

**ВІДГУК  
офіційного опонента доктора біологічних наук Третьякової Олени  
Володимиривни**

**на дисертаційну роботу Зазуляк Тетяни Степанівни за темою:  
«Вдосконалення і гармонізація з європейським законодавством системи  
гігієнічної регламентації вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони  
на прикладі фармацевтичного виробництва», подану до офіційного  
захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.554.01 ДУ «Інститут медицини  
праці ім. Ю.І. Кундієва НАМНУ» на здобуття наукового ступеня доктора  
біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна  
патологія, 22 - охорона здоров'я**

**Актуальність теми дисертації** витікає з самої назви роботи, чітко сформульованих мети та завдань, що може бути визначено трьома категоріями: гігієнічна регламентація у її сучасному розумінні, вдосконалення критеріально-методичної бази і гармонізація з Європейським законодавством. Проблема є першочерговою для гігієни, токсикології і профілактичної медицини в цілому, особливо з урахуванням реформації системи охорони здоров'я та Європейським вектором соціально-економічних перетворень в Україні. В той же час вона суттєво виходить за своєю науково-теоретичною і практичною значущістю за національні межі, що підтверджується узгодженням ряду принципових положень роботи з Міжнародною програмою "Toxicity testing-21" під егідою ООН (2008) і "Методологією визначення границь професійного впливу хімічних агентів" Наукового комітету з меж професійного впливу ЄЄ (SCOEL) 2017 року.

Усе вищевикладене безпосередньо стосується фармацевтичного виробництва, що є потужним промисловим сектором економіки як у всьому світі, так і в Україні. При цьому основну частку виробленої продукції становлять лікарські засоби та субстанції, кількість яких постійно оновлюється, а обсяги - зростають. На підприємствах фармацевтичної галузі працює більше 24,8 тис. осіб, при цьому спостерігається стійка тенденція до зменшення кількості суб'єктів господарювання та збільшення кількості зайнятих працівників. Виробництво синтетичних лікарських засобів характеризується рядом специфічних технологічних особливостей, але при

цьому має багато спільногого із підприємствами хімічної промисловості. Тому, провідним небезпечним фактором виробничого середовища є хімічний, що і обумовлює необхідність розробки гігієнічних регламентів лікарських засобів та АФІ у повітрі робочої зони, відповідних сучасних селективних методів їх контролю, а також організацію та проведення періодичних моніторингових досліджень за дотриманням відповідних нормативів у виробничих умовах.

Таким чином, на сучасному етапі розвитку гігієнічної науки актуальним напрямком профілактичної медицини в Україні є розробка та впровадження нових наукових підходів та методологічних принципів до гігієнічного регламентування небезпечних хімічних факторів сучасного виробництва, у тому числі і фармацевтичного, а також гармонізація національного законодавства з європейським, чому і присвячена дана дисертаційна робота.

**Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність, наукова новизна і практичне значення.**

Дисертаційна робота Зазуляк Т.С. є комплексним науковим дослідженням, в якому надане нове вирішення актуальної проблеми щодо системи гігієнічного регламентування умов праці працівників фармацевтичного виробництва за рівнем хімічної безпеки на основі валідованих, чутливих і достовірних методів вимірювання, значна частина яких була розроблена, вдосконалена або адаптована авторкою.

Автором чітко сформульована мета дослідження, яка полягала у науковому обґрунтуванні концептуальних шляхів вдосконалення та гармонізації з європейським законодавством системи обмеження впливу та аналітичного контролю шкідливих хімічних факторів на здоров'я робітників підприємств фармацевтичного виробництва. Для досягнення мети адекватно і цілком обґрунтовано були сформульовані завдання роботи, які сприяли ефективному вирішенню важливих питань гігієни та профілактичної патології, а також визначені об'єкт і предмет дослідження.

Дисертаційна робота виконана на базі ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького в рамках виконання чотирьох науково-дослідних тем. Слід підкреслити, що дуже специфічна в частині хімічної небезпеки умов праці фармакологічна галузь з позицій комплексної токсиколого-гігієнічної оцінки і регламентації хімічного навантаження на організм працюючих до цього часу залишалася майже не дослідженою. Тетяна Степанівна Зазуляк успішно подолала ряд недостатньо розроблених і невизначених аспектів проблеми, особливо в методологічному і методичному плані, що не залишає сумнівів у актуальності виконаної авторкою добротної наукової роботи.

Розробка методик кількісного контролю концентрацій субстанцій у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств проводилась на основі даних сучасної нормативної бази, включаючи стандарти та настанови Eurachem i EUROLAB, а також ДСТУ EN 482:2016, ГОСТ 8.010-99 та ГОСТ 12.1.016-79 [60, 183, 184, 311-313]. При цьому було враховано вимоги до змісту аналітичних методик, їх метрологічних характеристик, обчислення валідаційних даних за результатами вимірювань.

Використовували конкретні значення фізико-хімічних показників сполук, розробляли аналітичний метод визначення та процедуру виконання методики, які забезпечували придатність нормативу допустимого вмісту речовини у повітрі: робочий діапазон методики, межі кількісного визначення (LOQ), сумарну стандартну невизначеність виміру, відтворюваності, лінійність та показник стабільності градуювальної залежності.

Т.С. Зазуляк показала бездоганне володіння і спроможність адекватно використовувати великий (необхідний і цілком достатній) обсяг нормативно-методичної документації (в роботі цитується більше 20 законодавчих та нормативно-методичних актів). Моніторинг за вмістом субстанцій у повітрі робочої зони в рамках апробації методик проводили у виробничих цехах фармацевтичного підприємства АТ "ГАЛИЧФАРМ" та ПАТ "ФАРМАК".

Таким чином, поставлені мета і завдання даного дослідження в повній мірі обґрунтовані результатами проведеного автором патентного пошуку та аргументовані аналітичним оглядом сучасної світової і вітчизняної наукової літератури, законодавчої та нормативної бази в галузі хімічної безпеки.

Репрезентативність отриманих результатів дослідження базується на чіткому плануванні експериментальних досліджень із використанні сучасних методів, достатній кількості та тривалості спостережень, адекватній статистичній обробці отриманих результатів, що і дозволило обґрунтовано викласти основні теоретичні положення та висновки даної дисертаційної роботи.

### **Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.**

Дисертаційна робота Тетяни Степанівни Зазуляк відкриває новий етап у теорії та практиці вдосконалення і гармонізації з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони, насамперед для фармацевтичного виробництва. В науковому плані важливість одержаних результатів можна конкретизувати у наступних головних положеннях: удосконалено методологію розробки методик вимірювань активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони та санітарно-хімічних досліджень у фармацевтичному виробництві як першого етапу їх гігієнічної регламентації; проведено порівняльну аналітичну оцінку змісту та методології розробки гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств України та Європейського Союзу; закладено наукову основу і створено нормативно-методичну базу для обґрунтування, планування і формування комплексу заходів щодо збереження здоров'я працівників фармацевтичного сектору промисловості України.

Важливість практичного значення одержаних результатів полягає у розроблені та затверджені в законодавчому порядку 16 гігієнічних регламентів активних фармацевтичних інгредієнтів та 19 методик їх вимірювання для контролю рівнів шкідливого впливу хімічних факторів виробництва; підготовці до затвердження в МОЗ України переліку пріоритетних шкідливих хімічних факторів фармацевтичного виробництва; розробці комплексу заходів для профілактики професійних інтоксикацій антигістамінними препаратами у хіміко-фармацевтичному виробництві (Інформаційне повідомлення

Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, Львівського обласного центру здоров'я, 2016 р.); впровадженні результатів дослідження у навчальний процес на профільних кафедрах Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та у авторефераті**

Співставлення кількісних та якісних характеристик 59 наукових праць, з яких 20 статей у наукових фахових виданнях, що входять до переліку МОН України (з них 5 - одноосібних), 1 монографії (у співавторстві), 14 статей в інших виданнях, 23 тез доповідей та 1 інформаційного повідомлення з текстом дисертації підтверджує їх ідентичність. Опубліковані праці та автореферат повністю відображають наукові положення, що викладені в дисертації.

### **Оцінка змісту, наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації, н завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату і основних положень дисертації.**

Робота виконана за традиційною класичною схемою і складається із вступу, розділу з оглядом літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, практичних рекомендацій, висновків, списку використаних джерел та 21 додатка. Дисертація викладена на 358 сторінках тексту комп'ютерного набору. Основний текст роботи складає 223 сторінки і містить 34 таблиці та 27 рисунків, і 21 додатка. Літературні посилання включають 417 джерел (259 - надано кирилицею і 158 - латиницею) і охоплюють усі розглянуті питання та цитуються у відповідних структурних підрозділах дисертації. Текст дисертації викладено чітко і логічно, на високому науковому і методичному рівні, використана наукова термінологія відповідає сучасним вимогам до робіт, які подаються на здобуття наукових ступенів.

**Анотація** подана українською та англійською мовами згідно з встановленою формою для дисертаційних робіт. Містить основну інформацію про результати проведених аналітичних та експериментальних досліджень,

обґрунтування гігієнічних нормативів та розробку відповідних методів вимірювання хімічних речовин в повітрі робочої зони, результати моніторингових досліджень, а також розроблений перелік пріоритетних шкідливих хімічних факторів фармацевтичного виробництва, та список публікацій здобувача із зазначенням особистого внеску.

Вступ відповідає вимогам діючої форми і надає інформацію про загальний стан та актуальність проблеми щодо необхідності удосконалення національної системи гігієнічної регламентації небезпечних хімічних факторів на прикладі фармацевтичного виробництва та приведення їх у відповідність з нормами ЄС. Містить також зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, формулює мету та завдання, характеризує об'єкт, предмет і методи дослідження; розкриває наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, зазначає особистий внесок дисертанта у проведених дослідженнях, широко висвітлює рівень апробації результатів досліджень на наукових форумах та публікацій у наукових фахових виданнях.

**У першому розділі «Сучасний стан охорони праці робітників підприємств фармацевтичного виробництва від впливу шкідливих хімічних факторів (огляд літератури)»** проведено аналіз літератури та показано, що фармацевтичне виробництво має певну специфіку функціонування, пов'язану з використанням АФІ, які присутні у повітрі робочої зони, і з урахуванням їх високої біологічної активності, можуть призводити до професійних захворювань хімічної етіології. Аналіз європейських та вітчизняних законодавчих актів у сфері регламентації шкідливого впливу хімічних речовин на виробництві виявив ряд розбіжностей як у величині та змісті нормативів, так і в методології їх розробки, що вказує на необхідність удосконалення та пошуку ефективних шляхів гармонізації з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації хімічних речовин у повітрі робочої зони, насамперед у фармацевтичній галузі виробництва.

**У другому розділі «Матеріали та методи дослідження»** чітко та послідовно представлено дані стосовно обсягу та методів досліджень, а також інформація про методичне та інструментальне забезпечення роботи.

Досягнення визначеної у роботі мети та вирішення поставлених задач здійснювалось поетапно із застосуванням відповідних методів дослідження та складалося з: проведення порівняльного аналізу вітчизняних та європейських законодавчих аспектів хімічної безпеки на виробництві у світлі сучасних євроінтеграційних процесів; встановлення базових параметрів токсичності та механізмів дії активних фармацевтичних інгредієнтів при гострому, підгострому та хронічному впливові із урахуванням різних шляхів надходження досліджених речовин в організм; оцінки токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів лікарських засобів різних фармакологічних класів на альтернативних тест-об'єктах; обґрунтування гігієнічних регламентів (ГДК, ОБРВ) в повітрі робочої зони; порівняльного аналізу національних та європейських методичних аспектів регламентації допустимого вмісту хімічних речовин (в тому числі лікарських засобів) у виробничих умовах; розробки селективних методик кількісного контролю шкідливих хімічних факторів у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств з врахуванням сучасних вимог і технологічних особливостей виробничих процесів; моніторингу повітря робочої зони за вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів. Робота виконувалась з використанням сучасних експериментальних та теоретичних методів досліджень: токсикологічних (встановлення характеру та параметрів токсичності сполук), біохімічних, імунологічних, морфологічних, фізико-хімічних (колориметричних, потенціометричних, полярографічних, спектрофотометричних, газохроматографічних); для обробки отриманих результатів використовувалися методи математичного та статистичного аналізу.

При виконанні роботи проведено експериментальне визначення 17 токсикологічних показників, 13 біохімічних показників, 15 імунологічних показників, 8 морфологічних показників, 23 фізико-хімічних показників (всього 10490 вимірюваних та спостережень). Дослідження виконано на 5299 лабораторних тваринах 4 видів (нелінійні білі щурі, білі миші, мурчики, кролі) при пероральному, інtranазальному та перкутанному надходженні речовини в організм. Тварини утримувалися в умовах віварію Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького на стандартному харчовому раціоні з дотриманням вимог "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментів або в інших наукових цілях" та Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Використані матеріали та методи досліджень дозволили у повному обсязі дослідити зазначену у дисертаційній роботі проблему.

Результати власних досліджень представлені в розділах 3-7 дисертаційної роботи.

У третьому розділі «*Порівняльний аналіз вітчизняних та європейських законодавчих аспектів хімічної безпеки на виробництві у світлі сучасних євроінтеграційних процесів*» досить доказово показано, що стратегія Європейського Союзу та України в області охорони здоров'я робітників від впливу шкідливих хімічних факторів за основними принципами не відрізняється від європейської і базується на регламентації вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони. Порівняльний аналіз змісту основних регуляторних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони, які діють в Україні та ЄЄ, показує, що в першому наближенні визначення терміну ГДК є тотожним ОЕЛ, ГДКр.з.м.р. - близький до STEL; ГДКр.з.с.з. - до TWA, при цьому аналог нормативу STEL-C в Україні відсутній. Більшість європейських регламентів розраховані як середньозважені за 8-годинну робочу зміну величини. Співставними за змістом з вітчизняними є лише 27 % регламентів, близькими за змістом та величиною - біля 6 %. В рамках імплементації нормативів у нашій країні автором наголошується на необхідність вирішення наступних ключових питань: розробку стандартизованих методик перерахунку регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони з максимально разових величин на середньо змінні; актуалізація існуючої науково-методичної бази, яка стосується гігієнічної регламентації шкідливих хімічних чинників виробництва. Автором також запропоновано можливі напрямки імплементації граничних величин професійного впливу: визнання Україною

всіх європейських нормативів, які входять у відповідні списки, або визнання в першу чергу нормативів, які є зіставними за змістом та за величиною. Як виняток, частину вітчизняних нормативів, з метою збереження існуючих значень, перевести в ранг "галузевих", не претендуючи на статус "національний".

Результати досліджень, які наведені в розділі 3, достатньо інформативно висвітлені в 5 наукових публікаціях.

В четвертому розділі «*Встановлення параметрів токсичності та механізму дії активних фармацевтичних інгредієнтів при гострому, підгострому, хронічному впливові і різних шляхах надходження в організм та обґрунтування гігієнічних регламентів їх допустимого вмісту в повітрі робочої зони*» показано, що при виборі критеріїв токсичного впливу АФІ на організм лабораторних тварин необхідно враховувати напрямки біологічної дії цих речовин, а саме - фармакологічні ефекти, побічну дію та прояви при передозуванні. Проведені комплексні токсиколого-гігієнічні дослідження показали, що за параметрами гострої пероральної токсичності 7 речовин відносяться до класу малонебезпечних, 7 - помірно небезпечних; дифенгідрамін гідрохлорид та нафазолін нітрат належать до 2 класу небезпечності (високо небезпечні). За величиною середньо смертельної інгаляційної концентрації більшість речовин була віднесена до другого класу небезпечності - речовини високонебезпечні. Майже у половини досліджених субстанцій були виявлені кумулятивні ефекти. Автором експериментально доведено, що виявлений в токсикологічних експериментах характер біологічної дії окремих АФІ відрізняється від їх фармакологічної та побічної дії і представлений для вісмуту цитрату - впливом на ЦНС, для L-лізину есцинату - на сечно-видільну систему; антракаль впливає на систему згортання крові; ацикловір - на функцію печінки, нирок та нервову систему; дезлоратадин впливає на систему крові; нітроксолін призводить до дисбіотичних порушень; для нафазоліну нітрату - це порушення гомеостазу глюкози. Специфічна дія АФІ проявляється впливом на імунну і репродуктивну систему та на розвиток плоду, а саме: дифенгідрамін гідрохлорид і нафазолін

нітрат володіють ембріотоксичним ефектом; лоратадин, ацикловір, дезлоратадин та гідрокортизон ацетат спричиняють гонадотоксичну дію; вплив ацикловіру, гідрокортизону ацетату може призводити до імуносупресивного ефекту, вплив вісмуту цитрату - до сенсибілізації організму.

Для 16 АФІ розроблено гігієнічні регламенти, і в якості прикладу в тексті дисертації наведено процес розробки нормативу для нафазоліну нітрату.

Результати досліджень, які викладено в розділі 4, висвітлені в 30 публікаціях.

У п'ятому розділі «Оцінка токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів лікарських засобів різних фармакологічних класів на альтернативних тест-об'єктах» представлено експериментальні дані досліджень токсичного впливу АФІ на альтернативні тест-об'єкти - ракоподібних виду *Daphnia magna* та сперматозоїди бугайів. Встановлено, що використання ракоподібних *Daphnia magna* в якості альтернативних тест-об'єктів в експериментах, з метою встановлення ступеня токсичності сполук, потребує подальшого вивчення кореляційних зв'язків між отриманими даними таких досліджень та параметрами, що встановлені у дослідах на теплокровних тваринах. Водночас показано, що нафазолін нітрат може дозозалежно впливати на проходження окисно-відновних процесів у сперміях бугайів: при дії нафазоліну нітрату дозозалежно пригнічується дихальна активність та активність сукцинатдигідрогенази; високі дози нафазоліну нітрату (1/10 LD<sub>50</sub> і вище) чинять значний вплив на окисно-відновний потенціал статевих клітин, однак, без кореляційної залежності від дози. Отже, автором доведено перспективність використання сперміїв як альтернативні тест-об'єкти при вивченні шкідливого впливу хімічних речовин при застосуванні підпорогових доз та концентрацій.

Результати досліджень, які наведені в розділі 5, висвітлені в 4 публікаціях.

У шостому розділі «Порівняльний аналіз національних та європейських методичних аспектів регламентації допустимого вмісту хімічних речовин, в

*тому числі лікарських засобів, у повітрі робочої зони»* автор детально проаналізував та порівняв методичні аспекти розробки регуляторних регламентів допустимого вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони відповідно до вітчизняної методології та методології, прийнятої Європейським Союзом. Водночас показано, що в основі вітчизняних та європейських методичних аспектів регламентації впливу хімічних речовин на виробництві лежить емпірична модель "доза-відповідь", яка полягає у ідентифікації підпорогового рівня впливу хімічних факторів. Процес розробки регламентів, як в Україні так і в ЄС, складається з аналогічних етапів та подібних завдань, які при цьому виконуються за виключенням окремих моментів. Так, щодо підготовчого етапу, то в ЄС - це аналіз інформації про фізико-хімічні властивості; дані, отримані в експерименті на тваринах; дані щодо впливу на людей, аналіз існуючих регламентів, епідемічні дослідження, а також вибір напрямку досліджень, а саме - вибір регламенту, що буде розроблятись - IOELV, BOELV та ін. Саме останнє є притаманним лише для методології ЄС. Наступний етап - експериментальне вивчення ефектів впливу на тваринах. Для ЄС - це встановлення токсикокінетичних характеристик з оцінкою ефектів впливу в гострих, короткотривалих та хронічних експериментах; вибір лімітуючого показника та визначення NOAEL чи LOAEL (у випадку розробки IOELV), а також дослідження впливу на шкіру, очі, здатність до системних ефектів внаслідок проникнення через шкіру, до сенсибілізації, встановлення специфічних, в тому числі віддалених ефектів впливу. На цьому етапі в ЄС особлива увага приділяється визначенню порогу впливу, який встановлюється в хронічному експерименті тривалістю в середньому 3 місяці з 6 годинною щоденною експозицією. Відповідно до вітчизняної методології - щоденна експозиція триває 4 години. Етап досліджень "in-vitro" - це, в першу чергу, тести на мутагенність та генотоксичність, решта - як джерела додаткової інформації. Відповідно до вимог методології SCOEL, в ЄС цей етап є обов'язковим. Наступний етап - аналіз експериментальних даних: в ЄС - це встановлення TWA як базового регламенту та розгляд питання про

необхідність розрахунку STEL та BLV. Виключенням є регламент BOELV, який розробляють для мутагенів, канцерогенів та речовин, які здатні до сенсибілізації і визначення порогу впливу в цьому випадку не передбачено. Етап впровадження регламентів в ЄС відбувається шляхом аналізу соціальних, економічних та епідемічних ризиків (в першу чергу при впровадженні BOELV), тоді як в Україні економічні ризики поки що не беруться до уваги.

Керуючись принципом, задекларованим Директивними актами ЄС про відповідальність роботодавця за безпеку та захист здоров'я працівників, а також його обов'язок визначати та оцінювати ризики, обумовлені хімічними речовинами, в країнах ЄС фармацевтичні підприємства використовують галузеві (відомчі) регламенти, які не мають статусу регуляторних, і є альтернативою регуляторним стандартам за умови відсутності останніх.

Результати досліджень, які наведені в розділі 6, висвітлені у 2 публікаціях.

**У сьомому розділі «Розробка методик кількісного контролю шкідливих хімічних факторів у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств з врахуванням сучасних вимог і технологічних особливостей виробничих процесів та здійснення моніторингу повітря робочої зони за вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів»** автор визначає критерії, яким повинні відповідати сучасні методики вимірювання концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони фармпідприємств, що базуються на вимогах стандартів, а саме: ДСТУ ISO 8466-1-2001, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-1:2005, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-2:2005, ДСТУ ГОСТ ИСО 5725-4:2005, ДСТУ-Н РМГ 61:2006, ДСТУ-Н 7531:2014, ДСТУ ISO/IEC Guide 98-3:2018, ДСТУ ISO 13528:2016, ДСТУ EN ISOAEC 17043:2017 та інші, та враховувати особливості технологічних процесів виготовлення лікарських засобів.

З врахуванням встановлених критеріїв розроблено селективні методики вимірювання у повітрі робочої зони концентрацій 19 АФІ, з них 7 - фотометричних, 11 - спектрофотометричних, та 1 - виконується методом газової хроматографії. Розроблені методики затверджено на відповідному

законодавчому рівні та впроваджено в систему управління безпекою та гігієною праці (ДСТУ OHSAS 18001:2010) на фармацевтичних підприємствах - АТ "Галичфарм" і ПАТ "Фармак" як інструмент лабораторного контролю рівнів забруднення повітря хімічними речовинами, що підтверджується актами впровадження.

Як показали результати санітарно-хімічних досліджень із застосуванням розроблених дисертантом методик вимірювання, АФІ в тій чи іншій мірі присутні на різних виробничих етапах виготовлення ЛЗ. Водночас, найбільший ризик негативного впливу шкідливих хімічних факторів існує на етапі гранулювання та зважування сировини - вміст вісмуту цитрату у повітрі перевищував гігієнічний регламент в 1,59 рази при ГДК 1,0 мг/м<sup>3</sup>, вміст мебгідроліну - у 1,2 рази при ОБРВ 1,0 мг/м , концентрації в повітрі нафазоліну нітрату, L-лізину есцинату та антраку близькі до встановлених допустимих меж.

В останньому розділі дисертаційної роботи автор досить інформативно узагальнює отримані результати досліджень, пропонує концептуальні підходи та шляхи удосконалення системи гігієнічної регламентації, що включають також заходи запобігання та контролю рівнів впливу шкідливих хімічних факторів у виробничому середовищі фармацевтичних підприємств в рамках проведення євроінтеграційних процесів.

**Висновки і практичні рекомендації** цілком і повністю витікають і кореспонduються з метою та завданнями дослідження, обґрунтовані, чітко сформульовані, містять нові, важливі в теоретичному і практичному плані положення, які сприяють подальшому розвитку системи гігієнічного регламентування хімічних факторів у фармакологічній промисловості.

### **Недоліки дисертації та автoreферату щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи та автoreферату немає, що дозволяє дати їм позитивну оцінку. Враховуючи ємкий матеріал дисертаційної роботи, що присвячена вирішенню важливої проблеми гігієни та профілактичної медицини - удосконаленню та гармонізації з вимогами Європейського Союзу методичних аспектів

регламентації шкідливого впливу хімічних речовин у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств, представляє суттєвий науковий інтерес ряд дискусійних запитань, відповіді на які бажано надати в ході офіційного захисту.

1. Чи є обов'язковою вимога щодо наявності або розробки методу визначення хімічних компонентів лікарських засобів у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств у директивних документах ЄС?
2. Чи мали місце професійні, професійно зумовлені захворювання хімічної етіології серед вітчизняних або зарубіжних виробників фармацевтичної продукції? Якщо так, то які види переважали, гострі, хронічні, або зростала кількість віддалених уражень?
3. Вами розроблено і впроваджено велику кількість гігієнічних нормативів, методів дослідження, нормативно-методичної документації. Чи вважаєте Ви процес і процедури прийняття і впровадження таких нововведень такими, що відповідають задачі реформування галузі, або вони потребують вдосконалення і змін з позицій сучасних тенденцій розвитку гігієнічної регламентації та європейської направленості?

Слід наголосити, що питання поставлені виключно в плані наукової дискусії, з урахуванням виконаної авторкою власноруч на високому науково-методичному рівні дисертаційної роботи.

**Рекомендації** щодо використання одержаних в дисертації результатів в подальшій практиці стосуються, насамперед, розроблених особисто авторкою методичної бази, удосконаленої схеми гігієнічного нормування, а також нових підходів до оцінки хімічного впливу та ознак професійних захворювань у працівників фармацевтичного сектору промисловості.

## **ВИСНОВОК**

Дисертація Зазуляк Тетяни Степанівни на тему «Вдосконалення і гармонізація з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони на прикладі фармацевтичного

виробництва» є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, яка містить нові підходи до вирішення актуальної проблеми гігієни і профілактичної медицини в цілому - підвищення рівню хімічної безпеки у фармацевтичному виробництві шляхом удосконалення системи гігієнічної регламентації та її гармонізації з законодавством ЄС.

За актуальністю, рівнем наукової новизни та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Зазуляк Тетяни Степанівни відповідає пп. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 зі змінами та доповненнями, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія.

Офіційний опонент  
завідувачка відділом гігієни і токсикології  
ДП «Український НДІ  
медицини транспорту» МОЗ України, д.б.н., с.н.с.

О. В. Третьякова

Підпис доктора біологічних наук, старшого наукового співробітника Третьякової Олени Володимирівни засвідчує:

Вчений секретар ДП Український НДІ  
медицини транспорту МОЗ України,  
кандидат медичних наук



Н. С. Бадюк

Відмінно  
06.09.21