

## ВІДГУК

### офіційного опонента 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», яка представлена до спеціалізованої вченої ради**

**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.** Європейський вектор розвитку вітчизняної гігієнічної науки як показник реалізації угоди про асоціацію між Україною та Європейським союзом передбачає необхідність гармонізації вітчизняних законодавчих актів з європейським законодавством. Важливим з позиції профілактичної медицини є вдосконалення й оптимізація окремих вітчизняних директивних документів гігієнічного спрямування та регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони з тими, які використовуються в країнах Європейського союзу. Крім того, потребує універсалізації методологія з розробки заходів профілактики, у тому числі, обґрунтування регламентів вмісту лікарських засобів у повітрі робочої зони, методів їх кількісного та якісного визначення.

Виходячи з цього, актуальність дисертаційної роботи Зазуляк Т.С., яка саме й присвячена науковому обґрунтуванню шляхів адаптації до європейського законодавства системи попередження впливу та моніторингу дії шкідливих хімічних чинників на здоров’я робітників підприємств фармакологічного виробництва, є великою актуальністю для продовження європейського вектору розвитку вітчизняної науки.

Дисертаційна робота є фрагментом наукових досліджень, які проводились на базі ЦНДЛ та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в рамках виконання науково-дослідних тем: «Наукове обґрунтування гігієнічних регламентів допустимого вмісту лікарських препаратів в об’єктах

довкілля та розробка кількісних методів їх визначення у повітрі» (№ ДР 0109U000023); «Гармонізація з європейською нормативною базою вітчизняних гігієнічних регламентів допустимого змісту хімічних речовин у повітрі робочої зони» (№ ДР 0120U105464); «Дослідження розповсюдженості та закономірностей виникнення парадоксальних ефектів та гормезису під впливом ксенобіотиків» (№ ДР 0119U100173); «Впровадження альтернативних методів дослідження токсичності хімічних чинників при розробці гігієнічних регламентів та запобіжних заходів» (№ ДР 0120U002145).

**Новизна основних положень та висновків дисертації, її наукове та практичне значення.** Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше у токсикологічних експериментах визначено параметри токсичності шістнадцяти активних фармацевтичних інгредієнтів з урахуванням їх потенційної небезпеки, видів та механізмів токсичної дії на організм робітників; вперше доведено, що специфічні та віддалені наслідки дії активних фармацевтичних інгредієнтів в умовах виробництва ліків відрізняються від характеру їх фармакологічної та побічної дії; 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; уперше проведено порівняльне оцінювання змісту та методології розробки гігієнічних регламентів допустимого змісту хімічних речовин у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств України та Європейського Союзу, імплементовано у вітчизняну регуляторну базу європейські регламенти п'яти активних фармацевтичних інгредієнтів; розроблено теоретичну базу комплексної оцінки рівня хімічної безпеки на сучасних фармацевтичних підприємствах з урахуванням специфіки галузі, асортименту й обсягів виробництва, умов праці та трудового процесу; започатковано формування наукової основи та нормативно-методичної бази для обґрунтування, планування та формування комплексу заходів щодо збереження здоров'я

працівників фармацевтичного сектору промисловості України в умовах домінуючого вектору європейської інтеграції.

За результатами дисертаційного дослідження науково обґрунтовано та затверджено на законодавчому рівні 16 гігієнічних регламентів допустимого вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони. Розроблено та впроваджено у систему управління гігієною та безпекою праці методики вимірювання концентрацій 19 активних фармацевтичних інгредієнтів. Запропоновано для затвердження Міністерством охорони здоров'я України перелік першочергових шкідливих хімічних факторів фармацевтичного виробництва.

Результати роботи впроваджено у діяльність санітарно-промислової роботи ПАТ «Фармак» (м. Київ), АТ «Галичфарм» (м. Львів), а також навчальний процес кафедр 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. повною мірою 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 побудована за традиційною схемою, складається з анотації, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, п'яти розділів власних досліджень, узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (містить 417 посилань, з них 159

іноземних) та додатків. Робота викладена на 348 сторінках, обсяг основної частини дисертації становить 222 аркуша, містить 31 таблицю та 20 рисунків.

**У вступі** обґрунтовано актуальність вибору теми дисертації, чітко сформульовано мету, відповідно до мети, завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено інформацію щодо впровадження та апробації, оприлюднення результатів у наукових фахових виданнях у відповідній кількості та зазначено особистий внесок здобувачки.

**У першому розділі** «Сучасний стан охорони праці робітників підприємств фармацевтичного виробництва від впливу шкідливих хімічних факторів (огляд літератури)» авторка доводить, що фармацевтичне виробництво сьогодні є найбільш розвиненою галуззю серед інших високотехнологічних секторів промисловості. Зайнятість населення в Україні на фармакологічних виробництвах становить біля 0,15 %, а обсяг виробництва готових лікарських засобів досягає 3600 найменувань.

Фармацевтичні підприємства зазнають великих витрат сировини і матеріалів, мають багатостадійність і складність синтезу та переробки субстанцій, уривчастість технологічних процесів, вимушенні встигати за швидким оновленням номенклатури ліків. При цьому рівні забруднення повітря робочої зони фармацевтичних підприємств хімічними речовинами можуть перевищувати гранично допустимі значення та призводити до професійних захворювань хімічної етіології.

Імплементація європейських регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони є не лише політичною процедурою, а й складним науково-дослідним процесом, який вимагає всебічного аналізу основних методичних принципів розробки таких регламентів, методів контролю та профілактики шкідливих хімічних факторів виробництва, а також пошуку та обґрунтування шляхів гармонізації законодавчих підходів.

Результати аналізу літератури висвітлено у 8 публікаціях.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» містить інформацію щодо використання теоретичних та експериментальних методів наукових досліджень, які були застосовані для вирішення поставлених завдань дисертаційного дослідження.

Теоретичні дослідження базувалися на проведенні аналізу законодавчих актів, бази даних Web of Science, Scopus, Web of Knowledge, Astrophysics, PubMed, Springer, методичної документації України та країн Європейського Союзу, які стосуються охорони здоров'я та безпеки праці робітників в умовах впливу шкідливих хімічних виробничих чинників.

В експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах (щури) і альтернативних тест-системах були визначені параметри токсичності та механізм дії 16 активних фармацевтических інгредієнтів лікарських засобів різних фармакологічних класів в умовах гострого, підгострого, хронічного впливу та різних шляхів надходження в організм.

Розробка методик кількісного визначення шкідливих хімічних сполук у повітрі робочої зони фармацевтических підприємств здійснювалася за допомогою фізико-хімічних методів дослідження.

Загалом проведено експериментальне визначення 17 токсикологічних (1750 спостережень), 13 біохімічних (3200 вимірювань), 15 імунологічних (1100 вимірювань), 8 морфологічних (540 проб біоматеріалу), 23 фізико-хімічних (2150 вимірювань) показників.

Результати власних досліджень подано 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» авторкою показано, що стратегія Європейського Союзу та України у сфері охорони здоров'я та безпеки праці робітників за умов впливу шкідливих хімічних факторів майже не відрізняється за основними принципами і базується на регламентації вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони.

Згідно з Угодою Україна-ЄС до вітчизняної законодавчої бази необхідно імплементувати 187 європейських регламентів граничних величин професійного впливу, а також до 134 речовин або композицій. Більшість європейських регламентованих величин розраховані на 8-годинну робочу зміну. При порівнянні з вітчизняними нормами, зіставними є лише 27 % регламентів, близькими за змістом та величиною – приблизно 6 %.

Для імплементації граничних величин хімічного впливу є необхідним визнання Україною всіх або першочергових споріднених європейських нормативів. З метою збереження існуючих нормативних значень в Україні частині вітчизняних нормативних документів рекомендується надати статус «галузевих».

Авторкою зроблено висновок, що в рамках імплементації нормативів у нашій країні потрібно вирішити такі питання: розроблення стандартизованої методики перерахунку, з максимально разових величин на середньозмінні, регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони, адаптація вітчизняної системи впровадження превентивних заходів, актуалізація вже існуючої науково-методичної бази щодо гігієнічної регламентації шкідливих хімічних чинників фармакологічного виробництва.

У розділі 3 результати досліджень були висвітлені в 5 публікаціях.

**У четвертому розділі «Параметри токсичності та механізм дії активних фармацевтичних інгредієнтів при гострому, підгострому, хронічному впливові і різних шляхах надходження в організм та обґрунтування їх гігієнічних регламентів допустимого вмісту в повітрі робочої зони»** авторка детально зупинилася на виборі показників та обґрунтувала критерії оцінки токсичного впливу активних фармацевтичних інгредієнтів. Було підкреслено, що при цьому необхідно враховувати фармакологічні ефекти від лікарських засобів, їхню побічну дію та можливі прояви при передозуванні хімічними сполуками.

Етапи розробки та наукового обґрунтування гігієнічного регламенту допустимого вмісту в повітрі робочої зони активних фармацевтичних

інгредієнтів наведено на прикладі токсичності нафазоліну нітрату. Проведено аналіз фізико-хімічних та фармакологічних властивостей, біологічної дії речовини, первинної токсикологічної оцінки з визначенням середньосмертельних доз і концентрацій при різних шляхах надходження в організм. Проведено оцінювання місцево-подразнювальної та шкірно-резорбтивної дії, кумулятивних і алергенних властивостей, досліджено ембріотоксичний ефект. Визначено порогові концентрації у субхронічному експерименті, виконано розрахунки орієнтовно безпечною рівня впливу та гранично допустимої концентрації нафазоліну нітрату.

За наведеною схемою досліджень було здійснено регламентацію 16 активних фармацевтичних інгредієнтів та затвердження їх на державному законодавчому рівні. За ступенем небезпечності впливу на організм більшість сполук належать до високонебезпечних та надзвичайно небезпечних речовин, для яких було розроблено ГДК р.з.м.р.

Результати досліджень, які наведені 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» оцінка токсичності дослідницею проводилася на ракоподібних виду *Daphnia magna* та зі застосуваннями біологічного матеріалу – суспензії сперматозоїдів бугаїв.

Встановлено, що в результаті 72 годинного впливу дифенгідраміну гідрохлориду на *Daphnia magna* значення ЛК<sub>50</sub> дорівнювало 1,17 мг/дм<sup>3</sup>, через 96 годин експерименту – 0,53 мг/дм<sup>3</sup>, що дало змогу підтвердити 2 клас токсичності речовини. Субстанція L-лізин есцинат – 2 клас токсичності, за концентрації 30 мг/дм<sup>3</sup> – 3 клас токсичності.

За результатами тестування гідрокортизону ацетату було встановлено, що найменша досліджувана концентрація 0,012 мг/дм<sup>3</sup> через 48 годин експерименту впливає на виживання *Daphnia magna* (помірнотоксична дія). При концентрації ацикловіру 11264,1 мг/дм<sup>3</sup> (ЛД<sub>50</sub>) негативна дія проявлялася

через 72 години, при концентрації 3834,9 мг/дм<sup>3</sup> через – 96 годин експерименту, що вказує на 2 клас токсичності.

При дослідженні концентрації дезлоратадину 5,7 мг/дм<sup>3</sup> загибель становила 50 % об'єктів вже на першу добу. Крім того, були встановлені середні летальні концентрації цієї речовини: ЛК<sub>50</sub> для 24 год. – 5,5 мг/дм<sup>3</sup>; ЛК<sub>50</sub> для 48 год. – 2,8 мг/дм<sup>3</sup>; ЛК<sub>50</sub> для 72 год. – 2,2 мг/дм<sup>3</sup>; ЛК<sub>50</sub> для 96 год. – 1,8 мг/дм<sup>3</sup>, що дало підставу обґрунтовано віднести речовину до 2-го класу токсичності.

Порівняльний аналіз ступеня небезпечної впливу вищеперелічених активних фармацевтичних інгредієнтів в експерименті на альтернативних тест-об'єктах показав, що в дослідженні з використанням *Daphnia magna* найвищою біологічною активністю (помірно токсична дія) володіють L-лізин есцинат та гідрокортизон ацетат, меншою мірою – дифенгідрамін гідрохлорид, дезлоратадин, ацикловір та антракал (слаботоксична дія). За параметрами гострої пероральної токсичності, гідрокортизон ацетат та ацикловір є малонебезпечними речовинами, а найвищою біологічною активністю володіє дифенгідрамін гідрохлорид – речовина високонебезпечна.

Дослідження антракалю на тест-об'єкті *Daphnia magna* в концентрації від 2,00 мг/л і вище демонструвало, що він проявляв слаботоксичну дію (2 клас токсичності).

При дослідженні впливу нафазоліну нітрату на інтенсивність окисних процесів та виживання сперміїв бугаїв встановлено, що нафазолін нітрат викликає виражений дозозалежний характер у вигляді порушення дихальної активності сперматозоїдів. Також було доведено, що нафазолін нітрат у високих дозах (1/10 LD<sub>50</sub> і вище) викликає пониження активності транспорту електронів аж до зміни заряду середовища.

Активність сукцинатдигідогенази помірно корелювала зі зміною концентрації нафазоліну нітрату та за значенням 1/10 LD<sub>50</sub> і вище – достовірно знижувалася в порівнянні з контрольною групою.

Вплив нафазоліну нітрату на виживання сперміїв було виявлено лише в одному випадку – за впливу на рівні LD<sub>50</sub>.

Узагальнюючи результати авторка визначила, що використання ракоподібних *Daphnia magna* як альтернативного тест-об'єкта в експериментах зі встановлення ступеня токсичності сполук потребує подальшого вивчення кореляційних зв'язків між даними таких досліджень та параметрами, отриманими у дослідах.

Встановлена дозозалежна дія нафазоліну нітрату у окисно-відновних процесах сперматозоїдів свідчить про обґрунтоване використання цієї моделі та може бути рекомендована для застосування у ролі альтернативного тест-об'єкту в підході з визначення ступеня токсичності при розробці регламентів допустимого впливу хімічних речовин в умовах виробництва.

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» авторка доводить, що в ЄС розробка регуляторних регламентів допустимого вмісту лікарських засобів у повітрі робочої зони здійснюється відповідно до методології «Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents», яка поширюється на всі хімічні речовини і є рекомендованою Науковим комітетом з обмеження професійного впливу та Європейською хімічною Агенцією. В основі ідентифікації підпорогового рівня впливу хімічних факторів як за вітчизняними, так і за європейськими методами лежить принцип емпіричної моделі «доза-відповідь».

Значення порогу встановлюється в хронічному експерименті тривалістю в середньому 3 місяці з 6-годинною щоденною експозицією. Водночас щоденна експозиція, відповідно до вітчизняної методології, триває 4 години. Встановлення базового регламенту (TWA) відбувається шляхом конвертування концентрації речовини в повітрі з врахуванням коефіцієнтів

коригування та факторів невизначеності. При впровадженні регламенту в ЄС беруться до уваги, крім епідемічних, соціальні та економічні ризики. Методики вимірювання та інструментальне забезпечення направлені на відбір проб повітря впродовж 75 % робочої зміни, тобто для контролю середньозмінної концентрації речовин; контроль максимально разових величин здійснюється за потреби. Значення регламенту в окремих випадках встановлюється за чутливістю методу. Відповідно до методології ЄС, етап «*in-vitro*» є обов'язковим.

Також в країнах Співтовариства фармацевтичні підприємства використовують галузеві регламенти, які не мають статусу регуляторних. Такі нормативи розробляються на основі обмеженої кількості вихідних даних чи за спрощеною методологією, діють як тимчасові в межах одного підприємства чи корпорації і є альтернативою регуляторним стандартам за умови відсутності останніх.

Невід'ємним аспектом як європейської, так і вітчизняної схеми розробки та впровадження регламентів є моніторинг за рівнями концентрацій речовин у повітрі робочої зони, який повинен здійснюватися з використанням спеціально розроблених методик вимірювання.

Результати досліджень розділу 6 оприлюднені у 2 публікаціях.

**Сьомий розділ «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»** містить інформацію стосовно особливостей виробничого контролю безпечності умов праці на фармацевтичних підприємствах і необхідність у використанні методик вимірювання концентрацій хімічних речовин у повітрі робочої зони, які враховують вимоги Eurachem, EUROLAB та ДСТУ EN 482:2016. Методики повинні бути валідованими і верифікованими; селективними по відношенню до допоміжних речовин лікарських засобів, чи до речовин, які

використовуються для промивки обладнання; мати низькі межі кількісного визначення з огляду на переважно низькі значення гігієнічних регламентів, достатньо короткий час відбору проб та отримання результатів. Авторка наводить етапи процесу розробляння та впровадження аналітичних методик контролю концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони фармпідприємств.

Відповідно до наведених критеріїв, автором розроблено методики вимірювання у повітрі робочої зони концентрацій 19 активних фармацевтичних інгредієнтів, які затверджено на законодавчому рівні та впроваджено в систему управління безпекою та гігієною праці на ПАТ «Фармак» (м. Київ), АТ «Галичфарм» (м. Львів).

Результати досліджень розділу 7 оприлюднені у 10 публікаціях.

Наприкінці дисертаційної роботи авторка узагальнює результати роботи та наводить їх наукове обґрунтування. Робота закінчується висновками, які повністю відповідають результатам проведених досліджень.

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

Зауваження:

1. У таблиці 4.18 дисертації (с. 164) для L-лізину есцинату, ціанокобаламіну, дифенгідраміну гідрохлориду, етил-2-бром-3-метил бутаноату, антраплю, лоратадину, мебгідроліну, дезлоратадину, нафазоліну нітрату, мельдонію наведено декілька класів небезпеки, у той час, як клас небезпеки хімічної речовини встановлюється за найбільш жорстким показником.
2. Доцільно було б провести в експериментах на лабораторних тваринах дослідження гонадотоксичної дії нафазоліну нітрату та зіставити отримані результати, визначити коефіцієнти кореляції з результатами на альтернативній тест-системі – сперматозоїдах бугаїв.
3. Доцільно було б оцінити ризик дії активних фармацевтичних інгредієнтів на здоров'я працюючих за допомогою біологічного моніторингу, який набув широкого розвитку у країнах Європейського союзу та США, але не впроваджений в Україні.

### **Запитання:**

1. Чому запропоновані авторкою рекомендації щодо удосконалення методичного забезпечення процесу розроблення регламентів допустимого вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у повітрі робочої зони, не містять інформації стосовно використання граничних біологічних значень – допустимих концентрацій хімічного агенту чи його метаболіту у відповідному біологічному середовищі людини?
2. Чи доцільно орієнтовні безпечні рівні активних фармацевтичних інгредієнтів, які тривалий час на фармацевтичних підприємствах використовуються для контролю виробничого середовища (при цьому не зафіковано професійних захворювань робітників), перезатвердити як гранично допустимі концентрації?
3. Як співвідносяться класи небезпеки активних фармацевтичних інгредієнтів в Європейському союзі, США та Україні?

### **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 базі 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 у сфері захисту здоров'я робітників.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України № 423 від 07.03.2007 р. Робота викладена державною мовою, містить основні розділи, передбачені вимогами МОН України. Наукові положення та висновки логічно пов'язані з наведеними експериментальними даними.

За своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням робота відповідає вимогам МОН України до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук, зазначеними у п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та Постановою Кабінету Міністрів № 655 від 19.08.2015 р. щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

Директор Навчально-наукового інституту якості освіти Харківського національного медичного університету, професор кафедри гігієни та екології №2, доктор медичних наук, професор



I. V. Zavgorodnij

Відмінно  
06.09.21