний режим експериментальних водойм характеризується підвищенням біохімічної потреби кисню, зниженням розчиненого в воді кисню, гальмуванням процесів мінералізації органічних речовин, загибеллю дафній і впливом на зростання та розмноження сaproфітної мікрофлори.

Результати досліджень розділу 6 оприлюднені на 3 науково-практичних конференціях та висвітлені в 3 публікаціях.

Розділ 7 “Аналіз та узагальнення результатів досліджень” містить узагальнюючий аналіз отриманих результатів з залученням даних літератури, обґрунтування орієнтовно безпечної рівня впливу дезлоратадину у повітрі робочої зони і орієнтовно допустимого рівня у воді водойм та комплексу профілактичних заходів стосовно умов виробництва.

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

Зауваження та запитання щодо дисертаций.

Зауваження:

1. Доцільно було би провести кореляційний аналіз за результатами досліджень гонадотоксичного ефекту на щурах та цитотоксичного ефекту на сперміях биків.

2. Доцільно було би розрахувати величину ОБРВ дезлоратадину у атмосферному повітрі.

Запитання:

1. Антигістамінні препарати третього покоління практично не мають седативної дії, тобто не проходять гематоенцефалічного бар'єру. В той же час при дослідженні токсичної дії дезлоратадину в умовах гострого та підгострого експериментів у тварин виникала клінічна картина інтоксикації з симптомами ураження центральної нервової системи. Чим це пояснити?

2. Чим обумовлено однократне інtranазальне введення дезлоратадину у концентрації 1000 мг/м³ при визначенні LC₅₀?

Висновок

Дисертаційна робота Альохіної Т.А. «Токсикологічна оцінка дезлоратадину з обґрунтуванням й розробкою гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони та у воді відкритих водойм», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, у якій на основі узагальнення результатів проведених токсикологічних, гігієнічних, біохімічних, гістологічних, імунологічних, цитологічних і фізико-хімічних досліджень розроблено та науково обґрутовано комплекс профілактичних заходів з оздоровлення умов праці під час виробництва антигістамінного препарату 3 покоління - дезлоратадину.

Дисертація оформлена згідно вимог, затверджених Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013р. Робота викладена державною мовою і включає основні розділи, передбачені вимогами МОН України (наказ №40 від 12.01.2017р.). Наукові положення і висновки логічно пов'язані з наведеними експериментальними даними.

За своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням робота відповідає вимогам МОН України щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

Головний науковий співробітник
лабораторії безпеки хімічних матеріалів
ДУ “Інститут громадського здоров’я
ім. О.М. Марзєєва НАМН України”
д.б.н., професор



Томашевська Л.А.



Рідзук існує
17.09.2018 р.