

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента на дисертаційну роботу**

Зазуляк Тетяни Степанівни : «Вдосконалення і гармонізація з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони на прикладі фармацевтичного виробництва», яка представлена у спеціалізовану вчену раду Д 26.554.01 Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної Академії медичних наук України» на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія, 22 – охорона здоров'я

**Актуальність теми.** Угода про асоціацію між Україною та Європейським Союзом, передбачає поглиблення співпраці та здійснення інтеграційних процесів між нашою країною і країнами ЄС, зокрема вдосконалення вітчизняної системи гігієнічної регламентації вмісту шкідливих хімічних речовин у повітрі робочої зони та методології забезпечення аналітичного контролю їх концентрацій, гармонізацію законодавчих актів України, в тому числі окремих регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони, з європейськими нормами.

З огляду на стрімкі темпи розвитку та значну зайнятість населення, особливої уваги гігієністів заслуговує фармацевтичний сектор промисловості, який характеризується високим ступенем технологічності, швидким оновленням номенклатури продукції, великими витратами сировини і матеріалів, періодичністю та епізодичністю синтезу, що зумовлює певні особливості в оцінювання виробничих ризиків для працівників.

Саме вирішенню цієї актуальної проблеми і присвячене дисертаційне дослідження Зазуляк Т.С., за мету якого автор обрала наукове обґрунтування концептуальних шляхів вдосконалення та гармонізації з європейським законодавством системи обмеження впливу та аналітичного контролю шкідливих хімічних факторів на здоров'я робітників підприємств фармацевтичного виробництва.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт, які виконувались в Центральній науково-дослідній лабораторії та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького в рамках виконання науково-дослідних тематик: “Наукове обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту лікарських препаратів в об’єктах довкілля та розробка кількісних методів їх визначення у повітрі” (термін виконання 2009 р., реєстраційний номер 0109U000023); “Гармонізація з європейською нормативною базою вітчизняних гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони” (термін виконання 2021 р., реєстраційний номер 0120U105464); “Дослідження розповсюдженості та закономірностей виникнення парадоксальних ефектів та гормезису під впливом ксенобіотиків” (термін виконання 2023 р., реєстраційний номер 0119U100173 ); “Впровадження альтернативних методів дослідження токсичності хімічних чинників при розробці гігієнічних регламентів та запобіжних заходів” (термін виконання 2023 р., реєстраційний номер 0120U002145).

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і були обговорені на 8 міжнародних і 13 національних наукових форумах та конференціях.

**Новизна основних положень та висновків дисертації, її наукове та практичне значення.** Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше в Україні: розроблено теоретичну базу комплексної оцінки рівня хімічної безпеки на сучасних фармацевтичних підприємствах з урахуванням специфіки галузі, асортименту і обсягів виробництва, умов праці та трудового процесу. Визначено параметри токсикометрії шістнадцяти активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з урахуванням їх потенційної небезпеки, видів та механізмів токсичної дії на організм працюючих. Вперше показано, що специфічні та віддалені наслідки дії АФІ в умовах виробництва ліків відрізняються від характеру їх фармакологічної та побічної дії.

Удосконалено методологію санітарно-хімічних досліджень у фармацевтичному виробництві як первого етапу гігієнічної регламентації, а також розроблено ряд методів аналітичного контролю вмісту АФІ у повітрі робочої зони.

За результатами дисертаційного дослідження науково обґрунтовані та затверджені на законодавчому рівні 16 гігієнічних регламентів АФІ у повітрі робочої зони фармацевтичного виробництва. Розроблено та впроваджено у систему управління гігієною та безпекою праці методики вимірювання концентрацій 19 АФІ, які відповідають європейським вимогам Eurachem та EUROLAB. Розроблено та запропоновано для затвердження МОЗ України перелік пріоритетних шкідливих хімічних факторів фармацевтичного виробництва.

Результати роботи впроваджено у діяльність санітарно-промислової роботи АТ «Фармак» (м. Київ), АТ «Таличфарм» (м. Львів), навчальний процес на кафедрах фармакології, гігієни та профілактичної токсикології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Основні положення дисертаційної роботи Зазуляк Т.С. у повній мірі відображені у 59 наукових роботах, з них 20 статей у наукових фахових виданнях, які входять до переліку МОН України (з яких 5 одноосібних), 1 монографія, 14 статей в інших виданнях, 23 тези доповідей, 1 інформаційне повідомлення.

**Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення.** Дисертаційна робота Зазуляк Т.С «Вдосконалення і гармонізація з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони на прикладі фармацевтичного виробництва» побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, щодо програми, матеріалів та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, результатів та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 414 посилань, з них 127 – іноземних) і чотирнадцять додатків. Обсяг роботи становить 358 сторінок тексту комп'ютерного набору (основний текст – 223 сторінки). Ілюстрації представлені 27 рисунками, 34 таблицями.

**У вступі** автор наводить наукове обґрунтування актуальності дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначає його мету та завдання, дає характеристику об'єкту, предмету дослідження, методів досліджень; наводить узагальнену інформацію щодо наукової новизни, практичного значення отриманих результатів, впровадження результатів наукових досліджень, дає оцінку особистому внеску здобувача, висвітлює результати апробації та оприлюднення результатів у наукових фахових виданнях.

**У першому розділі** «Сучасний стан охорони праці робітників підприємств фармацевтичного виробництва від впливу шкідливих хімічних факторів (аналітичний огляд літератури)» проведено аналіз літератури та електронних інформаційних баз з проблеми вдосконалення і гармонізації з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації хімічних речовин у повітрі робочої зони на прикладі фармацевтичного виробництва.

Автор звертає увагу на то, що фармацевтичне виробництво, як у світі так і в Україні, є лідером серед інших високотехнологічних галузей промисловості, характеризується високим обсягом виробництва, ступенем зайнятості населення та має певну специфіку функціонування.

АФІ, які присутні у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств, з огляду на свою високу біологічну активність, можуть призводити до професійних захворювань хімічної етіології.

Аналіз європейських та вітчизняних законодавчих актів у сфері регламентації шкідливого впливу хімічних речовин на роботі, проведений Т.С. Зазуляк з огляду на вимоги інтеграційних процесів в рамках реалізації Угоди про асоціацію між Україною та Співтовариством, виявив ряд розбіжностей у змісті нормативів та в методології їх розробки, що вказує на необхідність вдосконалення та пошуку ефективних шляхів гармонізації з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації хімічних речовин у повітрі робочої зони саме фармацевтичного виробництва.

**У другому розділі «Програма, матеріали та методи дослідження»** представлено дані стосовно програми, обсягу та методів досліджень.

Для вирішення завдань автором було розроблено програму досліджень, якою передбачалося: провести порівняльний аналіз вітчизняних та європейських законодавчих аспектів хімічної безпеки на виробництві у світлі сучасних євроінтеграційних процесів; встановити параметри токсичності та механізм дії активних фармацевтичних інгредієнтів при гострому, підгострому, хронічному впливові і різних шляхах надходження в організм та обґрунтувати гігієнічні регламенти їх допустимого вмісту в повітрі робочої зони; здійснити оцінку токсичності АФІ лікарських засобів різних фармакологічних класів на альтернативних тест-об'єктах; провести порівняльний аналіз національних та європейських методологічних та методичних аспектів регламентації допустимого вмісту хімічних речовин, в тому числі лікарських засобів, у повітрі робочої зони; розробити методики кількісного контролю шкідливих хімічних факторів у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств з врахуванням сучасних вимог і технологічних особливостей виробничих процесів та здійснити моніторинг повітря робочої зони за вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів; науково обґрунтувати концептуальні підходи та шляхи вдосконалення системи запобігання і контролю рівнів впливу шкідливих хімічних факторів виробничого середовища фармацевтичних підприємств.

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

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» автор доводить, що як європейське законодавство, так і законодавство України у сфері охорони праці не відрізняються між собою за основоположними принципами і зобов'язують роботодавця оцінювати ризики, що можуть бути спричинені шкідливим впливом хімічних речовин, встановлювати ліміти впливу та запроваджувати на виробництві контроль за їх дотриманням.

Законодавчо закріпленими у Спітоваристві регламентами допустимого впливу хімічних речовин на виробництві є Границі величини професійного впливу (OELVs) – усереднені концентрації хімічних речовин у повітрі зони дихання працівника, віднесені до певного відлікового відрізка часу, а також Границі біологічні значення (BLVs) – допустимі концентрації хімічного агента чи його метаболіта у відповідному біологічному середовищі людини або показники ефекту.

OELVs включають два основні види регламентів: “індикативні” (IOELV) та “обмежувальні”(BOELV).

Для деяких речовин, які подразнюють шкіру, впливають на центральну нервову систему, роботу серця, встановлюються ліміти при короткотривалій дії – STEL і STEL-C.

Порівняльний аналіз змісту основних регуляторних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони, які діють в Україні та ЄС, показує, що в першому наближенні визначення терміну ГДК є тотожним OEL, ГДКр.з.м.р. близький до STEL; ГДКр.з.с.з. – до TWA, аналог нормативу STEL-C в Україні відсутній.

Т.С. Зозуляк акцентує увагу на тому, що згідно з Угодою Україна-ЄС у вітчизняну законодавчу базу необхідно імплементувати 187 європейських регламентів граничних величини професійного впливу до 134 речовин чи композицій. Більшість європейських регламентів розраховані як середньозважені за 8-годинну робочу зміну величини. Зіставними за змістом з вітчизняними є лише 27 % регламентів, близькими за змістом та величиною – біля 6 %.

Т.С. Зазуляк доводить, що основними шляхами імплементації граничних величин професійного впливу є 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, частині вітчизняних нормативів з метою збереження існуючих значень автор пропонує надати статус “галузевих”, не претендуючи на статус “національний”.

Таким чином, в рамках імплементації нормативів дисертант пропонує вирішити наступні питання: розробити стандартизовану методику перерахунку регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони з максимально разових величин на середньозмінні, адаптувати вітчизняну систему впровадження превентивних заходів, виходячи з особливостей впливу речовин на організм, а також актуалізувати існуючу науково-методичну базу, яка стосується гігієнічної регламентації шкідливих хімічних чинників виробництва.

**Четвертий розділ «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»** місятить дані, які дозволяють віднести досліджувані речовини за величинами середньосмертельних доз і концентрацій до відповідних класів небезпеки. Визначено можливість накопичення їх в організмі та розраховано коефіцієнти кумуляції

При проведенні відповідних досліджень автор переконливо довів, що характер біологічної дії окремих АФІ відрізняється від їх фармакологічної та побічної дії. Так, за даними дисертанта для вісмуту цитрату – він представлений впливом на ЦНС; для L-лізину есцинату – на сечно-видільну систему. Антраль, за даними Т.С. Зазуляк, 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. Т.С. Зазуляк показано, що специфічна дія АФІ проявляється впливом на імунну, репродуктивну систему та на розвиток плоду, а саме: дифенгідраміну гідрохлориду і нафазоліну нітрату властивий ембріотоксичний ефект; лоратадин, ацикловір, дезлоратадин та гідрокортизон ацетат спричиняють гонадотоксичну дію. Вплив ацикловіру, гідрокортизону ацетату може призводити до імуносупресивного ефекту, а дія вісмуту цитрату – до сенсибілізації організму.

На основі експериментально встановлених параметрів токсичності дисертантом науково обґрунтовано та затверджено на законодавчому рівні гігієнічні регламенти допустимого вмісту 16 АФІ у повітрі робочої зони.

У п'ятому розділі «Оцінка токсичності активних фармацевтичних інгредієнтів лікарських засобів різних фармакологічних класів на альтернативних тест-об'єктах» наведені результати досліджень з використанням ракоподібних виду *Daphnia magna* та сперматозоїдів бугаїв.

Автором встановлено, що гідрокортизон ацетат та L-лізин есцинат проявляють помірно токсичну дію на *Daphnia magna*, дезлоратадин, ацикловір та дифенгідрамін гідрохлорид, відносяться до слаботоксичних речовин.

При досліженні впливу антраклу на ракоподібних спостерігалась достатньо висока кореляція між концентрацією сполуки та ступенем загибелі організмів. Коефіцієнт кореляції між цими показниками для 24 год. становив 0,88; 48 год. – 0,98; 72 год. – 0,91; 96 год. – 0,90. За смертністю 50 % тест-об'єктів відповідно до тривалості біотестування встановлено, що антракль впливає на тест-об'єкти в концентрації від 2,00 мг/л і вище, проявляючи слаботоксичну дію (2 клас токсичності). Останнє корелює з показником гострої пероральної токсичності в експерименті на теплокровних тваринах – білих шурах. Антракль Т.С. Зазуляк відносить до речовин 3 класу небезпеки – речовини помірно небезпечні.

Зміни окисно-відновних процесів у клітинах тест-об'єктів – сперматозоїдах бугаїв досліджувались під впливом нафазоліну нітрату.

Дисертантом встановлено, що нафазолін нітрат у всіх досліджених дозах викликає достовірні зміни дихальної активності сперматозоїдів. Зміни мали виражений дозозалежний характер. Найінтенсивніший вплив спостерігався саме за максимальної дози субстанції – LD<sub>50</sub> (1,0 мг/мл). У високих дозах (1/10 LD<sub>50</sub> і вище) нафазолін нітрат чинив значний вплив на окисно-відновний потенціал статевих клітин, а саме – відбувалось пониження активності транспорту електронів аж до зміни значення заряду середовища з негативного на позитивне.

Активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), за даними Т.С. Зазуляк, помірно корелювала зі зміною концентрації нафазоліну нітрату (кореляційне співвідношення на рівні 0,6) і за впливу речовини в дозах від 1/200 LD<sub>50</sub> до 1/20 LD<sub>50</sub> значення СДГ достовірно не змінювалося, а за 1/10 LD<sub>50</sub> і вище – достовірно знижувалось.

При дослідженні впливу нафазоліну нітрату на виживання сперматозоїдів спостерігалась помірна кореляція ( $\eta$  на рівні 0,43 та 0,47 у двох серіях дослідів відповідно) між кількістю внесеної речовини та отриманими значеннями показників, проте достовірні зміни між показниками контрольної та дослідних груп виявлено дисертантом лише в одному випадку – за впливу на рівні LD<sub>50</sub>.

Таким чином, Т.С. Зазуляк вперше встановлено, що нафазолін нітрат має здатність до пригнічення дихальної активності та відновної здатності статевих клітин; впливає на їх виживання та на активність СДГ. Автор підкреслює, що отримані дані однозначно не доводять здатність нафазолін нітрату спричиняти цитотоксичний ефект, проте, не можна виключати появи патологічних змін у клітинах при довготривалому впливові речовини.

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 доводить, що в основі вітчизняних та європейських методичних аспектів регламентації впливу хімічних речовин на виробництві лежить принцип пороговості впливу, а основні етапи розробки регламентів є аналогічними.

Різниця вітчизняної та європейської схеми розробки регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони стосується методів визначення порогового рівня впливу речовин; тривалості хронічного токсикологічного експерименту та щоденної експозиції; способів запровадження окремих нормативів; використання даних доклінічних досліджень для розрахунку нормативів; статусу та фізичного змісту регламентів.

Важливим, на думку дисертанта, є те, що в Україні відсутня практика розробки галузевих регламентів, які можуть бути ефективною альтернативою регуляторним нормативам за умови відсутності останніх, що особливо актуально для таких стратегічно важливих виробництв, як фармацевтичне.

**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» Т.С. Зазуляк пропонує схему розробки методик вимірювання концентрацій хімічних речовин у повітрі робочої зони фармпідприємств, впровадження якої у практику дозволяє оптимізувати роботи з проведення гігієнічної регламентації та контролю рівнів впливу хімічних чинників в умовах виробництва лікарських засобів.**

Відповідно до вищепереліченого критеріїв автором розроблено методики вимірювання у повітрі робочої зони концентрацій 19 АФІ, з них 7 – виконуються фотометричним методом, 11 – спектрофотометричним методом, 1 – методом газової хроматографії.

Як позитивний слід відзначити той факт, що розроблені Т.С. Зазуляк методики затверджено на 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.

Оцінка дисертантом потенційної небезпеки хімічного забруднення окремих виробничих ділянок фармацевтичних підприємств показала, що в процесі синтезу АФІ працівники контактиують з шкідливими речовинами і зазнають найбільше ризиків небезпечної впливу під час обслуговування наступного обладнання: реактори, роторні вакуум-випарники, інжектори, ректифікаційні установки, перколятори. При цьому джерелами виділення хімічних речовин на заключному етапі виготовлення ЛЗ (обробка АФІ) є сушарки, механічні сита відкритого типу, сита з протиранням речовин ручним способом, повітряні сепаратори, екструдери, перфоратори, дражирувальні котли, дозатори рідини, ваги. Значна небезпека виділення речовин, як показала Т.С. Зазуляк, існує при ручному чи напівавтоматичному зважуванні АФІ, в місцях подачі в дробарки і на млині, та в місцях виходу подрібнених речовин. Аналіз комплексу хімічних факторів фармацевтичного виробництва показав, що потенційна небезпека забруднення виробничого середовища АФІ існує на всіх етапах виготовлення ЛЗ

Наприкінці дисертаційної роботи автор узагальнює результати роботи та проводить їх наукове обговорення. Робота завершується висновками, які повністю відповідають результатам проведених досліджень.

### **Зауваження та запитання щодо дисертації.**

Зауваження:

1. У тексті дисертації, на нашу думку, доцільно використовувати єдину термінологію - активні фармацевтичні інгредієнти або лікарські субстанції, чи фармацевтичні препарати або лікарські засоби.

2. Для зручності ознайомлення зі змістом дисертації висновки розділу 5 логічно було б надавати у відповідності до отриманих результатів наведених у розділі.

**Запитання:**

1. Чим був обумовлений перелік активних фармацевтичних інгредієнтів, для яких проводилось обґрутування гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони та розробка методик кількісного визначення?

2. Яким чином буде розраховуватися максимально разова гранична допустима концентрація при встановленні середньозмінної гранично допустимої концентрації експериментальним шляхом?

3. Чим обумовлені запропоновані у схемі розробки гранично допустимої концентрації тривалість щоденної експозиції – 6 годин, тривалість хронічного експерименту – не менше 90 діб.

**Висновок**

Дисертаційна робота Зазуляк Т.С. «Вдосконалення і гармонізація з європейським законодавством системи гігієнічної регламентації вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони на прикладі фармацевтичного виробництва», представлена на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, у якій на основі проведених комплексних теоретичних та експериментальних досліджень удосконалено та гармонізовано з вимогами Європейського Союзу методичні аспекти регламентації шкідливого впливу хімічних речовин у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств, процедуру розробки та використання аналітичних методик контролю рівнів забруднення повітря активними фармацевтичними інгредієнтами, а також визначено шляхи реалізації договірних зобов'язань та практичного впровадження європейського досвіду в області захисту здоров'я робітників.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Зазуляк Т. С. відповідає вимогам МОН України до докторських дисертацій, у відповідності до Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (із змінами) «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (п. 10), а її автор – Зазуляк Тетяна Степанівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

Завідувач кафедри гігієни та екології № 2  
Національного медичного університету  
ім. О. О. Богомольця МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор,  
академік НАМН України,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
лауреат Державної премії України

Яворовський О.П.



Відмінно  
06.09.21