



МОЗ УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Лабораторія промислової токсикології

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

*Збірник наукових праць*

*Випуск 20*



**МОЗ УКРАЇНИ**

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені Данила Галицького**  
**Лабораторія промислової токсикології**

**«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ  
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»**

**Збірник наукових праць**  
**Випуск двадцятий**

**Львів — 2020 р.**

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

**Випуск двадцятий**

**2020**

**Збірник наукових праць заснований у 1995 році**

**Редакційна колегія:**

**Головний редактор: Б.П. Кузьмінов**

**Заст. головного редактора: Т.С. Зазуляк**

**Відповідальний секретар О.М. Колінковський**

**Редакційна рада:**

**О.Д. Луцик (Львів)**

**В.П. Андрущенко (Львів)**

**Є.Я. Склярів (Львів)**

**М.Р.Гжегоцький (Львів)**

**Л.М. Шафран (Одеса)**

**І.В. Завгородній (Харків)**

**Н.М. Дмитруха (Київ)**

**Ю.О. Соболев (Мінськ)**

**І.В. Сергета (Вінниця)**

**М.І. Мізюк (Івано-Франківськ)**

**Адреса редакції**

**79010, м. Львів-10, вул. Пекарська, 69**

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького**

**тел. (032) 260-09-06, <http://appm.meduniv.lviv.ua>, E-mail: [zbirka.profmed@gmail.com](mailto:zbirka.profmed@gmail.com)**

**Засновник:**

**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького**

**Збірник зареєстрований Міністерством юстиції України**

**(Свідоцтво: Серія КВ № 21726-11626Р від 02.11.2015 р.)**

## **ЗБУДНИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЯК ШКІДЛИВІ ТА НЕБЕЗПЕЧНІ ФАКТОРИ УМОВ ПРАЦІ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ**

Яворовський О.П., Брухно Р.П., Брухно О.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

*Анотація. На основі даних аналізу літератури проведено оцінку поширеності інфекційних захворювань серед медичних працівників та визначено їх роль у формуванні професійної та виробничо-обумовленої захворюваності даної категорії працюючих.*

*Дослідження виконано з використанням бібліосемантичного аналізу (інформаційно-аналітичного узагальнення даних з наукових літературних джерел, нормативно-правової бази, офіційних інформаційних агентств). Виконано аналіз захворюваності медичного персоналу інфекційними захворюваннями різної етіології та оцінено їх роль у формуванні професійної захворюваності медичних працівників.*

*Встановлено, що дані літератури вказують на високий ризик зараження медичного персоналу, під час виконання службових обов'язків, умовно-патогенними мікроорганізмами, «класичними» інфекціями (туберкульоз, вірусні гепатити, дифтерія, кір і ін.), новими в еволюційному плані інфекційними хворобами (ВІЛ інфекція, важкий гострий респіраторний синдром (SARS), COVID-19 і ін.), особливо небезпечними інфекціями (лихоманка Ебола і ін.).*

*Рівні захворюваності медичного персоналу на туберкульоз, ГРВІ, грип, тонзиліт, фарингіт, ларинготрахеїти, бронхіти, кишкові інфекції, гнійничкові ураження шкіри, герпетична інфекція в середньому в 1,5 - 3 рази перевищують рівні захворюваності населення. А захворюваність медичних працівників на особливо небезпечні інфекційні захворювання перевищує захворюваність населення в десятки разів.*

*Зроблено висновок, що збудники інфекційних захворювань є одними з провідних шкідливих і небезпечних факторів виробничого середовища медичних працівників.*

*Існує необхідність вдосконалення існуючих та розробки нових підходів попередження професійної інфекційної захворюваності медичного персоналу.*

**Ключові слова:** *інфекційна захворюваність медичних працівників, професійна захворюваність, безпека лікарняного середовища.*

**Вступ.** На даний час в Україні та світі зберігається високий ризик професійної і виробничо-обумовленої захворюваності у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ). Середня тривалість життя лікарів у світі, за даними ВООЗ, становить всього 54 роки, стоматологів – 51 рік, а системи охорони здоров'я у багатьох країнах світу лідирують серед інших сфер економічної діяльності за втратами по тимчасовій непрацездатності.

Виконуючи свої професійні обов'язки, медичні працівники зазнають впливу фізичних, хімічних, біологічних і психофізіологічних шкідливих та небезпечних факторів [1]. Провідним шкідливим та небезпечним виробничим фактором, який впливає на здоров'я медичного персоналу, є біологічний. Згідно з чинною Гігієнічною класифікацією праці затвердженою наказом МОЗ України від 08.04.2014 №248, за умовами роботи з хворими на особливо небезпечні інфекційні захворювання (туберкульоз, ВІЛ/СНІД, гарячка Ебола, COVID-19 та інші) чи збудниками цих захворювань, праця лікарів відноситься до 4 класу (небезпечна), а умови праці медичних працівників, які мають контакт із збудниками інших інфекційних хвороб, до класу 3 (шкідливі) [2].

Слід зазначити, що ризик небезпечності за індексом розвитку професійного захворювання для 4 класу робіт перевищує 1. Для порівняння: зазначений індекс при проведенні робіт у шкідливих умовах (клас 3) становить 0,05 — 1,0; допустимих (клас 2) — менше 0,05; оптимальних (клас 1) — 0.

Постійний вплив шкідливих умов праці фізичної, хімічної, психофізіологічної природи виснажує захисні сили організму і підвищує його сприйнятливість до збудників інфекційних хвороб. Разом з тим, в ЗОЗ концентрується велика кількість пацієнтів, які для медичних працівників є джерелами різних бактеріальних, вірусних і паразитарних інфекцій. Зростанню захворюваності медичного персоналу також сприяє постійне нервово-емоційне перенапруження, пов'язане з високою відповідальністю за здоров'я і життя пацієнта, позмінною роботою, вимушеним сумісництвом, наявністю соматичної патології, недостатнім використанням бар'єрних і антиінфекційних методів захисту, множинною резистентністю мікроорганізмів [3].

Підвищує ризик зараження інфекційними захворюваннями низька культура безпеки медичних працівників.

**Мета роботи.** На основі даних аналізу літератури оцінити поширеність інфекційних захворювань серед медичних працівників та визначити їх роль у формуванні професійної і виробничо-обумовленої захворюваності даної категорії працюючих.

**Матеріали та методи досліджень.** Об'єктом дослідження слугували показники захворюваності медичних працівників на інфекційні захворювання в Україні та світі. На основі даних літератури виконано аналіз захворюваності медичного персоналу на інфекційні захворювання різної етіології та оцінено їх роль у формуванні професійної захворюваності медичних працівників.

Дослідження виконано з використанням бібліосемантичного аналізу (інформаційно-аналітичного узагальнення даних із наукових літературних джерел, нормативно-правової бази, інформаційних агентств, офіційних даних МОЗ України, Кабінету Міністрів України).

Бібліосемантичний аналіз проведено в рамках роботи над НДР «Наукове обґрунтування оптимальної системи управління ризиками для забезпечення безпечного лікарняного середовища» (державний реєстраційний номер: 0120U101432), яка виконується на кафедрі гігієни та екології №2 НМУ імені О.О. Богомольця на замовлення МОЗ України. Даний аналіз літератури є однією з перших ланок в низці досліджень, спрямованих на вивчення безпечності ЗОЗ для медичного персоналу, пацієнтів, відвідувачів, можливого впливу закладу на навколишнє середовище. Отримані результати будуть використані при обґрунтуванні системи управління ризиками в ЗОЗ, розробці профілактичних заходів та формуванні концепції безпечного лікарняного середовища.

**Результати та їх обговорення.** Серед інфекційних захворювань медичних працівників виділяють: захворювання, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами (бактеріями (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Haemophilus* та ін.), мікоплазмами (*Mycoplasma*), грибами (*Candida*, *Aspergillus*), найпростішими (*Trichomonas*, *Lambliia*), вірусами (Herpes, Enterovirus тощо)), «класичні» інфекції (туберкульоз, вірусні гепатити, дифтерія, кір та ін.), захворювання, збудників яких вдалося ідентифікувати тільки в останні кілька десятиріч (хелікобактеріоз, криптоспориоз та ін.), нові в еволюційному плані, інфекційні хвороби (ВІЛ- інфекція, тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS), COVID-19 та ін.), особливо небезпечні інфекції (гарячка Ебола та ін.) [4].

Умовно-патогенні мікроорганізми можуть провокувати розвиток ГРВІ, ангін, фарингітів, гаймориту, тонзиліту, пневмоній, циститів, пієлонефритів, інфекційного міокардиту і ряду інших захворювань [4].

За даними Данилова Е.С., рівні захворюваності на ГРВІ в період сезонного підйому у співробітників поліклінік, прийомних відділень, інфекційних, стоматологічних і багатопрофільних стаціонарів у 1,5-1,8 рази перевищує показники серед дорослого населення [4].

Дослідження, проведені Балибіною О.А. та співавторами, дозволили встановити підвищення рівнів захворюваності лікарів на ГРВІ, грип, тонзиліти, фарингіти, ларинготрахеїти, бронхіти, кишкові інфекції, гнійничкові ураження шкіри, герпетичну інфекцію в середньому в 1,5 – 3 рази, у порівнянні із населенням [3].

Окремі дослідження показують, що в ендоскопістів у гастроентерологічних відділеннях IgM і IgG до хеліобактеріозу визначаються суттєво частіше, ніж у дорослого населення загалом. А в дитячому нефрологічному відділенні у персоналу спостерігається висока частота циститів та пієлонефритів зі схильністю до хронізації [4].

В Україні в епідсезоні 2015-2016 рр. офіційно зафіксовано 924 випадки захворювання медичних працівників на ГРВІ, з них 3 були смертельними [5]. Можна припустити, що реальні показники захворюваності були набагато вищими.

Високі рівні захворюваності медичних працівників на дифтерію фіксувалися під час минулих спалахів даної інфекції. Так, на початку 90-х років минулого століття в одній лише Москві фіксувалося щорічно 50-60 випадків дифтерії у медичних працівників [4]. Враховуючи низькі рівні імунізації населення проти дифтерії, в майбутньому цілком можуть виникнути нові епідемії цього захворювання, що призведе до зростання ризиків його розвитку в персоналу ЗОЗ.

У 2019 році в Україні на кір, після контакту на робочому місці, захворіло 4 лікарі, крім того, виявлено кір у 6 студентів, які перебували на практичних заняттях в ЗОЗ. Повідомлялося про виявлення в 2018 році 11 випадків захворювання медичних працівників на кір в одному з госпіталів у Китаї та в 2010 році 14 випадків у Франції [6-7]. Погіршення епідемічної ситуації призведе до значного зростання частоти розвитку даного захворювання у лікарів.

Кундієв Ю.І. та співавторі вказують на те, що рівні захворюваності медичних працівників на туберкульоз перевищують популяційні рівні у багатьох країнах світу. В Естонії, Румунії, Латвії, Аргентині у 1997–1999 роках розповсюдженість туберкульозу у медичних працівників перевищувала загальну захворюваність у 1,5–3,0 рази. За даними молекулярно-епідеміологічного дослідження, у Німеччині 80 %, а у Нідерландах 43,0 % випадків туберкульозу серед медичних працівників були пов'язані з виконанням професійних обов'язків. [8-12].

В Україні, Росії, Кореї туберкульоз є найпоширенішим професійним захворюванням серед медичного персоналу [8-14].

Найбільшого ризику захворіти на туберкульоз серед медичних працівників зазнає персонал протитуберкульозних закладів, працівники центрів боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, клінічних лабораторій [12].

За даними досліджень проведених в Кореї, серед усіх медичних працівників, які хворіли на туберкульоз, медичні сестри складали 76,7 %, лікарі – 6,8 %, сестри по догляду – 5,0 %, патологоанатоми – 5,0 %, адміністратори – 2,3 %, інженери – 1,4 %, інші – 2,8 % [12].

У професійній структурі працівників загальної лікарняної мережі м. Москви, що захворіли на ТБ у 2006–2008 рр., середній медичний персонал склав 45%, лікарі – 24%, молодший медичний персонал – 15%, працівники адміністративно-господарчої частини – 16% [13].

Встановлено, що частота професійного генезу туберкульозу серед працівників системи охорони здоров'я становить 40–80 % від усіх випадків, а для працівників фтизіатричної служби й бактеріологічних лабораторій, у яких відбувається культивування мікобактерій туберкульозу (МБТ), – до 100 % [12].

Основними факторами, які сприяють збільшенню рівня захворюваності медичних працівників на туберкульоз, є його пізня діагностика; невиявлення резистентних штамів МБТ; неадекватне лікування; високий рівень рециркуляції повітря, неадекватна вентиляція; неадекватне використання засобів індивідуального захисту та ультрафіолетового

опромінювання; недотримання техніки безпеки при проведенні перев'язок, бронхоскопій, аутопсій; недотримання протитуберкульозних заходів у ЗОЗ; помилки при виконанні госпіталізації хворих на туберкульоз [12].

У всьому світі гостро стоїть проблема захворюваності медичних працівників на парентеральні вірусні гепатити. Кількість випадків вірусних гепатитів В і С у медичних працівників становить десятки тисяч [1]. За даними ВООЗ, у світі щодня від гепатиту В помирає 1 медичний працівник [4].

В Росії, у структурі професійних захворювань медичних працівників на частку парентеральних вірусних гепатитів припадає до 16 %. В 80-х роках минулого століття в країнах Західної Європи щороку близько 500 медичних працівників були інфіковані вірусним гепатитом В при виконанні професійних обов'язків, а в азійських країнах їхня кількість наближалась до 6400 осіб. За даними українських фахівців, за період з 2000 по 2005 роки тільки в Житомирській області на парентеральні вірусні гепатити захворіло близько 100 медичних працівників [12].

В ході виконання своїх професійних обов'язків медичні працівники зазнають значного ризику зараження вірусом імунодефіциту людини. Згідно з офіційною статистикою, у світі зареєстровано близько 350 випадків зараження ВІЛ із доведеним професійним генезом [2].

Найчастіше професійному ризику зараження ВІЛ піддається середній медичний персонал (процедурні медичні сестри, які працюють у стаціонарах і відділеннях, що надають допомогу ВІЛ-інфікованим пацієнтам); хірурги, які оперують, і операційні сестри; акушери-гінекологи; патологоанатоми; працівники діагностичних лабораторій, які контактують з кров'ю, біологічними рідинами та іншим біоматеріалом, що містить ВІЛ [12].

ВІЛ-інфіковані пацієнти представляють небезпеку для медичного персоналу ще й тому, що серед них реєструється високий відсоток ко-інфекції. Вони часто є переносниками вірусних гепатитів, туберкульозу і хвороб, викликаних умовно-патогенними збудниками [4].

Основними причинами інфікування медичних працівників гемоконтактними інфекціями (вірусні гепатити, ВІЛ/СНІД) є уколи голками і поранення інструментами та обладнанням, забрудненими біологічними матеріалами, що містять збудника [12].

Щорічна кількість випадкових уколів та інших мікротравм шкіри медичних працівників у США становить близько 600–800 тис. У Великій Британії 48 % медсестер хоча б один раз у житті кололися голкою, якою тільки що був зроблений укол пацієнту [12].

Справжнім викликом для медицини всього світу стали епідемії захворювань SARS, гарячки Ебола, COVID-19.

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) або ж тяжкий гострий респіраторний синдром - вірусне інфекційне захворювання, особливий варіант коронавірусної інфекції, здатний до небезпечного епідемічного поширення, в тому числі й внутрішньогоспітального.



Під час епідемії у 2002-2004 роках, у 35 країнах світу було виявлено 8461 випадок SARS, з яких 916 закінчилися смертю хворих, летальність склала 10,83 %. [15-16]. Дані ВООЗ свідчать про те, що під час спалаху епідемії SARS медичні працівники становили 21% від заражених осіб. В окремих країнах, до 40% захворілих були медичними працівниками [4].

Гарячка Ебола - гостра вірусна висококонтагіозна природно-осередкова хвороба, яка характеризується часто тяжким перебігом та високою летальністю.

У 2014—2016 роках зафіксована найтяжча за весь період спостережень за цією хворобою епідемія в Західній Африці (Гвінея, Сьєрра-Леоне, Ліберія, Нігерія, Сенегал, Малі). Епідемія поширилась за межі цього регіону до США, Іспанії, Великої Британії та Італії.

У 10 країнах зареєстровано більше 28 600 випадків хвороби та понад 11 300 смертей. За час епідемії у 881 медичного працівника офіційно підтверджено наявність гарячки Ебола. Померло 513 медичних працівників. За даними ВООЗ, медичні працівники в 21–32 рази частіше заражались гарячкою Еболою, ніж доросле населення загалом [17].

Аналіз епідемічної ситуації в окремих африканських країнах дозволив встановити наступні особливості поширення гарячки Ебола серед медичних працівників.

У Гвінеї на гарячку Ебола у 2014 році захворіло 162 медичні працівники, що становить 7,9% від загальної кількості захворілих за цей період часу. Захворюваність на гарячку Ебола серед медичних працівників і населення становила відповідно 140.5 на 10,000 та 3.3 на 10,000. Найвища захворюваність у Гвінеї спостерігалася серед лаборантів (34,7 на 1000), лікарів (26,6 на 1000), акушерок (8,7 на 1000) та медсестер (5,5 на 1000) [18].

В Сьєрра-Леоне за період епідемії помер 221 медичний працівник [19], що становить 21% від загальної кількості медичних працівників у країні [20]. Рівень смертності від гарячки Ебола серед медичного персоналу сягав 80% [21].

Коронавірусна хвороба 2019 (Coronavirus disease 2019, Covid-2019 або COVID-19,) – захворювання, яке почалася в китайському місті Ухань наприкінці грудня 2019 року, і до сьогодні охопило усі континенти, окрім Антарктиди.

Враховуючи той факт, що пандемія COVID-19 знаходиться на етапі активного поширення, а в деяких країнах захворюваність ще не досягла своїх піків, говорити про якісь статистично достовірні дані рано. Проте вже зараз зрозуміло, що COVID-19 є величезною загрозою для медичної системи в усіх країнах світу, а медичні працівники, борючись за життя пацієнтів, змушені ризикувати власними життям, працюючи не просто в небезпечних, а в екстремальних умовах.

Інформаційні агентства повідомляють про більше ніж 3 тисячі медичних працівників у Китаї, які захворіли на COVID-19, понад сто померлих серед більше, ніж 6 тисяч інфікованих коронавірусом лікарів з Італії. В Україні вже заразилося COVID-19 1666 медичних працівників

(станом на 26.04.2019). У цілому приблизно 4-12% підтверджених випадків коронавірусної хвороби у світі становлять медики. Кожен день надходить нова інформація з усього світу про смерть медичного персоналу від корона вірусу [22].

За ступенем вираженості ризику зараження і захворювання на COVID-19 категорії медичних працівників можна ранжувати в такій послідовності: лікарі-реаніматологи, медичні сестри реанімаційних відділень, санітарки реанімаційних відділень, лікарі пропускників інфекційних відділень, лікарі поліклінік, які здійснюють огляд хворого на відстані меншій, ніж 1 метр, лікарі-патологоанатоми, лікарі-лаборанти, лікарі-епідеміологи [22].

Все це дозволяє говорити, що станом на сьогодні, в умовах розпалу пандемії COVID-19, професії медичних працівників (лікарів, медсестер, лаборантів, патологоанатомів та ін.) є одними з найнебезпечніших в світі.

Серед причин, що впливають на розвиток інфекційних захворювань у медичних працівників, необхідно виділити наступні:

- незадовільні санітарно-протиепідемічні умови облаштування та експлуатації ЗОЗ;
- недотримання вимог інфекційного контролю в ЗОЗ;
- постійний комплексний вплив шкідливих умов праці фізичної, хімічної та психофізіологічної природи, що виснажує організм і підвищує його сприйнятливість до збудників інфекційних хвороб;

- необхідність проведення великої кількості інвазивних діагностичних та лікувальних процедур, що збільшує ризик безпосереднього незахищеного контакту із зараженими біологічними матеріалами (кров'ю, харкотинням тощо).

- висока контамінація лікарняного середовища збудниками інфекційних захворювань (медичний персонал має постійний контакт з хворими на інфекційні захворювання пацієнтами, предметами для догляду за ними та їх речами, а також, заразним матеріалом, постійно наражаючись, таким чином, на небезпеку зараження внаслідок імовірної передачі захворювань різними шляхами: через повітря, воду, їжу зовнішні покриви тіла тощо);

- недостатня кількість та низька якість засобів індивідуального захисту;
- нервово-емоційне перенапруження, яке призводить до збільшення кількості помилок та, як наслідок, зростання ризику зараження;

- низька обізнаність медичних працівників в питаннях безпеки та гігієни праці;
- невідповідні санітарно-побутові умови (відсутність належних умов для відпочинку та харчування персоналу ЗОЗ) [3-4, 12, 22-23].

**Висновки.** Виходячи із всього вище сказаного, можна зробити наступні висновки.

1. Рівні захворюваності медичних працівників на більшість інфекційних захворювань перевищують відповідні показники в популяції в 1,5-3 рази, а захворюваність медичного

персоналу на особливо небезпечні інфекційні хвороби перевищує захворюваність населення в десятки разів.

2. Основними факторами, які підвищують ризик розвитку інфекційних захворювань у медичного персоналу виступають незадовільні санітарно-протиепідемічні умови та недотримання вимог інфекційного контролю в ЗОЗ; невідповідність умов праці гігієнічним нормативам; необхідність проведення великої кількості інвазивних діагностичних та лікувальних процедур; висока контамінація лікарняного середовища збудниками інфекційних захворювань; недостатня кількість та низька якість засобів індивідуального захисту; нервово-емоційне перенапруження, низька обізнаність медичних працівників в питаннях безпеки та гігієни праці.

3. Для зменшення рівнів захворюваності працівників ЗОЗ на інфекційні захворювання необхідно забезпечити розробку та широке впровадження в медичну практику специфічних методів профілактики (вакцинація) та лікування інфекційних захворювань, забезпечити медичний персонал достатньою кількістю сертифікованих засобів захисту, створити належні умов праці та відпочинку, систематично проводити навчання медичних працівників з питань охорони та гігієни праці.

4. Враховуючи високі рівні захворюваності медичних працівників на інфекційні хвороби, існує нагальна необхідність удосконалення існуючих і розробки нових підходів до забезпечення безпеки і гігієни праці, попередження професійної та виробничо-обумовленої інфекційної захворюваності серед медичних працівників різних категорій.

5. Стратегічно країни світу вирішують зазначені проблеми створенням стійкого і безпечного лікарняного середовища.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баке М.Я., Лусе И.Ю., Струджа Д.Р. Факторы риска здоров'я медицинских работников. *Медицина труда и промышленной экологии*. 2002. №3. С. 28-32
2. Гатиятуллина, Л.Л. Состояние здоровья медицинских работников *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т. 9, вып. 3. С.69-75
3. Балыбина О.А. Рычагов И.П., Дроздова О.М. Заболеваемость манифестными формами инфекций медицинского персонала многопрофильного стационара. *Казанский медицинский журнал*. 2007. том 88, № 3. С. 290-293.
4. Данилова Е.С. Внутрибольничные инфекции медицинских работников лечебно-профилактических организаций. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013. №1. С.137-144
5. Артемчук О.О., Дихановська Т.Т., Родина Р.А., Демчишина І.В. Смертність від грипу серед населення України в епідемічному сезоні 2015–2016 рр. *Актуальна інсектологія*. 2017. №5(5). С.209-212. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017.121630

6. Jiye Fu, Chu Jiang, Juguang Wang et al. A hospital-associated measles outbreak in health workers in Beijing: Implications for measles elimination in China, 2018 *International Society of Infectious Diseases*. JANUARY 01. 2019. VOLUME 78. P.85-92.
7. Botelho -Nevers E et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill*. 2011. 16(2). pii=19764
8. Кундиев Ю. И. Профессиональное здоровье в Украине. Эпидемиологический анализ / Кундиев Ю. И., Нагорная А. М. – Киев : Авиценна, 2007. - 396 с.
9. Кундієв Ю. І., Нагорна А. М., Варивончик Д. В., Соколова М. П. Захворюваність медичних працівників на професійний туберкульоз *СЕС профілактична медицина*. № 2 (22). 2010. С. 3–8.
10. Соколова М. П. Професійні захворювання медичних працівників України. *Гігієна труда*. 2004. Вып. 35. С. 375–382.
11. Косарев В. В. Профессиональные заболевания медицинских работников / В. В. Косарев, С. А. Бабанов.– Самара : Офорт, 2009. - 232 с.
12. Професійні інфекційні хвороби / Ю.І. Кундієв, М.А. Андрейчин, А.М. Нагорна, Д.В. Варивончик. – К.: ВД «Авіцена», 2014. – 528 с.
13. Зайков С.В., Литвинюк О.П. Туберкульоз у медичних працівників – актуальна професійно зумовлена патологія *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. Спецвипуск № 1. 2016. С.18-22
14. Максимов И. Л. Состояние здоровья врачей многопрофильной больницы. *Здравоохранение РФ*. 2003. № 3. С. 38–39.
15. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003. World Health Organization.
16. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. WHO.
17. World Health Organization . Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone - a preliminary report. Geneva: WHO; 2015.
18. CDC. Ebola Virus Disease in Health Care Workers — Guinea, 2014. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR); October 2, 2015 / 64(38);1083-1087
19. World Health Organisation. Ebola Situation Report. Geneva: WHO; 2016
20. Government of Sierra Leone. National Ebola Recovery Strategy for Sierra Leone. 2015;1–58.
21. Raven J, Wurie H, Witter S. Health workers' experiences of coping with the Ebola epidemic in Sierra Leone's health system: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):251.
22. Яворовський О.П., Скалецький Ю.М., Шкурба А.В. Захистити і зберегти лікаря: що можна і треба зробити. Газета «День». 2020. 16 квітня. (№ 71-72).

URL: <http://day.kyiv.ua/uk/article/cuspilstvo/zahystyty-i-zberegty-likarya> (дата звернення: 26.04.2020).

24. Нагорна А. М., Соколова М. П., Кононова І. Г. Професійна захворюваність медичних працівників в Україні як медико-соціальна проблема Український журнал з проблем медицини праці. 2016. №2(47). С.3-16.

#### REFERENCES

1. Bake, M. Ya., Luss, I. Yu., Sprudzha, D. P. (2002), "Health risk factors for medical workers", *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 3. 28–33 (in Russian).
2. Hatyiatullyna, L.L. (2016) «Health status of health workers» *Vestnyk sovremennoi klynycheskoi medytsynu*. 9. 3. 69-75 (in Russian).
3. Balubyna O.A. Ruchahov Y.P., Drozdova O.M. (2007) «Disease of manifestous forms of infections of medical personnel of multiprofile hospital» *Kazanskyi medytsynskyi zhurnal*. 88. 3. 290-293 (in Russian).
4. Danylova E.S. «In-hospital infections of medical workers of treatment-prophylactic organizations». *Rosyiskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk ymeny akademika Y.P. Pavlova*. 1. 137-144 (in Russian).
5. Artemchuk O.O., Dykhanovska T.T., Rodyna R.A., Demchyshyna I.V. «Mortality from influenza among the Ukrainian population in 2015–2016 epidemic season». *Aktualna infektolohiia*. 5(5). 209-212. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017.121630 (in Ukrainian).
6. Jiye Fu, Chu Jiang, Juguang Wang et all (2019) A hospital-associated measles outbreak in health workers in Beijing: Implications for measles elimination in China, 2018. *International Society of Infectious Diseases*. 78. 85-92.
7. Botelho -Nevers E et all (2011) Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill*.;16(2):pii=19764
8. Kundiyev, Yu. I., Nahorna A. M. (2007), Occupational health in Ukraine. An epidemiological analysis. Kiev: Avicenna, 396 p. (in Russian).
9. Kundiyev, Yu. I., Nahorna, A. M., Varyvonchik. D. V., Sokolova, M. P. (2010), «Morbidity of occupational tuberculosis in medical workers». *SES. Profilaktychna medytsyna*, 2 (22). 3–8 (in Ukrainian).
10. Sokolova, M. P. (2004), Occupational diseases in medical workers of Ukraine, Collection of works "Gigiyena truda". 35. 375–382 (in Ukrainian).
11. Kosarev, V. V., Babanov, S. A. (2009) Occupational diseases of medical workers, Samara: Ofort, 232 p. (in Russian)
12. Kundiyev, Yu. I., Nahorna, A. M., Varyvonchik, D. V. (2014), Occupational infectious diseases. Kyiv: «Avicenna», 528 p. (in Ukrainian).

13. Zaikov S.V., Lytvyniuk O.P. (2016) «Tuberculosis in medical practitioners - an actual problem» *Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 1. 18-22 (in Ukrainian).
14. Maksimov, I. L. (2003) «State of health of physicians in hospitals of many profiles». *Zdravookhraneniye RF*. 3. 38–39 (in Russian).
15. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003. World Health Organization.
16. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. WHO.
17. World Health Organization . Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone - a preliminary report. Geneva: WHO; 2015.
18. CDC. Ebola Virus Disease in Health Care Workers — Guinea, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*; October 2, 2015 / 64(38);1083-1087
19. World Health Organisation. Ebola Situation Report. Geneva: WHO; 2016
20. Government of Sierra Leone. National Ebola Recovery Strategy for Sierra Leone. 2015;1–58.
21. Raven J, Wurie H, Witter S. (2018) Health workers' experiences of coping with the Ebola epidemic in Sierra Leone's health system: a qualitative study. *BMC Health Serv Res*. №18(1):251.
22. Iavorovskiy O.P., Skaletskiy Yu.M., Shkurba A.V. (2020) Zakhystyty i zberehty likaria: shcho mozhna i treba zrobyty. *Hazeta «Den»*. 71-72. URL: <http://day.kyiv.ua/uk/article/cuspilstvo/zahystyty-i-zberehty-likarya> (mode of acces: 26.04.2020).
23. Nahorna, A. M., Sokolova, M. P., Kononova I. G. (2016) Occupational morbidity of medical workers in ukraine as a medical and social problem *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2(47). 3-16. (in Ukrainian).

## **ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ВРЕДНЫЕ И ОПАСНЫЕ ФАКТОРЫ УСЛОВИЙ ТРУДА МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

Яворовський А.П, Брухно Р.П., Брухно О.Н.

*Аннотация На основе данных анализа литературы проведена оценка распространенности инфекционных заболеваний среди медицинских работников и определена их роль в формировании профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости данной категории работающих.*

*Исследование выполнено с использованием библиосемантического анализа (информационно-аналитического обобщения данных из научных литературных источников, нормативно-правовой базы, официальных информационных агентств). Проведен анализ заболеваемости медицинского персонала инфекционными заболеваниями различной этиологии и оценена их роль в формировании профессиональной заболеваемости медицинских работников.*

*Установлено, что данные литературы указывают на высокий риск заражения медицинского персонала, во время исполнения служебных обязанностей, условно-патогенными микроорганизмами, «классическими» инфекциями (туберкулез, вирусные гепатиты, дифтерия, корь и др.), новыми в эволюционном плане инфекционными болезнями (ВИЧ инфекция, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), COVID-19 и др.), особо опасными инфекциями (лихорадка Эбола и др.).*

*Уровни заболеваемости медицинского персонала на туберкулез, ОРВИ, грипп, тонзиллит, фарингит, ларинготрахеиты, бронхиты, кишечные инфекции, гнойничковые поражения кожи, герпетические инфекции в среднем в 1,5 - 3 раза превышают уровни заболеваемости населения. А заболеваемость медицинских работников на особо опасные инфекционные заболевания превышает заболеваемость населения в десятки раз.*

*Зделан вывод, что возбудители инфекционных заболеваний являются одними из ведущих вредных и опасных факторов производственной среды медицинских работников.*

*Существует необходимость совершенствования существующих и разработки новых подходов предупреждения профессиональной инфекционной заболеваемости медицинского персонала.*

***Ключевые слова:** инфекционная заболеваемость медицинских работников, профессиональная заболеваемость, безопасность больничной среды.*

## **THE CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIOUS DISEASES AS HARMFUL AND DANGEROUS FACTORS OF MEDICAL WORKERS' LABOR CONDITIONS.**

Yavorovsky A.P., Brukhno R.P., Brukhno O.M.

*Abstract. Purpose is to assess the prevalence of infectious diseases among medical workers and determine their role in the formation of professional and production-related morbidity in this category of workers, based on the literature analysis.*

*The study was performed using bibliosemantic analysis. An analysis of the incidence of medical personnel of infectious diseases of various etiologies is performed. Their role in the formation of occupational morbidity of medical workers is estimated.*

*Literature data indicate a high risk of contamination of medical personnel with opportunistic microorganisms, "classic" infections (tuberculosis, viral hepatitis, diphtheria, measles, etc.), new infectious diseases (HIV infection, SARS, COVID-19, etc.), especially dangerous infections (Ebola fever, etc.).*

*The incidence rates of medical personnel for tuberculosis, acute respiratory viral infections, influenza, intestinal infections, pustular skin lesions, and herpes infections are on average 1.5 to 3 times higher than the incidence of population morbidity. And the incidence of medical workers for especially dangerous infectious diseases exceeds the incidence of the population tenfold.*

*Pathogens of infectious diseases are one of the leading harmful and dangerous factors in the working environment of medical workers.*

*There is a need to improve existing and develop new approaches to prevent occupational infectious diseases of medical personnel.*

**Key words:** *infectious morbidity of medical workers, occupational morbidity, safety of the hospital environment.*

Яворовський Олександр ORCID 0000-0002-4573-8039

Брухно Роман ORCID 0000-0002-6666-397X; +38 (044) 454-49-30, brukhnoroman@ukr.net

Брухно Олеся ORCID 0000-0003-0561-6747



## ПЕРШІ РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИКОРОНАВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ТЕТЛОНГ-250»

Кузьмінов Б.П., Козловський М.М., Собєтов Б.Г., Лозинський І.М

*Науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни*

*Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького*

*м. Львів, Україна*

*Анотація. Наведено перші результати дослідження in vivo препарату «Тетлонг-250» на протикоронавірусну активність. В тестах первинного скринінгу на експериментальній моделі коронавірусної інфекції, викликаній інфікуванням лабораторних мишей вірусом гепатиту мишей, встановлено, що «Тетлонг-250» здатний проявляти в незначній мірі протективний ефект, збільшуючи резистентність тварин до летальної інфекції на 4,7 % при загибелі 80,9 % мишей в контролі. Планується проведення наступних поглиблених досліджень з використанням широкого кола схем застосування вказаного препарату.*

**Ключові слова:** *коронавірус, протівірусна активність in vivo, протівірусні засоби, препарат «Тетлонг-250».*

**Вступ.** Сучасна ситуація в світі стосовно пандемії небезпечної коронавірусної інфекції COVID-19 і безпрецедентних глобальних карантинних заходів серед людей щодо неї при відсутності ефективних засобів етіотропної терапії цього захворювання змушують спеціалістів багатьох профілів проводити терміновий пошук таких ліків серед різного роду препаратів та хімічних сполук.

За даними деяких авторів лікарський препарат для лікування хронічного алкоголізму дисульфірам здатний блокувати транскрипцію коронавірусної РНК завдяки окисленню та інгібуванню активності специфічних цитозольних тілових білків, що беруть участь у репродукції коронавірусу [1,2,3]. Оригінальним аналогом вказаного засобу є препарат «Тетлонг-250», який складає ін'єкційну форму таблетованого дисульфіраму і володіє на відміну від попереднього високою біодоступністю і проникністю в клітини організму [4].

**Мета дослідження.** Визначити в експерименті in vivo здатність препарату «Тетлонг-250» проявляти протівірусну дію щодо коронавірусу.

**Матеріали та методи дослідження.** Для створення експериментальної моделі коронавірусної інфекції було використано вірус гепатиту мишей, штам «Мищерица», отриманого в 1986 році від Інституту вірусології ім. Д.Й.Івановського АМН СРСР, який за своїми специфічними характеристиками відноситься до тієї ж підгрупи коронавірусів, до якої входить і збудник важкого гострого респіраторного синдрому, що викликав епідемію у 2002-2003 рр. – SARS-CoV, і, відповідно, збудник пандемії COVID-19 - вірус SARS-CoV-2 [5]. Білих нелінійних

лабораторних мишей масою 12-14 г інфікували вказаним вірусом доочеревинно (д/о) в дозі 30 ЛД50/0,2 мл.

Препарат «Тетлонг-250» вводили тваринам одноразово за 2 год. до інфікування доочеревинно в об'ємі 0,15 мл у розведенні 1:200. Для розведення використовували 50 % розчин диметилсульфоксиду (димексиду). Для контролю нешкідливості препарату «Тетлонг-250» для лабораторних мишей його вводили також і неінфікованим тваринам за тією ж схемою, що і для інфікованих тварин.

Противірусну активність досліджуваного засобу визначали в тестах первинного скринінгу на моделі вищезгаданої експериментальної коронавірусної інфекції згідно з вимогами і методами, рекомендованими для дослідження противірусних препаратів [6]. На кожен експериментальну умову брали по 21 миші, за якими спостерігали впродовж 14 днів. Ефективність оцінювали за ступенем захисту (у %), що визначали як різницю у виживанні між дослідною і контрольною групами [7]. Статистичну обробку результатів проводили за методом Фішера-Стьюдента [8].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження наведені в табл.1. Із даних таблиці видно, що препарат «Тетлонг-250» в умовах проведеного експерименту забезпечив виживання 23,8 % тварин, інфікованих коронавірусом гепатиту мишей летальною дозою 30 ЛД50/0,2мл при виживанні 19,1 % контрольних мишей, що вказує на його незначну статистично недостовірну ( $P > 0,05$ ) противірусну активність на рівні 4,7 % захисту.

Отримані перші результати проведеного дослідження з врахуванням особливостей перебігу даної експериментальної інфекції обумовлюють необхідність проведення наступного розширеного дослідження препарату «Тетлонг-250» з використанням широкого кола схем його застосування.

Таблиця 1

**Вплив препарату «Тетлонг-250» на резистентність мишей щодо коронавірусу гепатиту мишей**

Препарат	Доза в мл	Схеми д/о введення в годинах до (-) інфікування	% загибелі	% виживання	% захисту	P *
«Тетлонг-250»**	0,15, розведення 1:200	-2	76,2	23,8	4,7	<0,05
Контроль вірусу		(30 ЛД50)		80,9	19,1	-

Примітка 1. \* - P - коефіцієнт достовірності.

2. \*\* - при введенні препарату «Тетлонг-250» неінфікованим мишам загибелі тварин не спостерігалось.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Targeted Oxidation Strategy (TOS) for Potential Inhibition of Coronaviruses by Disulfiram — a 70-Year Old Anti-Alcoholism Drug. / Luyan Xu, Jiahui Tong, Yiran Wu et al. Submission date: 05.03.2020. Available at: [https://chemrxiv.org/articles/Targeted Oxidation Strategy TOS for Potential Inhibition of Coronaviruses by Disulfiram a 70-Year Old Anti-Alcoholism Drug/11936292](https://chemrxiv.org/articles/Targeted_Oxidation_Strategy_TOS_for_Potential_Inhibition_of_Coronaviruses_by_Disulfiram_a_70-Year_Old_Anti-Alcoholism_Drug/11936292) .
2. Disulfiram is a potent inhibitor of proteases of the caspase family. / Nobel, C. S. I.; Kimland, M.; Nicholson, D. W. at al. // Chemical Research in Toxicology 1997, 10 (12), 1319-1324.
3. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. / Lin, M. H.; Moses, D. C.; Hsieh, at al. // Antiviral Research 2018, 150, 155-163.
4. Способ получения инъекционной формы дисульфирама. / Собетов Б.Г., Собетова В.Б., Алексевич Я.И. и др. // Патент РФ № RU2013090C1 от 30.05.1990 г.
5. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К.Львова. М.: ООО «Мед. информ. агенство», 2008. – 656 с.
6. Чижов Н.П. Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций / Н.П.Чижов, Ф.И.Ершов, М.К.Индулен. - Рига: Зинатне, 1988. - 171 с.
7. Пшеничнов В.А. Стандартизация методов вирусологических исследований / В.А. Пшеничнов, Б.Ф.Семенов, Е.Г.Зезеров - М.: Медицина, -1974. - 168 с.
8. Лакин Г.Ф. Сравнение выборочных долей / Г.Ф.Лакин // Биометрия. - М.: Высшая школа, 1980. - С. 104-107.

## REFERENCES

1. Targeted Oxidation Strategy (TOS) for Potential Inhibition of Coronaviruses by Disulfiram — a 70-Year Old Anti-Alcoholism Drug. / Luyan Xu, Jiahui Tong, Yiran Wu et al. Submission date: 05.03.2020. Available at: [https://chemrxiv.org/articles/Targeted Oxidation Strategy TOS for Potential Inhibition of Coronaviruses by Disulfiram a 70-Year Old Anti-Alcoholism Drug/11936292](https://chemrxiv.org/articles/Targeted_Oxidation_Strategy_TOS_for_Potential_Inhibition_of_Coronaviruses_by_Disulfiram_a_70-Year_Old_Anti-Alcoholism_Drug/11936292) .
2. Disulfiram is a potent inhibitor of proteases of the caspase family. / Nobel, C. S. I.; Kimland, M.; Nicholson, D. W. at al. // Chemical Research in Toxicology 1997, 10 (12), 1319-1324.
3. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. / Lin, M. H.; Moses, D. C.; Hsieh, at al. // Antiviral Research 2018, 150, 155-163.
4. A method of obtaining an injectable form of disulfiram. / Sobetov B.G., Sobetova V.B., Aleksevich Ya.I. at al. // Patent RF № RU2013090C1, 30.05.1990. (ru).
5. Medical Virology: A Guide / Ed. D.K. Lvov. M.: ООО «Med. Inform. Agency», 2008. – 656 p. (ru).
6. N.Chizhov, F.Yershov, M.Indulen. The basics of experimental chemotherapy for viral infections. Riga. :Zinatne. 1988. -171p. (ru).

13. V.Pshenichnov, B.Semenov, E.Zezerov. Standardization of virological research methods. М.: Meditsina. 1974. -168p. (ru)..
14. G.Lakin. Comparison of sample shares. "Biometrics". М.: Vysshaya shkola. 1980.: 104-107. (ru).

### **ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИВОКОРОНАВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ТЕТЛОНГ-250»**

Кузьминов Б.П., Козловский М.М., Собетов Б.Г., Лозинский И.Н.

*Аннотация. Приведены первые результаты исследования in vivo препарата «Тетлонг-250» на противокоронавирусную активность. В тестах первичного скрининга на экспериментальной модели коронавирусной инфекции, вызванной инфицированием лабораторных мышей вирусом гепатита мышей, установлено, что «Тетлонг-250» способен проявить в незначительной степени протективный эффект, увеличивая резистентность животных относительно летальной инфекции на 4,7 % при гибели 80,9 % мышей в контроле. Планируется проведение последующих углубленных исследований с использованием широкого круга схем применения указанного препарата.*

**Ключевые слова:** *коронавирус, противовирусная активность in vivo, антивирусные средства, препарат «Тетлонг-250».*

### **THE FIRST RESULTS OF THE STUDY OF TETLONG-250 AGAINST CORONAVIRAL INFECTION**

Kuzminov B.P. .Kozlovskiy M.M.,Sobetov B.G., Lozinskyi I.N.

*Abstract. The first results of the in vivo study of the drug "Tetlong-250" for anticoronaviral activity are given. In primary screening tests on an experimental model of coronavirus infection caused by infection of laboratory mice with hepatitis virus, mice found that the official drug for the treatment of alcoholism and drug addiction "Tetlong-250" is able to show a slight protective effect. Animal resistance to lethal infection increased by 4.7% with 80.9% of mice in control. The following in-depth studies are planned to be carried out using a wider range of drug regimens.*

**Keywords:** *coronavirus, in vivo antiviral activity, antiviral agents, "Tetlong-250" preparation.*

Кузьмінов Борис, ORCID ID 0000-0002-8693-1046 ; +38(098) 019 6889,  
kuzminovborys@gmail.com.

Козловський Михайло, ORCID ID 0000-0001-6440-0335

Лозинський Ігор, ORCID ID 0000-0001-9980-9093

УДК 543.31:615.218.2[001.891.5

## СВІТОВИЙ ДОСВІД РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ШКІДЛИВОГО ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ ВИРОБНИЦТВА

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

*Анотація. Вивчено досвід розробки гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин на робочому місці працівників фармацевтичних підприємств у країнах з найбільш розвинутим фармацевтичним комплексом. Показано, що на сьогоднішній день у світі уніфікованими та надійними критеріями регламентації допустимого вмісту шкідливих хімічних сполук у повітрі робочої зони є прийняті ІЛО межі професійного впливу чи OELs. Динамічний розвиток обсягів фармацевтичного виробництва та швидке збільшення асортименту препаратів спонукає виробників до впровадження альтернативних стандартів – внутрішніх (галузевих) гігієнічних регламентів, розробка яких не є довготривалою та не потребує надто великих економічних затрат. Як результат, розбіжність у величинах нормативів на одні і ті ж речовини створює проблему вибору найбільш вірогідного значення. Процес гармонізації OELs на міжнародному рівні повинен сприяти узгодженню методів оцінювання ризиків впливу хімічних речовин на виробництві. Впровадження в Україні світового досвіду регламентації шкідливого впливу лікарських засобів в умовах виробництва, дозволить не лише досягнути політичних цілей, а й оптимізувати вітчизняну систему гігієнічного регламентування.*

**Ключові слова:** *шкідливі речовини, фармацевтичні підприємства, межі професійного впливу, галузеві регламенти, гармонізація гігієнічних нормативів.*

**Вступ.** Хіміко-фармацевтичне виробництво належить до числа провідних високотехнологічних секторів промисловості, які визначають стратегічну безпеку сучасних держав та мають вагомий вплив на розвиток політичних та економічних процесів. В 2018 році видатки на наукові розробки у фармацевтичній промисловості складала біля 179 мільярдів доларів США [1, 2]. Для прикладу, згідно з даними глобальної консалтингової компанії McKinsey & Company (звіт «Polska 2025»), в доданій вартості продукції найбільшого в Центральній Європі та шостого за величиною в Європейском Союзі Польського фармацевтичного ринку, найвагомішу частку займає саме виробництво (від 70 % до 90 %), забезпечуючи більш ніж 100 тис. робочих місць [3].

Фармацевтична індустрія України впродовж останніх років також демонструє стійку тенденцію до зростання обсягів виробництва, виготовляючи близько чверті від більш ніж 13 тис. найменувань лікарських препаратів [4-6]. За даними Держстату України [7, 8] обсяг реалізованої фармацевтичної продукції становив на 2018 рік 1,1 % від загальної кількості, що в грошовому еквіваленті відповідало 34633,2 млн. грн.; зайнятість населення у виробництві лікарських засобів

– 0,15 %. Основними групами препаратів є анальгетики, серцевосудинні препарати, вітаміни, засоби для лікування ендокринної та респіраторної систем, шлунково-кишкового тракту і антибіотики.

Фармацевтична продукція, призначена покращувати здоров'я людини, в умовах виробництва може наносити значну шкоду працівникам [9-15]. Захист працівників фармацевтичних підприємств від впливу шкідливих речовин є обов'язковою вимогою майже в усіх країнах світу і, у зв'язку з цим в багатьох з них встановлюються відповідні правові стандарти [16-19]. В першу чергу це стосується держав, які володіють одними з найпотужніших фармацевтичних комплексів, а саме – Сполучені Штати Америки (США), країни Європейського Союзу та ін.

На даний момент Україна в питаннях охорони праці робітників стоїть на шляху імплементації міжнародних стандартів у вітчизняну нормативно-правову базу [20-22], тому вивчення світового досвіду з розробки гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин у такому стратегічно важливому секторі економіки, як виробництво фармацевтичних препаратів, є надзвичайно актуальним.

**Мета дослідження:** вивчення досвіду розробки гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних речовин на робочому місці працівників фармацевтичних підприємств у зарубіжних країнах.

**Матеріали та методи досліджень:** аналіз даних літератури та нормативно-правових актів країн з найбільш розвинутими фармацевтичними секторами економіки, вивчення методичного забезпечення розробки та впровадження регламентів допустимого впливу лікарських засобів в умовах виробництва.

**Результати та їх обговорення.** У 1997 році Міжнародною організацією праці (International Labour Organization чи ILO) було запроваджено термін «Occupational exposure limit» чи «OEL» в перекладі «межа професійного впливу», як уніфікований кількісний показник впливу шкідливих хімічних речовин на робочому місці. Інша назва таких нормативів – ліміти, встановлені за показниками впливу на здоров'я, або Health-Based Exposure Limits. Розробляються вони виходячи з принципу оцінки залежності між впливом шкідливих хімічних речовин на здоров'я працівників і рівнем їх виробничої експозиції і є усередненими концентраціями хімічної речовини в повітрі у зоні дихання працівника, віднесеними до певного відлікового часового відрізка. При цьому шкідлива речовина, яка знаходиться в повітрі на рівні регламентованої концентрації ( $\text{mg}/\text{m}^3$  чи ppm), не повинна негативно впливати на людину та її потомство [23-25].

При розробці OEL ретельно оцінюється наявна наукова інформація з залученням десятків робочих груп та різноманітних установ. Як результат, процес впровадження нормативів

достатньо довготривалий і, до прикладу, лише етап розгляду матеріалів вповноваженими організаціями триває декілька місяців [26-28].

Серед усіх типів OELs найпоширенішими є так звані гранично допустимі величини чи Threshold limit values (TLVs) – регламенти, які запроваджені Американською конференцією урядових промислових гігієністів чи ACGIH (США). Threshold limit value – це максимальна щоденна концентрація небезпечних речовин, що потрапляють у повітря, впливу яких можуть піддаватися здорові працівники щоденно упродовж всього робочого стажу (за умови 8 годинної зміни та 40 годинного робочого тижня), не відчуючи значних несприятливих наслідків для здоров'я [29, 30]. Такі країни як Австралія, Ірландія використовують величини TLVs, прийняті ACGIH; в Бразилії, за виключенням невеликого переліку речовин, використовують TLVs, перераховані на 48 годинний робочий тиждень.

Слід зауважити, що регламенти TLVs (ACGIH) у США не мають регуляторного статусу, а є основою для розробки регламентів, які затверджуються на державному рівні – Permissible Exposure Limit (PEL) і розробляються Національним інститутом праці (National Institute for occupational safety and Health чи NIOSH), встановлюються і публікуються Адміністрацією з охорони праці чи Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Відповідно PEL – це максимально допустима верхня межа впливу небезпечної речовини, якому може піддаватися працівник протягом 8 годин і за своєю суттю PEL майже аналогічний TLV.

Ще одним критерієм шкідливої дії хімічних речовин на виробництві в США є рекомендований ліміт впливу (REL). Він не має регуляторного статусу і означає верхній рівень впливу небезпечних речовин, який, згідно з NIOSH, захищає безпеку та здоров'я працівників упродовж робочого часу, якщо його використовувати в поєднанні з іншими превентивними заходами (маркування безпеки, навчання працівників, використання засобів індивідуального захисту і таке ін.). В певній мірі OSHA відштовхується від значень REL при розробці Permissible Exposure Limit.

Всі вищенаведені типи регламентів поділяються на три категорії: Time-weighted average (наприклад TLV-TWA) - максимальна середня концентрація хімічної речовини в повітрі, яка розрахована на 8 годинний робочий день 40 годин щотижня (період тестування повітря 8 годин з подальшим розділенням ; short-term exposure limit (наприклад TLV-STEL) – максимальна середня концентрація хімічної речовини в повітрі, значення якої не може перевищуватись упродовж 15 хв., та – ceiling limit (наприклад TLV-C) – величина, яку не можна перевищувати в жодному разі і за жоден період часу і яка застосовується для речовин з подразнювальним ефектом чи ефектом, який настає негайно. На практиці для об'єктивного оцінювання впливу небезпечних речовин на робочому місці працівника, враховуються всі три категорії нормативів [31].

Наступним прикладом поширених типів регламентів допустимого вмісту шкідливих хімічних речовин є нормативи, які запроваджуються Європейською комісією. Це – граничні величини виробничої експозиції (Occupational exposure limit values чи OELVs), запроваджені Директивою Ради Євросоюзу № 98/24/ЄС від 07.04.1998 [18, 24, 32]. Ця Директива встановлює загальні принципи оцінки та запобігання ризикам на виробництві від використання хімічних речовин та включає правову базу для орієнтовних (інакше – інформаційних чи рекомендаційних) граничних значень (IOELV), обов'язкових граничних значень (BOELVs) та обов'язкових біологічних граничних значень (BLV). Орієнтовні OELV є обмеженнями, заснованими на критеріях впливу на здоров'я, і встановлюються лише для речовин, щодо яких можна визначити поріг або рівень впливу. Донедавна цю функцію виконував Науковий комітет Європейської комісії з питань обмеження професійної експозиції (SCOEL), а з 2019 року наукова оцінка взаємозв'язку між впливом небезпечних хімічних речовин на здоров'я та рівнем професійного опромінення проводиться Комітетом з оцінки ризику (RAC) Європейського агентства з хімічних речовин (ECHA). Для будь-якої хімічної речовини, для якої встановлено IOELV на рівні Співтовариства, держави-члени повинні встановити національну граничну величину професійного опромінення, враховуючи граничне значення Співтовариства, визначаючи його природу відповідно до національного законодавства та практики [33]. Для будь-якого хімічного агента, для якого встановлено BOELV, держави-члени повинні встановити відповідне національне обов'язкове граничне значення, але яке не повинно перевищуватиме BOELV. Терміни - Najwyższe dopuszczalne stężenie чи NDS (Польща), Maximale Arbeitsplatz-Konzentration чи MAKs (Німеччина), Workplace Exposure Limit чи WEL (Великобританія) та інші використовуються різними європейськими країнами і є синонімами до OEL [26].

Для деяких речовин, в основному для тих, які впливають на шкіру, на центральну нервову систему, роботу серця, встановлюються ліміти при короткотривалій дії (short-term exposure limit чи STEL). При цьому норматив відноситься до періоду 15 хв. чи менше і вплив не повинен відбуватися більше ніж чотири рази на 8-годинну робочу зміну з мінімальним інтервалом 1 година.

Ліміти професійного впливу - TLV, PEL, REL, OEL, та ін., як би вони не називались, на сьогоднішній день залишаються однією з найважливіших складових процесу оцінки ризиків та управління ризиками дії шкідливих хімічних речовин на виробництві та їх використання є основою практики з гігієни праці. В основі розробки цих нормативів лежить емпірична модель «доза-відповідь», яка включає ідентифікацію підпорогового рівня впливу хімічних факторів [27, 28, 34, 35]. В той же час набувають розвитку підходи, які стосуються нових методів інтерпретації отриманих ефектів з використанням сучасних досягнень з фізіологічної та біологічної науки, пошуку нових чутливих біомаркерів ранніх ефектів, шляхів екстраполяції отриманих даних на



людський організм, використання факторів невизначеності (uncertainty factors чи UFs) при екстраполяції [36-40]. Актуальним на даний момент є питання розробки лімітів для низькомолекулярних хімічних респіраторних алергенів, які на думку деяких авторів, слугують прикладом особливо складних випадків для інтерпретації, і у зв'язку з цим такі регламенти переважно встановлюються за епідеміологічними критеріями [41].

Активні фармацевтичні інгредієнти (інакше – АФІ чи субстанції) є хімічними речовинами, тим не менше вони володіють вираженою специфічною активністю, так як спеціально розроблені для взаємодії з відповідними рецепторами організму людини та з метою модифікації його функціонування [42, 43]. Від більшості промислових хімікатів лікарські засоби відрізняються тим, що вже на стадії виробництва супроводжуються широким спектром даних, які включають токсикологічні характеристики та інформацію щодо впливу на людину [44-47]. Ці фактори та багато інших вносять у процес розробки превентивних заходів безпеки на виробництвах фармацевтичних препаратів свої особливості.

Основні положення щодо поліпшення виробничого середовища для забезпечення належного рівня охорони праці, безпеки і здоров'я працівників в ЄС регулюються Директивою № 89/391/ЄЕС від 12.06.1989 р. «Про впровадження заходів для заохочення вдосконалень у сфері безпеки і охорони здоров'я працівників під час роботи», зокрема, говориться: «...в межах своїх обов'язків роботодавець вживає заходів, необхідних для безпеки і охорони здоров'я працівників, включаючи заходи щодо запобігання професійним небезпекам, інформування і навчання, а також підготовки належних організаційних заходів і необхідних засобів»; «...Роботодавець, відповідно до характеру діяльності підприємства або виробництва зобов'язаний оцінити загрози для безпеки та здоров'я працівників, зокрема, при виборі засобів праці, хімічних речовин і сумішей, а також при облаштуванні робочих місць»;

«...Держави-члени можуть визначати з урахуванням характеру діяльності і масштабів підприємства, категорії підприємств, в яких роботодавець може прийняти на себе відповідальність за заходи, якщо він має необхідні для цього якості» [18]. Основним нормативним актом ЄС з регулювання виробництва, розміщення та застосування на європейському ринку хімічних речовин є Регламент ЄС № 1907/2006 від 18 грудня 2006 року (так званий регламент REACH – Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of chemicals чи Реєстрація, Оцінка, Дозвіл і обмеження хімічних речовин). Згідно з Регламентом REACH виробники та імпортери зобов'язані надавати до центральної бази даних в Європейському хімічному агентстві (ECHA) всю необхідну інформацію про властивості хімічних речовин, що дозволило б гарантувати їх безпечне використання [48, 49].

До хімічних речовин, на які не поширюється дія Регламенту REACH, відноситься продукція медичного призначення. Проте Директивою Ради № 98/24/ЄС від 07.04.1998 р. регулюється

захист робітників від впливу хімічних речовин, в якій вказано: «...під визначення небезпечних хімічних речовин підпадають будь-які хімічні речовини, що відповідають зазначеним критеріям (мова йде про чинну систему класифікації, пакування та етикетування небезпечних речовин та препаратів), а також речовини, які хоч і не відповідають зазначеним критеріям, але через свої фізико-хімічні чи токсикологічні властивості, або через їх наявність і спосіб використання на робочих місцях можуть створювати загрозу для безпеки і здоров'я працівників» [49]. Таким чином ідентифікація небезпеки від впливу лікарських засобів на виробництві, як і інших хімічних речовин, регулюється на державному рівні.

У 1986 році вперше Адміністрацією з охорони праці США (OSHA) було опублікувало вказівки щодо управління ризиками від впливу лікарських засобів на робочому місці, а саме – цитотоксичних (протипухлинних) препаратів (Yodaiken, 1986). В 1990 році NIOSH та Американське товариство лікарняних фармацевтів (ASHP) розглянули вплив на виробництві інших субстанцій з врахуванням специфічних характеристик, а саме – генотоксичність, карциногенна дія, тератогенна дія, репродуктивна токсичність та ембріотоксичність, здатність негативно впливати на рівні низьких доз, переосмисливши термін «небезпечний препарат» за межами безпосередньо цитотоксичності.

Питання негативного впливу лікарських засобів на робітників фармпідприємств на даний момент не втратило своєї актуальності. Так, в структурі професійної захворюваності робітників фармацевтичного сектору переважають хвороби нервової системи, хвороби системи кровообігу, хвороби органів дихання; досить часто зустрічаються алергічні прояви в тому числі контактні дерматити [13-15]. Проте, як показав аналіз офіційних баз даних гігієнічних регламентів допустимого впливу хімічних сполук на робітників, встановлені регуляторними органами, лише небагато АФІ мають професійні ліміти – OELs чи BOELs (ЄС), PEL (США), та ін. У переліку, затвердженому Європейською комісією, який включає 8 директив (Chemical Agents Directive) [50], згадується лише 1 субстанція; у переліку, затвердженому OSHA - 5 [51], серед NDS (najwyższe dopuszczalne stężenie, Польща) – 7 [52], серед WELs (workplace exposure limits, Великобританія) - біля 20 величин [53]. Тому на перший погляд може видатись, що, не дивлячись на актуальність питання, в світі майже не відбувається регуляторних процесів у сфері відвернення хімічної небезпеки працівників фармпідприємств. Відповідь слід шукати саме в особливостях функціонування таких підприємств. Так, підприємства фармсектору промисловості характеризуються швидким збільшенням асортименту продукції, використанням речовин в невеликих об'ємах, незначною кількістю працівників, які контактують з однією і тією ж речовиною, використанням одних і тих же потужностей для виготовлення різних препаратів і таке ін. Виробництво лікарських засобів відбувається у строго регламентованих умовах з дотриманням вимог належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice (GMP)

guidelines), забруднення виробничої зони, зокрема, активними фармацевтичними інгредієнтами, опосередковано регламентується «Настановою щодо встановлення лімітів впливу на здоров'я для ідентифікації ризику при виробництві різних лікарських засобів на спільній ділянці» (Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products) [54, 55]. Досить довготривалий та складний процес встановлення лімітів професійного впливу (OELs) спонукає роботодавців фармацевтичної галузі до розробки альтернативних стандартів - внутрішніх гігієнічних регламентів [57-60], і ця інформація міститься, зокрема, у паспортах безпеки речовини (Safety data sheet) з вказівкою розробника нормативу, наприклад: «Pfizer OEL TWA» чи «Hospira EEL», де EEL – термін, прийнятий виробником Hospira, Inc, а саме «межа впливу на робітника».

Одним із методів оцінювання небезпеки впливу АФІ на працівників є використання поділу на так звані професійні категорії (чи контрольні смуги) впливу на робочому місці: Occupational exposure banding (OEB) - прийняті в США, або інакше hazard banding – ЄС, також використовується назва - performance-based exposure control limit (PB-ECL). Категорії розробляються переважно на етапі впровадження препаратів на виробництво для нових або існуючих АФІ, які не мають офіційних OEL і часто за недостатньої кількості фармакологічних та токсикологічних даних [56, 57, 60].

Концепцію контрольних смуг для контролю факторів впливу небезпечних субстанцій фармацевтична індустрія використовує вже понад 20 років. При цьому встановлення контрольних смуг – це процес віднесення сполуки до категорії небезпеки, яка відповідає діапазону концентрацій у повітрі. Критеріями є притаманні сполукам токсикологічні та фармакологічні властивості. Мета цієї процедури – забезпечення адекватного адміністративного та інженерного контролю безпеки виробництва. Як приклад можна навести підхід, прийнятий трансконтинентальною фармацевтичною компанією Merck & Co., Inc. В табл. 1 наведено критерії, за якими зараховуються речовини до тієї чи іншої категорії (смуги), а на рис. 1 показано відповідні концентрації у повітрі.

## Критерії, які використовуються для розподілу сполук за категоріями PB-ECL [57].

Table I. Enrolment criteria for Performance-Based Exposure Control Limits (PB-ECLs)						
Enrolment Criteria	PB-ECL Category					
	1	2	3	3+	4	5
Potency (mg/day)	>100	10-100	1-10	0.1-1	<0.01	<0.01
Severity of Acute (Life-Threatening) Effects	Low	Low/Moderate	Moderate	Moderate/High	High	Extreme
Acute Warning Properties	Excellent	Good	Fair	Fair/Poor	Poor	None
Onset of Warning Symptoms	Immediate	Immediate	Immediate	May Be Delayed	Delayed	None
Medically Treatable	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes/No	No
Need for Medical Intervention	Not Required	Not Required	May be Required	May Be Required	Required	Required Immediately
Acute Toxicity Oral LD50 (mg/kg)	Slight >500	Moderate 50-500	High 5-50	Very High 0.5-5	Extreme 0.05-0.5	Super <0.05
Irritation	Not an Irritant	Slight to Moderate	Moderate Irritant	Severe Irritant	Corrosive	Extreme Corrosive
Sensitization	Not a Sensitizer	Mild Sensitizer	Moderate Sensitizer	Strong Sensitizer	Extreme Sensitizer	Extreme Sensitizer
Likelihood of Chronic Effects (e.g., Cancer, Repro)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known
Severity of Chronic (Life-Shortening) Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Cumulative Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Reversibility	Reversible	Reversible	Reversible	Slowly Reversible	Irreversible	Irreversible
Alternation of Quality Of Life (Disability)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known

## Performance-Based Exposure Control Limits

PB-ECL Category					
1	2	3	3+	4	5
Exposure Control Limit					
>1 mg/m <sup>3</sup>	1 mg/m <sup>3</sup>	100 ug/m <sup>3</sup>	10 ug/m <sup>3</sup>	1 ug/m <sup>3</sup>	<1 ug/m <sup>3</sup>
>10 mg/100 cm <sup>2</sup>	10 mg/100 cm <sup>2</sup>	1 mg/100 cm <sup>2</sup>	100 ug/100 cm <sup>2</sup>	10 ug/100 cm <sup>2</sup>	<10 ug/100 cm <sup>2</sup>

Рис. 1. Розподіл концентрацій речовини у повітрі за номерами категорій [57].

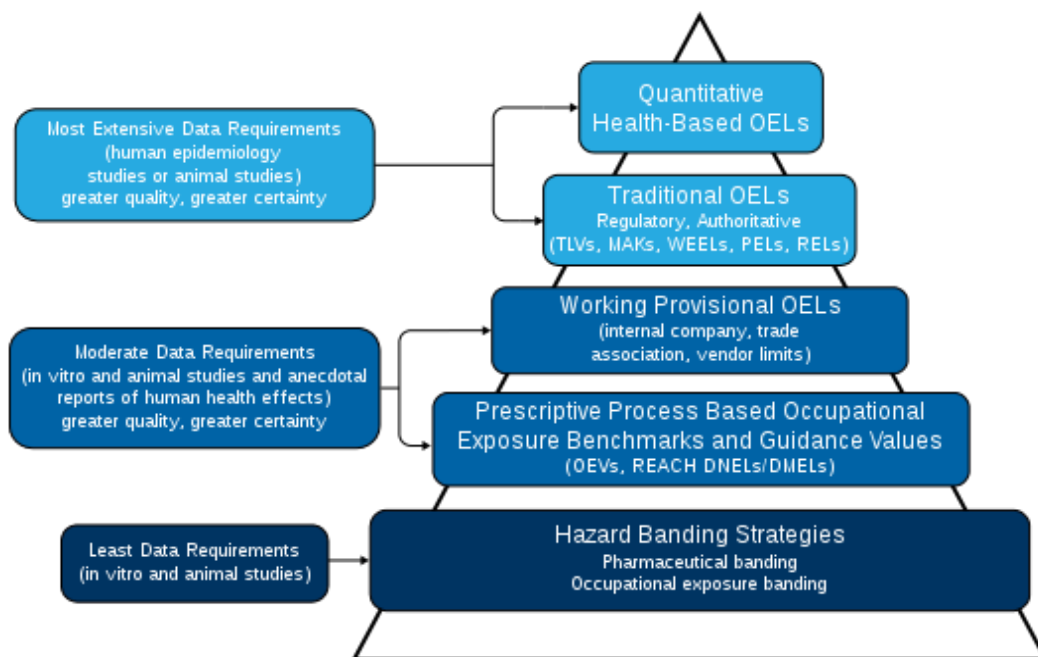
Межі концентрацій, вказані на рис. 1, відносяться до 8 годинного робочого дня і конвертуються у категорії, які потребують тих чи інших превентивних заходів (табл. 2, Bruce D Naumann, 2006). Так, група А чи категорія 1 – узгоджується з вимогами GMP, а D (4 і 5) – означає необхідність в консультації спеціалістів і при цьому виключається прямий контакт працівників з речовиною.

Таблиця 2

**Віднесення речовин до категорій безпеки з уточненням відповідних превентивних заходів [57]**

Table III. Comparison of HSE Hazard Categories and Merck PB-ECL Categories		
Control Bank	HSE Hazard Group	Merck PB-ECL Category
>1-10 mg/m <sup>3</sup>	A – Use Good Industrial Hygiene Practice	1 – Good manufacturing practices
>0.1-1 mg/m <sup>3</sup>	B – Use local exhaust ventilation	2 – Good manufacturing practices (with local exhaust ventilation)
>0.01-0.1 mg/m <sup>3</sup>	C – Enclose process	3 – Essentially no open handling (ventilated enclosures required)
>0.001-0.01 mg/m <sup>3</sup>	D – Seek specialist advice	3+ – Virtually no open handling (containment systems required)
≤0.001 mg/m <sup>3</sup>	D – Seek specialist advice	4 – No open handling (closed systems required)
≤0.001 mg/m <sup>3</sup>	D – Seek specialist advice	5 – No manual operations/human intervention (robotics or remote operations required)

Слід наголосити, що в ієрархічній піраміді лімітів допустимого впливу хімічних речовин на виробництві (рис. 2) внутрішні галузеві стандарти фармпідприємств розміщені знизу, вони розробляються як тимчасові, часто на основі обмеженого набору вихідних даних токсичності речовин і є саме внутрішніми нормативами.



**Рис. 2. Ієрархія меж професійного впливу [62].**

Тим не менше, вітчизняним виробникам лікарських засобів, на які встановлені гігієнічні регламенти на рівні, нижчому ніж  $0,1 \text{ мг/м}^3$ , слід взяти до уваги рекомендації принципу встановлення небезпечних смуг та впровадити відповідні превентивні заходи. Особливо це стосується процесу наважування субстанцій, який, здебільшого здійснюється вручну і суперечить вимогам категорій C і D табл. 2 про мінімізацію чи недопустимість прямого контакту працівників з речовиною.

Активне впровадження у практику професійної гігієни стратегій управління ризиками диктує необхідність розробки для захисту робітників фармацевтичних підприємств саме традиційних OEL. Цей науковий підхід використовує всі аспекти фармакології, токсикології *in vitro* та *in-vivo*, клінічного терапевтичного профілю побічних ефектів, які розглядаються групою уповноважених на рівні держав токсикологів [26, 56, 63, 64].

Достатньо надійним нормативом професійного впливу лікарських засобів на робітників вважаються OEL та Health-Based OEL – так звані ліміти впливу на здоров'я (рис 2). Вони розробляються з врахуванням даних доклінічних досліджень лікарських засобів та значень відправної точки - Point of Departure чи POD (наприклад, NOAEL (no-observed-adverse-effect level – найбільша концентрація або кількість речовини, що не викликає видимих несприятливих змін організму), базової дози (benchmark dose, BMD), рідше - LOAEL (lowest-observed-adverse-effect level чи найнижчий рівень спостережуваних ефектів) і містяться у відповідних базах даних, наприклад «Food and Drug Administration» (США), European Medicines Agency (ЄС) та ін. [58, 65,

66]. Одним із найбільш надійних шляхів розробки OELs та Health-Based OEL є використання методології, запропонованої Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) [27].

Прикладом OEL є ECLs (Exposure Control Limits або граничні норми контролю експозиції) [67]. При розрахунку концентрацій в повітрі застосовуються відповідні формули, які враховують середньостатистичну вагу людини, об'єм повітря, який людина вдихає упродовж 8 годин, час настання стабільної концентрації сполуки у плазмі, фактори надійності чи поправочні коефіцієнти (екстраполяція між видами, внутрішньовидова мінливість, наявність віддалених та специфічних ефектів впливу – генотоксичність, канцерогенність, нейротоксичність, тератогенність, сенсibiliзуюча дія і таке ін.), відсоток абсорбованої речовини [36, 44, 56].

Відповідальним етапом при встановленні вищенаведених типів регламентів є екстраполяція даних доклінічних та клінічних випробувань на організм людини в умовах виробництва і саме цей процес піддається багатьма науковцями критиці. При цьому величини POD, які використовують для обрахунку OEL не завжди враховують вклад специфічних ефектів, кореляцію між ступенем біодоступності субстанцій, отриманим за фармакологічними дослідженнями та за професійного впливу субстанції. Так, фармакодинамічні дані вказують, що інгаляційний вплив речовин, які знаходяться в повітрі, може бути пов'язаний з набагато більшим ризиком несприятливого впливу на здоров'я, ніж при їх терапевтичному застосуванні, що пояснюється більш швидкою та повною системною абсорбцією, ніж аналогічна доза, що вводиться зазвичай перорально [64, 67-70]. Саме з цих міркувань використання значень терапевтичних доз як POD вважається найменш адекватним підходом при обрахунку OELs. Обмеженнями при цьому є наявність у речовин канцерогенних властивостей, також якщо ліки призначені для спасіння життя від важких хвороб чи для використання в екстремальних ситуаціях, коли терапевтична доза достатньо висока. [44, 63, 71]. Вищенаведені факти варто врахувати вітчизняним науковцям, які займаються розробкою регламентів допустимого впливу лікарських засобів у повітрі робочої зони керуючись методичними вказівками «Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць» [72], звернувши особливу увагу на етапи встановлення порогів дії лімітуючих показників, вибору коефіцієнтів запасу та питання доцільності використання терапевтичних доз речовин.

Прошло вже понад століття з моменту, коли вперше було впроваджено ліміти професійного впливу хімічних речовин у практику спеціалістів промислової гігієни. За цей час змінились не лише підходи до встановлення OELs, а й типи та шляхи їх використання. За даними GESTIS - International limit values for chemical agents, для аспірину (ацетилсаліцилової кислоти) розроблено нормативи у 15 країнах світу і при цьому встановлено величини OEL на рівні 5 мг/м<sup>3</sup> та 0,5 мг/м<sup>3</sup>, тобто значення різняться на порядок. Для іншого, досить поширеного препарату –

нітрогліцерину, розроблено нормативи у 5 країнах і величини OEL коливаються від 0,03 мг/м<sup>3</sup> до 0,2 мг/м<sup>3</sup> [73]. Як результат спеціалісти з гігієни праці стикаються з проблемою вибору найбільш вірогідного значення нормативу [74, 75]. У зв'язку з цим декілька років тому було започатковано процес гармонізації OELs на міжнародному рівні, який повинен сприяти узгодженню методів оцінювання ризиків впливу хімічних речовин на виробництві та підвищенню здатності задіяних сторін, включаючи регуляторні органи, розуміти та приймати отримані значення нормативів [76]. При цьому наголошується, що основним тестом на визначення того, чи був належним чином встановлений OEL, є тест на досягнення балансу між раціональним використанням технічних ресурсів та ступенем захисту здоров'я працівників.

#### **Висновки:**

1. Унікованими і надійними критеріями регламентації допустимого вмісту шкідливих хімічних сполук в повітрі робочої зони є прийняті Міжнародною організацією праці (ILO) межі професійного впливу (OELs), аналоги яких TLVs і PELs (США), OELs (ЄС), NDS (Польща), MAKs (Німеччина), WELs (Великобританія). Процес створення OEL досить тривалий і базується на ретельному оцінюванні наукової інформації.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів дозволяють ще до розробки гігієнічних регламентів в повітрі робочої зони отримати токсикологічну характеристику і широкий спектр даних про вплив на організм активних фармацевтичних інгредієнтів, що вигідно відрізняє їх від більшості промислових хімічних речовин та повинно враховуватися при розробці меж професійного впливу.
3. Динамічний розвиток обсягів фармацевтичного виробництва і швидке збільшення асортименту препаратів спонукає виробників до впровадження альтернативних стандартів - внутрішніх (галузевих) гігієнічних регламентів, розробка яких не є довготривалою і не вимагає занадто великих економічних витрат.
4. Різниця у величинах гігієнічних нормативів для одних і тих же шкідливих хімічних речовин створює проблему вибору найбільш ймовірного значення регламенту. У зв'язку з цим розпочато процес гармонізації OELs на міжнародному рівні, який повинен сприяти узгодженню методів оцінки ризиків впливу шкідливих хімічних речовин на виробництві.
5. Впровадження в Україні світового досвіду як в наукових так і регуляторних аспектів регламентації шкідливого впливу активних фармацевтичних інгредієнтів в умовах виробництва, дозволить не тільки досягти політичних цілей, а й оптимізувати вітчизняну систему гігієнічного регламентування.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ (REFERENCES)**

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ. 2016 May; 47:20-33 DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.



2. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2019. URL: <https://www.efpia.eu/media/413006/the-pharmaceutical-industry-in-figures.pdf> (дата звернення: 10.04.2020).
3. Poland 2025: Europe's new growth engine. URL: <https://www.mckinsey.com/pl/~media/McKinsey/Locations/Europe%20and%20Middle%20East/Polska/Raporty/Polska%202025%20Nowy%20motor%20wzrostu%20w%20Europie/Poland%202025%20-%20report%20in%20English.ashx> (дата звернення: 05.04.2020).
4. Кулицький С. Фармацевтична галузь і фармацевтичний ринок в Україні: стан і проблеми розвитку. Україна: події, факти, коментарі. 2019; 6:41-53. URL: <http://nbuviar.gov.ua/images/ukraine/2019/ukr6.pdf> (дата звернення: 10.04.2020). (Kulytskyi S. Pharmaceutical industry and pharmaceutical market in Ukraine: state and problems of development. Ukraina: Podii, Fakty, Komentari. 2019; 6:41-53. URL: <http://nbuviar.gov.ua/images/ukraine/2019/ukr6.pdf> (data zvernennia 10.04.2020)).
5. Кузьмінська НЛ, Місяйло ОВ. Основні тенденції розвитку фармацевтичного ринку в Україні. Східна Європа: економіка, бізнес та управління. 2018; 17:787-791 (Kuzminska NL, Misaiilo OV. The main trends in the pharmaceutical market in Ukraine. Skhidna Yevropa: ekonomika, biznes ta upravlinnia. 2018; 17:787-791).
6. Гречко АВ, Лучка ВВ. Тенденції та перспективи розвитку фармацевтичного ринку. Проблеми і перспективи економіки та управління. 2018; 21:5-12 (Hrechko AV, Luchka VV. Trends and prospects for the development of the pharmaceutical market. Problemy i perspektyvy ekonomiky ta upravlinnia. 2018; 21:5-12).
7. Бачення 2020: План дій у сфері розвитку фармацевтичного сектору в Україні. Американська торгівельна палата в Україні. Бізнес-центр «Горизонт Парк». URL: [https://chamber.ua/wp-content/uploads/2020/01/vision\\_2020\\_health\\_\\_ua.pdf](https://chamber.ua/wp-content/uploads/2020/01/vision_2020_health__ua.pdf) (дата звернення: 10.04.2020) (Bachennia 2020: Plan dii u sferi rozvytku farmatsevychnoho sektoru v Ukraini. Amerykanska torhivelna palata v Ukraini Biznes-tseentr «Horyzont Park». URL: [https://chamber.ua/wp-content/uploads/2020/01/vision\\_2020\\_health\\_\\_ua.pdf](https://chamber.ua/wp-content/uploads/2020/01/vision_2020_health__ua.pdf) (data zvernennia: 10.04.2020)..
8. Держстат України. URL: [http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2013/pr/orp\\_rik/orp\\_rik\\_u.htm](http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2013/pr/orp_rik/orp_rik_u.htm) (дата звернення: 10.04.2020) (Derzhstat Ukrainy. URL: [http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2013/pr/orp\\_rik/orp\\_rik\\_u.htm](http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2013/pr/orp_rik/orp_rik_u.htm) (data zvernennia: 10.04.2020)).
9. Загорій ГВ, Пономаренко МС, Трохимчук ВВ, Дроздова АО, Григорук ЮМ. Порівняльний структурно-статистичний аналіз захворюваності з тимчасовою втратою працездатності персоналу ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» у взаємозв'язку з реінжиніринговими процесами в стратегії прискореного розвитку підприємства (1996 – 2000 та 2006 – 2010

pp.). Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевті. 2012; 1:38-44 (Zahorii HV, Ponomarenko MS, Trokhymchuk VV, Drozdova AO, Hryhoruk YuM. Comparative structural and statistical analysis of morbidity with temporary disability of the staff of CJSC «Pharmaceutical Company «Darnytsia» in conjunction with reengineering processes in the strategy of accelerated development of the enterprise (1996 - 2000 and 2006 - 2010). Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. 2012; 1:38-44).

10. Pośniak Małgorzata, Bartoszko Dorota Danuta. Analiza i ocena zagrożeń chemicznych w procesie produkcji leków. Warszawa; 2009. 68 p.

11. Sayadi MH, Trivedy RK, Pathak RK Pollution of pharmaceuticals in environment. *Jr. of Industrial Pollution Control*. 2010; 26(1):89-94. DOI: 10.1515/limre-2017-0010.

12. Joakim Larsson DG. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014; 19 Nov; 369(1656): 20130571. DOI: 10.1098/rstb.2013.0571.

13. Рега Ні, Ястремська СО, Дичко ГД. Проблеми професійної захворюваності серед фармацевтичних працівників. *Медсестринство*. 2013; 2:21-5 (Reha NI, Yastremska SO, Dychko HD. Problems of occupational morbidity among pharmaceutical workers. *Medsestrynstvo*. 2013; 2:21-5).

14. Irene M Gathuru, Jeanine M Buchanich, Gary M Marsh, David G Dolan. Health Hazards in the Pharmaceutical Industry. 2015; 4(3):1-15. DOI:10.4172/2167-7689.1000145.

15. Горохова ЛГ, Уланова ЕВ, Шавцова ГМ, Ердеева СВ, Блажина ОН. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 6:38-42. DOI:10.31089/1026-9428-2018-6-38-42 (Horokhova LH, Ulanova EV, Shavtsova HM, Erdeeva SV, Blazhyna ON. The state of health of workers in the chemical and pharmaceutical industry. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 6:38-42. DOI:10.31089/1026-9428-2018-6-38-42).

16. Bhusnure OG., Dongare RB, Gholve SB, Giram PS. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry. *Journal of Pharmacy Research*. 2018; 12(03): 357-369.

17. Romanowska-Słomka Iwona, Szolkowski Adam. Zagrożenia substancjami chemicznymi w przemyśle farmaceutycznym. *Zeszyty naukowe wyższej szkoły zarządzania ochroną pracy w katowicach*. 2019; 1(15):43-57. DOI: 10.32039/WSZOP/1895-3794-2019-03.

18. Council Directive 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC). 31998L0024. Official Journal L 131, 1998. P. 0011-0023. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/24/oj>.

19. Chemical Management and Permissible Exposure Limits (PELs), Proposed Rule. 79:61383-61438, USA (Oct. 2014)

20. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони.

- Офіційний вісник України. Офіційне видання. 2014; 75 (1). 83 с. (Association Agreement between Ukraine, of the one part, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, of the other part. Ofitsiinyi visnyk Ukrainy. Ofitsiine vydannia. 2014; 75 (1). 83 s.).
21. Цопа В. Слабкі ноги міцніють у дорозі. Охорона праці. 2015; 4:14-23 (Tsopa V. Weak legs are on the road. Okhorona pratsi. 2015; 4:14-23).
22. Кузьмінов БП, Зазуляк ТС, Кузьмінов ОБ, Брейдак ОА. Європейська інтеграція України в галузі безпеки та гігієни праці на фармацевтичному виробництві; 2018 Жовтень 11-12; Київ, Україна: Актуальні питання громадського здоров'я та екологічної безпеки України. Київ, 11-12 жовтня; 2018. С. 77-9.
23. Report of the Committee of Experts on the Application of Conventions and Recommendations (articles 19, 22 and 35 of the Constitution). URL: [https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed\\_norm/---relconf/documents/meetingdocument/wcms\\_103485.pdf](https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_norm/---relconf/documents/meetingdocument/wcms_103485.pdf) (дата звернення: 05.04.2020).
24. Topping M. Occupational exposure limits for chemicals. Occup Environ Med. 2001; 58:138-144.
25. Maier A, Lentz TJ., MacMahon KL., McKernan LT, Whittaker C., Schulte PA. State-of-the-Science: The Evolution of Occupational Exposure Limit Derivation and Application. Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2015; 12:4-6. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060329.
26. Rao KS. Joseph Sebastian. Establishment of occupational exposure limits (OELs) to protect workers in chemical/drug manufacturing plants [Internet]. Toxicology Newsletters. ToxGurukul. 2018 Dec. [updated 2020 April 10; cited 2020 April 10]. Available from: [https://gallery.mailchimp.com/cc4570b06ad310bc5da5c7d2e/files/8fedbf20-ad3b-4266-986a-aca970f460b0/12.Establishment\\_of\\_OELs.pdf](https://gallery.mailchimp.com/cc4570b06ad310bc5da5c7d2e/files/8fedbf20-ad3b-4266-986a-aca970f460b0/12.Establishment_of_OELs.pdf).
27. Methodology for derivation of occupational exposure limitsof chemical agents The General Decision-Making Framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). European Commission B-1049 Brussels. 2017. P. 91.
28. Comparison of methods for deriving OELS. Research project F2437: Derivation of occupational exposure limits for airborne chemicals – Comparison of methods and protection levels. Federal Institute for Occupational Safety and Health. Oct. 2019. P. 75.
29. James C, Dalton G, Stephen M. Implications of OSHA's reliance on TLVs in developing the air contaminants standard. American Journal of Industrial Medicine. 1991; 19:1-137. DOI: 10.1002/ajim.4700190103.
30. Carr J Smith, Thomas A Perfetti. Improving the ACGIH threshold limit value (TLV) process. Toxicology Research and Application. 2018; 2:1–23. DOI: 10.1177/2397847318801758.
31. Richard M. Tuggle. The Relationship Between TLV-TWA Compliance and TLV-STEL Compliance. 2010; 380-386. DOI: 10.1080/104732200301502.

32. Schenk L, Visser MJ, Palmes NGM. Industry Derived Occupational Exposure Limits: A Survey of Professionals on the Dutch System of Exposure Guidelines. *Ann Work Expo Health*. 2019; 63(9):1004-1012. DOI: 10.1093/annweh/wxz069.
33. European Chemicals Agency [Internet]. Committee for Risk Assessment [updated 2020 April 10; cited 2020 April 10]. Available from: <https://echa.europa.eu/about-us/who-we-are/committee-for-risk-assessment>
34. Штабский БС. Теория и практика гигиенического нормирования ксенобиотиков: новые идеи и старые проблемы. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2011; 1(23):9-17 (Shtabskij BS. Theory and practice of hygienic rationing of xenobiotics: new ideas and old problems. *Aktualnye problemy transportnoj mediciny*. 2011; 1(23):9-17).
35. Коршун МН. Современные тенденции гигиенического нормирования вредных веществ в воздухе рабочей зоны (обзор литературы). *Український журнал з проблем медицини праці*. 2006; 3(7):71-6 (Korshun MN. Modern tendencies of hygienic standardization of harmful substances in the air of the working area (literature review). *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2006; 3(7):71-6).
36. Dankovic DA, Naumann BD, Maier A, Dourson ML, Levy LS. The Scientific Basis of Uncertainty Factors Used in Setting Occupational Exposure Limits. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12(1):55-68. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060325.
37. Wheeler MW, Park RM, Bailer AJ, Whittaker C. Historical Context and Recent Advances in Exposure-Response Estimation for Deriving Occupational Exposure Limits. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12(1):7-17. DOI: 10.1080/15459624.2015.1076934.
38. Kuempel ED, Sweeney LM, Morris JB, Jarabek AM. Advances in Inhalation Dosimetry Models and Methods for Occupational Risk Assessment and Exposure Limit Derivation. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12 (1):18-40. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060328.
39. DeBord DG, Burgoon L, Edwards SW, Haber LT, Kanitz MH, Kuempel E et al. Systems Biology and Biomarkers of Early Effects for Occupational Exposure Limit Setting. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12(1):41-54. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060324.
40. Waters M, McKernan L, Maier A, Jayjock M, Schaeffer V, Brosseau L. Exposure Estimation and Interpretation of Occupational Risk: Enhanced Information for the Occupational Risk Manager. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12(1):99-111. DOI: 10.1080/15459624.2015.1084421.
41. Dotson GS, Maier A, Siegel PD, Anderson SE, Green BJ, Stefaniak AB et al. Setting Occupational Exposure Limits for Chemical Allergens--Understanding the Challenges. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12(1):82-98. DOI: 10.1080/15459624.2015.1072277.
42. Трахтенберг ІМ, редактор. Профілактична токсикологія та медична екологія. Вибрані лекції для науковців та студентів. Київ: ВД Авіцена; 2011:317с. (Trakhtenberh IM, redaktor. Preventive

- toxicology and medical ecology Selected lectures for scientists and students. Kyiv: VD Avitsena; 2011:317 s.).
43. Кашуба ОВ. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2013; 3(34):80-92 (Kashuba OV. Adverse reactions caused by drugs: terminology and classification, mechanisms of development and clinical manifestations. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2013; 3(34):80-92).
44. Robert HKu. An overview of setting occupational exposure limits (OELs) for pharmaceuticals. Chemical Health & Safety, 2000. January/February:34-7.
45. Трахтенберг ИМ, Краснокутская ЛМ, Короленко ТК. Принципы и методы определения допустимого содержания химических веществ в воздухе химико-фармацевтических предприятий. Вісник фармакології та фармацевції. 2007;10:50-5 (Trakhtenberh YM, Krasnokutskaia LM, Korolenko TK. Principles and methods for determining the permissible content of chemicals in the air of chemical and pharmaceutical enterprises. Visnyk farmakolohii ta farmatsii. 2007;10:50-5).
46. Голубева МИ, Шашкина ЛФ, Рожнов ГИ, Новиков СМ. Особенности обоснования безопасных уровней содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны. Токсикологический вестник. 2001; 1:14-20 (Holubeva MY, Shashkyna LF, Rozhnov HY, Novykov SM. Features of substantiation of safe levels of the maintenance of medicines in air of a working zone. Toksikologicheskij vestnik. 2001; 1:14-20).
47. Binks SP. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. Occupational Medicine. 2003; 53:363-370. DOI: 10.1093/occmed/kqg116.
48. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (Text with EEA relevance). 02006R1907-20140410. OJ L 396, 30.12.2006, p.1. URL: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/2014-04-10>.
49. Каштанов СФ, Полукаров ЮО, Митюк ЛО. Особенности современного европейского законодательства в сфере реестрации, оценки, дозволу та обмеження хімічних речовин. Вісник КрНУ імені Михайла Остроградського. 2018 6(113):122-9. DOI: 10.30929/1995-0519.2018.6.122-9 (Kashtanov SF, Polukarov YuO, Mitiuk LO. Features of modern European legislation in the field of registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals. Visnyk KrNU imeni Mykhaila Ostrohradskoho. 2018 6(113):122-9. DOI: 10.30929/1995-0519.2018.6.122-9).
50. European Chemicals Agency [Internet]. CAD and CMD legislation [updated 2020 April 10; cited 2020 April 10]. Available from: <https://echa.europa.eu/cad-and-cmd-legislation>

51. Occupational Safety and Health Administration [Internet]. Permissible Exposure Limits – Annotated Tables [updated 2020 April 10; cited 2020 April 10]. Available from: <https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/>.
52. Internetowy System Aktów Prawnych (ISAP) [Internet]. Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. Dz.U. 2018 poz. 1286 [updated 2020 April 5; cited 2020 April 5]. Available from: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180001286>.
53. EH40/2005. Workplace exposure limits. (Fourth Edition 2020). London: TSO. 2020. 61 p.
54. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. London; November 2014. 11 p.
55. Настанова. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ; 2016. 335 с. (Nastanova. ST-N MOZU 42-4.0:2016. Medicines. Good manufacturing practice. Kyiv; 2016. 335 s.).
56. Vinay Kumar. Health-Based Occupational Exposure Limits in Pharmaceutical or Chemical Manufacturing. Toxicol Forensic Med Open J. 2017; 2(1):36.
57. Bruce D. Naumann, Edward V. Sargent, Barry S. Starkman, William J. Fraser, Gail T. Becker, G. David Kirk. Performance-Based Exposure Control Limits for Pharmaceutical Active Ingredients. American Industrial Hygiene Association Journal. 1996; 57(1):33-42. DOI: 10.1080/15428119691015197.
58. Joel P. Bercu, Eric J. Morinello, Claudia Sehner, Bryan K. Shipp, Patricia A. Weideman. Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2016; 79(1):48-56. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.028.
59. Nielsen GD, Ovrebø S. Background, approaches and recent trends for setting health-based occupational exposure limits: a minireview. Regul Toxicol Pharmacol. 200; 51(3):253-69. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.04.002.
60. Barle EL. Using Health-Based Exposure Limits to Assess Risk in Cleaning Validation. URL: [http://files.alfresco.mjh.group/alfresco\\_images/pharma//2017/09/19/3ffbe23f-bab2-4774-ad65-b94ed8ab270c/PT0817%20Lonza%209-6%20ES%20pr2f-Web.pdf](http://files.alfresco.mjh.group/alfresco_images/pharma//2017/09/19/3ffbe23f-bab2-4774-ad65-b94ed8ab270c/PT0817%20Lonza%209-6%20ES%20pr2f-Web.pdf) (дата звернення: 10.04.2020).
61. David G. Dolan, Bruce D. Naumann, Edward V. Sargent, Andrew Maier, Michael Dourson. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2006; 44 (2). 189 p. DOI:10.1016/j.yrtph.2005.06.010.

62. Laszcz-davis C, Maier A., Perkins J. The hierarchy of OELs: A new organizing principle for occupational risk assessment. *The Synergist*. 2014; 25(3):27-30.
63. Weideman P, Bercu JP, Callis C, Dolan DG, Faria E, Flueckiger A. et al. Deriving Health-Based Exposure Limits in the Pharmaceutical Industry [Internet]. 2015 [updated 2020 April 10; cited 2020 April 10]. Available from: [https://www.contractpharma.com/issues/2015-09-01/view\\_features/deriving-health-based-exposure-limits-in-the-pharmaceutical-industry/](https://www.contractpharma.com/issues/2015-09-01/view_features/deriving-health-based-exposure-limits-in-the-pharmaceutical-industry/).
64. Eurotox 2019 [Internet]. Abstracts / Toxicology Letters; 2019. 314S1. 309 p. [updated 2020 April 10; cited 2020 April 10]. Available from: <http://www.eurotox-congress.com/2019/?s=abstracts>.
65. Reichard JF, Maiera MA, Naumann BD, Pecquet AM, Pfister T, Sandhu R et al. Toxicokinetic and toxicodynamic considerations when deriving health-based exposure limits for pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016; 79 (1, 15):67-78. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.027.
66. Sargent EV, Faria E, Pfister T, Sussman RG. Guidance on the establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013; 65(2):242-50. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.12.007.
67. Sargent EV, Kirk GD. Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1988;49(6):309-13. DOI: 10.1080/15298668891379792.
68. Рембовский ВР, Антонова ОМ, Вашурин ЕА, Фоменко НА, Алешина ОИ. Принципы, лежащие в основе новых методов прогноза токсичности ксенобиотиков с использованием данных фармако-, токсикокинетики. *Биомедицинский журнал*. 2013; 14(48): 552-578 (Rembovskij VR, Antonova OM, Vashurin EA, Fomenko NA, Aleshina OI. Principles underlying new methods for predicting the toxicity of xenobiotics using pharmacokinetic and toxicokinetic data. *Biomedicinskij zhurnal*. 2013; 14(48): 552-578).
69. Dankovic DA, Naumann BD, Maier A, Dourson ML, Levy LS. The Scientific Basis of Uncertainty Factors Used in Setting Occupational Exposure Limits. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12 (1):55-68. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060325.
70. Schenk L, Johanson G. Use of uncertainty factors by the European Commission Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: a follow-up. *Crit Rev Toxicol*. 2018; 48(7):513-521. DOI: 10.1080/10408444.2018.1483891.
71. Рожков СС, Смирнов АВ. Сопоставление российских и зарубежных показателей предельного вредного воздействия лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016; 2(15):222-231 (Rozhkov CC, Smirnov AV. Comparison of Russian and foreign indicators of the maximum harmful effects of drugs. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2016; 2(15):222-231).
72. Верховна Рада України. Законодавство України [Internet]. 2005 [цитовано 2020 квітень 10]. Про затвердження методичних вказівок «Обґрунтування гранично допустимих концентрацій

лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць». Наказ МОЗ України від 21 жовтня 2005 року № 544. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0544282-05> (Verkhovna Rada Ukrainy. Zakonodavstvo Ukrainy [Internet]. 2005 [tsytovano 2020 kviten 10]. Pro zatverdzhennia metodychnykh vказivok «Justification of maximum permissible concentrations of drugs in the air of the working area and in the air of populated areas». Nakaz MOZ Ukrainy vid 21 zhovtnia 2005 roku № 544. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0544282-05>).

73. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) [Internet]. GESTIS International Limit Value; 2020. [updated 2020 April 15; cited 2020 April 15]. Available from: [https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm\\_gw2.aspx](https://limitvalue.ifa.dguv.de/WebForm_gw2.aspx).

74. Пластунов БА. Пути гармонизации отечественной нормативной базы ксенобиотиков в воздухе рабочей зоны с мировыми стандартами. IV Съезд токсикологов России: Сборник трудов; 2013 Ноябрь 6-8; Москва;с. 366-368 (Plastunov BA. Ways to harmonize the domestic regulatory framework of xenobiotics in the air of the working area with world standards. IV Sezd toksikologov Rossii: Sbornik trudov; 2013 Noyabr 6-8; Moskva;s. 366-368).

75. Ding Q, Schenk L, Malkiewicz K, Hansson S. Occupational exposure limits in Europe and Asia – Continued divergence or global harmonization? Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2011; 61 (3):296-309. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.08.011.

76. Deveau M, Chen CP, Johanson G, Krewski D, Maier A, Niven KJ. The Global Landscape of Occupational Exposure Limits--Implementation of Harmonization Principles to Guide Limit Selection. J Occup Environ Hyg. 2015; 12(1): 127-44. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060327.

## **МИРОВОЙ ОПЫТ РЕГЛАМЕНТАЦИИ УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВА**

Кузьминов Б.П., Зазуляк Т.С.

*Аннотация. Изучен опыт разработки гигиенических регламентов допустимого содержания химических веществ на рабочем месте работников фармацевтических предприятий в странах с наиболее развитым фармацевтическим комплексом. Показано, что на сегодняшний день в мире унифицированными и надежными критериями регламентации допустимого содержания вредных химических соединений в воздухе рабочей зоны являются принятые ILO пределы профессионального воздействия или OELs. Динамичное развитие объемов фармацевтического производства и быстрое увеличение ассортимента препаратов побуждает производителей к внедрению альтернативных стандартов - внутренних (отраслевых) гигиенических регламентов, разработка которых не является долговременной и не*



требует слишком больших экономических затрат. Как результат, различие в величинах нормативов на одни и те же вещества создает проблему выбора наиболее вероятного значения. Процесс гармонизации OELs на международном уровне должен способствовать согласованию методов оценки рисков воздействия химических веществ на производстве. Внедрение в Украине мирового опыта регламентации вредного воздействия лекарственных средств в условиях производства, позволит не только достичь политических целей, но и оптимизировать отечественную систему гигиенического регламентирования.

**Ключевые слова:** вредные вещества, фармацевтические предприятия, границы профессионального воздействия, отраслевые регламенты, гармонизация гигиенических нормативов

## **WORLD EXPERIENCE OF REGULATION OF HARMFUL EFFECTS OF MEDICINES IN THE CONDITIONS OF PRODUCTION**

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S.

*Abstract. The experience of development of hygienic regulations of admissible influence of chemicals on a workplace of workers of the pharmaceutical enterprises in the countries with the most developed pharmaceutical complex is studied. It is shown that today in the world unified and reliable criteria for regulating the permissible content of harmful chemical compounds in the air of the work area are the ILO occupational exposure limits or OELs. The dynamic development of pharmaceutical production and the rapid increase in the range of drugs encourages manufacturers to implement alternative standards - internal (industry) hygiene regulations, the development of which is not long and does not require too high economic costs. As a result, the discrepancy in the values of standards for the same substances creates the problem of choosing the most probable value. The process of harmonizing OELs at the international level should facilitate the harmonization of methods for assessing the risks of exposure to chemicals in production. Introduction in our country of the world experience of regulation of harmful influence of medicines in the conditions of production, will allow not only to reach political purposes, but also to optimize the domestic system of hygienic regulation.*

**Key words:** *harmful substances, pharmaceutical enterprises, occupational exposure limits, branch regulations, harmonization of hygienic standards.*

Кузьмінов Борис, ORCID ID 0000-0002-8693-1046

Зазуляк Тетяна ORCID ID 0000-0001-5896-0475; +38(050)2094871, +38(096)4867647,  
tetyanazazulyak@gmail.com

## **ВИЗНАЧЕННЯ ПОРОГОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ДЕЗЛОРАТАДИНУ У ВОДІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ВОДОЙМ ЗА ЗАГАЛЬНОСАНІТАРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ШКІДЛИВОСТІ**

Альохіна Т.А., Туркіна В.А.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. Мета дослідження даної роботи – визначити порогову концентрацію дезлоратадину у воді експериментальних водойм за загальносанітарними показниками шкідливості в рамках розробки гігієнічного нормативу допустимого вмісту препарату у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового водокористування. Визначення впливу дезлоратадину на санітарний режим водойм оцінювали в концентраціях від 25,0 до 1,6 мг/дм<sup>3</sup> за показниками, що характеризують основні процеси самоочищення водойм. Вплив препарату на санітарний режим водойм характеризується підвищенням біохімічного споживання кисню, зниженням розчиненого у воді кисню, гальмуванням процесів мінералізації органічних речовин, впливом на зростання та розмноження сапрофітної мікрофлори. Порогова концентрація дезлоратадину у воді експериментальних водойм за загальносанітарними показниками шкідливості встановлена на рівні 12,5 мг/дм<sup>3</sup>.*

**Ключові слова:** *дезлоратадин, порогова концентрація, санітарний режим водойм, гігієнічний норматив.*

**Вступ.** Потенційний вплив фармацевтичних субстанцій на довкілля, зокрема водне середовище, активно обговорюється науковою спільнотою останні десять років [1, 2]. Внесок фармацевтичної промисловості у забруднення водного середовища лікарськими субстанціями знаходиться у прямій залежності від технологій очистки стічних вод підприємства та індивідуальних властивостей самого препарату. В багатьох випадках фармпрепарати та їх метаболіти погано піддаються біологічному розкладанню, тому навіть низька концентрація їх у воді може призводити до біоаккумуляції цих речовин у водній біоті та організмі людей і тварин [3, 4, 5, 6].

Моніторинг і контроль якості та безпеки водних ресурсів для здоров'я людей та довкілля неможливий без встановлення гігієнічних нормативів допустимого вмісту лікарських засобів у воді водойм.

**Мета дослідження** – визначити порогову концентрацію дезлоратадину у воді експериментальних водойм за загальносанітарними показниками шкідливості в рамках розробки гігієнічного нормативу допустимого вмісту препарату у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового водокористування.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єкт дослідження – 8-хлор-6,11-дигідро-11-(4-піперидиніліден)-5Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-β]піридин (Дезлоратадин). Хімічний клас – бензоциклогептопіридини. Фармакологічна група – Н<sub>1</sub>-антигістамінні засоби. За зовнішнім виглядом – це порошок від майже білого до кремового кольору, частково розчинний у воді, розчинний в етиловому та метиловому спиртах, диметилсульфоксиді, хлороформі. Виробник субстанції: CADILA HEALTHCARE LTD, Індія.

Дослідження проводились у відповідності до вимог діючих Методичних вказівок МУ 1296-75 [7]. Визначення впливу дезлоратадину на санітарний режим водойм оцінювали в концентраціях від 25,0 до 1,6 мг/дм<sup>3</sup> за показниками, що характеризують основні процеси самоочищення водойм: біохімічне споживання кисню (БСК), розвиток та відмирання сапрофітної мікрофлори [8], динаміка процесів нітрифікації азотовмісних органічних сполук (аміачний азот, нітрити та нітрати) [9, 10, 11].

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що дезлоратадин прискорював динаміку біохімічного споживання кисню в прямій залежності від концентрації. Так, на 20-у добу спостереження препарат в концентрації 25,0 мг/дм<sup>3</sup> підвищував рівні БСК на 43% у порівнянні з контролем. У концентрації 12,5 мг/дм<sup>3</sup> підвищення меж БСК знаходилося на рівні 25% (рис. 1).

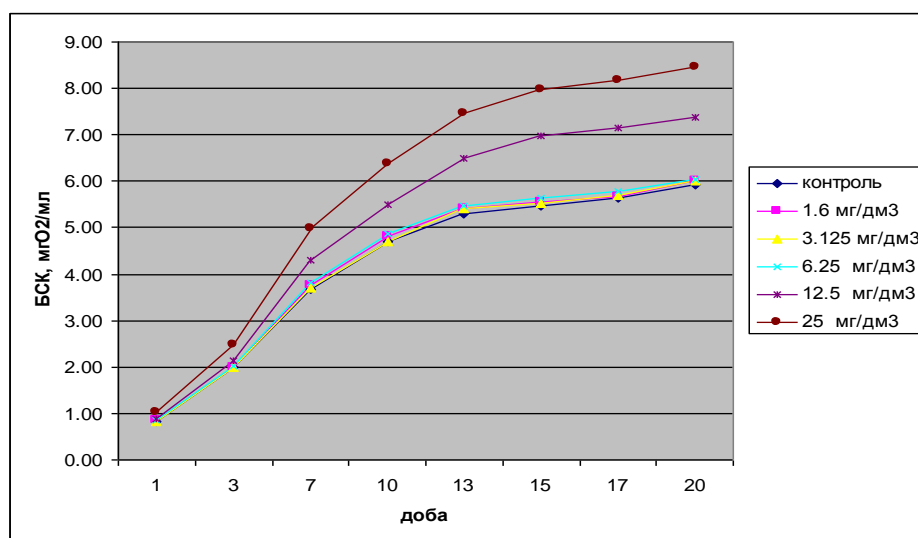


Рис. 1. Гігієнічна оцінка впливу різних концентрацій дезлоратадину на процес БСК у воді модельних водойм.

За критерієм БСК порогова концентрація становить 12,5 мг/дм<sup>3</sup>.

Дезлоратадин у концентраціях, що не перевищували  $12,5 \text{ мг/дм}^3$ , не чинив впливу на вміст розчиненого у воді кисню у порівнянні з контролем. При всіх випробуваних концентраціях в дослідних і в контрольній водоймах на 3-тю добу спостерігався зростаючий дефіцит кисню. З 5-ї доби відбувалось зростання розчиненого кисню, яке досягало максимуму на 7-му добу, майже до вихідного рівня, що стало підставою для закінчення терміну спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив дезлоратадину на вміст розчиненого у воді кисню**

№ п/п	Концентрації дезлоратадину $\text{мг/дм}^3$	Доба				
		0	1	3	5	7
		Вміст розчиненого кисню, $\text{мг O}_2/\text{дм}^3$				
1.	Контроль	8,34	8,03	6,39	7,16	7,85
2.	1,60	8,32	8,00	6,40	7,02	7,90
3.	3,125	8,32	8,00	6,40	7,05	7,90
4.	6,25	8,29	7,95	6,33	7,03	7,80
5.	12,50	8,28	6,34	6,68	7,05	7,75
6.	25,00	8,17	5,60	4,37	5,65	5,83

Порогова концентрація за впливом речовини на розчинний у воді кисень встановлена на рівні  $12,5 \text{ мг/дм}^3$ .

Встановлено, що дезлоратадин в концентраціях до  $12,5 \text{ мг/дм}^3$  не чинить істотного впливу на процеси накопичення аміаку та швидкість його окислення в порівнянні з контролем. У концентрації  $25,0 \text{ мг/дм}^3$  дезлоратадин затримував на три-чотири доби окислення амонійних сполук у воді порівняно з контролем. Максимальне накопичення азоту аміаку при концентрації речовини  $25,0 \text{ мг/дм}^3$  визначалося на 7 добу, при цьому рівень амонійного азоту в експериментальних водоймах не перевищував показника контролю (рис. 2)

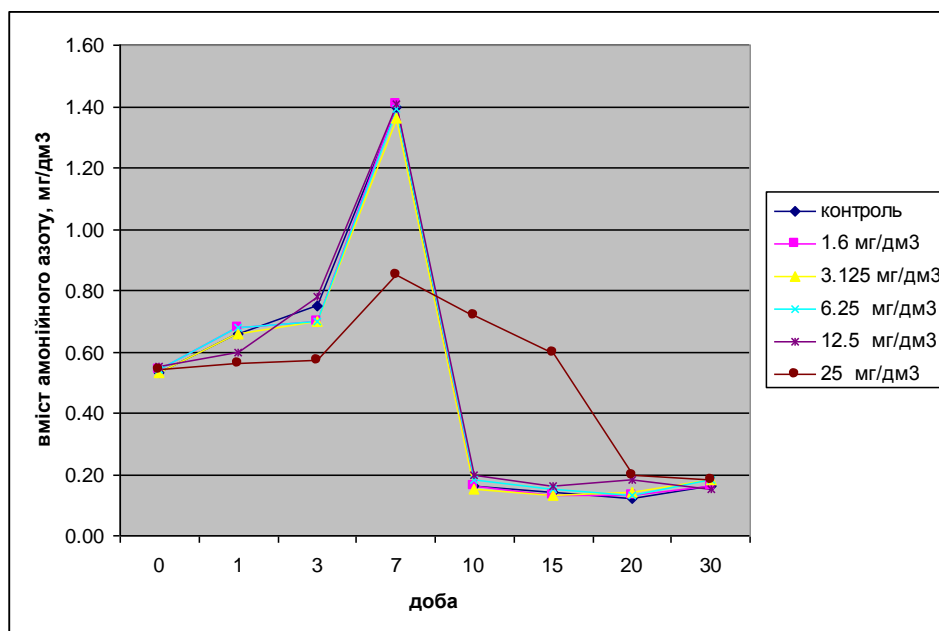


Рис. 2. Вплив дезлоратадину на процеси амоніфікації у модельних водоймах.

Процеси утворення азоту нітритів і нітратів також порушувалися при концентрації дезлоратадину 25,0 мг/дм<sup>3</sup>. Спостерігалось незначне гальмування динаміки їх окислення в порівнянні з показниками контрольних водойм.

За результатами досліджень порогова концентрація за впливом на процеси мінералізації становить 25 мг/дм<sup>3</sup>.

При всіх випробуваних концентраціях дезлоратадину не спостерігалось перевищення рівнів рН (6,5-8,5). Велечини рН вимірених розчинів знаходились у діапазоні 6,8-7,7.

Спостереження за динамікою розвитку сапрофітної мікрофлори показало, що в розчинах, з концентрацією дезлоратадину до 6,25 мг/дм<sup>3</sup> кількість та швидкість росту бактерій не відрізнялося від контролю. У концентраціях 12,5 мг/дм<sup>3</sup> і 25,0 мг/дм<sup>3</sup> спостерігався більш інтенсивний ріст сапрофітної мікрофлори (15% і вище), що свідчило про стимулюючу дію досліджуваного ксенобіотику на мікроорганізми (рис. 3).

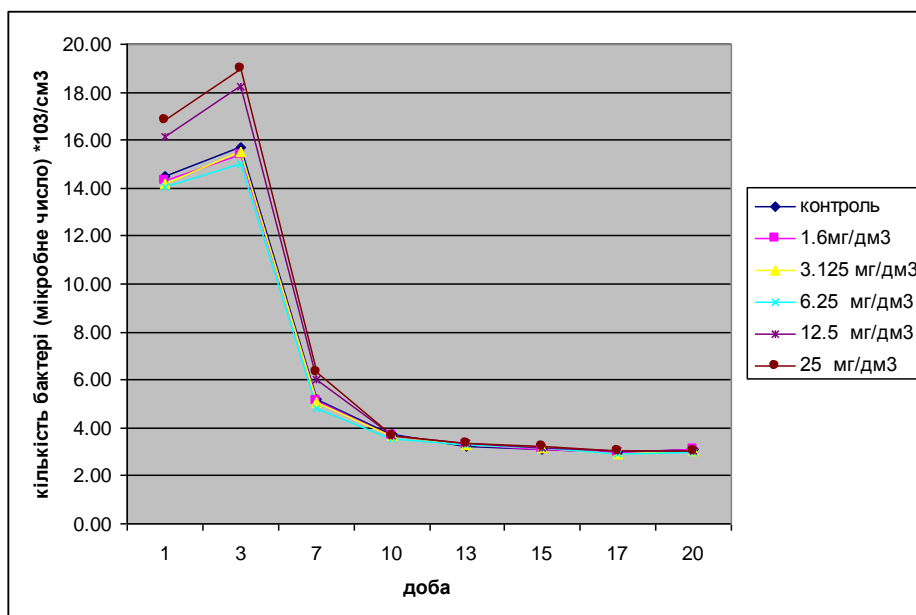


Рис. 3. Вплив дезлоратадину на динаміку розвитку сапрофітної мікрофлори.

Стимулююча дія дезлоратадину на розвиток мікроорганізмів узгоджується з результатами експериментів з вивчення процесів біохімічного споживання кисню. Порогова концентрація за впливом на зростання і розмноження сапрофітної мікрофлори встановлена на рівні 12,5 мг/дм<sup>3</sup>.

**Висновки.** Порогова концентрація дезлоратадину у воді експериментальних водойм за загальносанітарними показниками шкідливості встановлена на рівні 12,5 мг/дм<sup>3</sup>. Вплив препарату на санітарний режим водойм характеризується підвищенням біохімічного споживання кисню, зниженням розчиненого у воді кисню, гальмуванням процесів мінералізації органічних речовин, впливом на зростання та розмноження сапрофітної мікрофлори.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. J. Fick [et al.]. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem.* 2009. 28 (12). P. 2522–2527.
2. T. aus der Beek [et al.]. Pharmaceuticals in the environment. Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem.* 2016. 35. P. 823–835
3. Lahti M., Brozinski J. M., Jylhä A. Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout. *Environ Toxicol Chem.* 2011. 30 (6). P. 1403–1411.
4. Li W, Shi Y., Gao L. Investigation of antibiotics in mollusks from coastal waters in the Bohai Sea of China. *Environ Pollut.* 2012. 162. P. 56–62.
5. B. Du [et al.]. Pharmaceutical bioaccumulation by periphyton and snails in an effluent-dependent stream during an extreme drought. *Chemosphere.* 2014. 119. P. 927–934.
6. Grabicova K., Grabic R., Blaha M. Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant. *Water Res.* 2015. 72. P. 145–153.

7. МУ № 1296-75: Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов. (Утв. МЗ СССР 15.04.1975): М., 1976. 78 с.
8. Лурье Ю.Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод. М.: Химия., 1984. 448 с.
9. Дроздова Т.М. Санітарія та гігієна харчування: Навч. посібник. Кемерово, 2005. 224 с.
10. Кіселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології. Лабораторна діагностика. 2001. № 3. С. 43–45.
11. Загальна гігієна: Посібник до практичних занять / під ред. І.І. Даценко. Львів: Світ. 2001. 471 с.

### REFERENCES

1. J. Fick et al. (2009), “Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production”, *Environ Toxicol Chem*, 28 (12), 2522–2527. doi: 10.1897/09-073.1
2. T. aus der Beek et al. (2016), “Pharmaceuticals in the environment.-Global occurrences and perspectives”, *Environ Toxicol Chem*, 35, 823–835. doi.org/10.1002/etc.3339
3. Lahti M., Brozinski J. M., Jylhä A. (2011), “Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout ”, *Environ Toxicol Chem*, 30 (6), 1403–1411. doi: 10.1002/etc.501
4. Li W, Shi Y., Gao L. (2012), “Investigation of antibiotics in mollusks from coastal waters in the Bohai Sea of China”, *Environ Pollut*, 162, 56–62. doi: 10.1016/j.envpol.2011.10.022.
5. B. Du et al. (2014), “Pharmaceutical bioaccumulation by periphyton and snails in an effluent-dependent stream during an extreme drought”, *Chemosphere*, 119, 927–934. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.03.387
6. Grabicova K., Grabic R., Blaha M. (2015), “Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant”, *Water Res*, 72, 145–153. doi: 10.1016/j.watres.2014.09.018
7. Metodicheskiye ukazaniya (1976), № 1296-75: *Metodicheskie ukazaniya po razrabotke i nauchnomu obosnovaniyu predelno dopustimiyh kontsentratsiy vrednyih veschestv v vode vodemov* [No. 1296-75: Guidelines for the development and scientific justification of the maximum permissible concentration of harmful substances in the water of water bodies], Moscow, USSR.
8. Lure Yu.Yu.(1984), *Analiticheskaya himiya promyishlennyih stochnyih vod* [Analytical chemistry of industrial wastewater], Himiya, Moskva, Russia.
9. Drozdova T.M. (2005), *Sanitariya ta gigiena harchuvannya* [Sanitation and food hygiene], Navchalniy posibnik, Kemerovo, 224 s

10. Kiselik I.O., Lutsik M.D., Shevchenko L.Yu. (2001), "Osoblivosti viznachennya nitrativ ta nitritiv v periferichniy krovі u hvorih na virusni gepatiti ta pri sindromi zhovtyanitsi inshoyi etiologiyi", *Laboratorna diagnostika*, 3, 43–45.

11. Zagalna gigiena: Posibnik do praktichnih zanyat / pid red. I.I. Datsenko. Lviv: Svit, 2001, 471 s.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДЕЗЛОРАТАДИНА В ВОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОДОЁМОВ ПО ОБЩЕСАНИТАРНОМУ ПОКАЗАТЕЛЮ ВРЕДНОСТИ**

Алехина Т.А., Туркина В.А.

*Аннотация.* Цель исследования данной работы - определить пороговую концентрацию дезлоратадина в воде экспериментальных водоемов по общесанитарному показателю вредности в рамках разработки гигиенического норматива допустимого содержания препарата в воде водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Определение влияния дезлоратадина на санитарный режим водоемов оценивали в концентрациях от 25,0 до 1,6 мг / дм<sup>3</sup> по показателям, характеризующих основные процессы самоочищения водоемов. Влияние на санитарный режим водоемов характеризуется повышением биохимического потребления кислорода, снижением растворенного в воде кислорода, торможением процессов минерализации органических веществ, влиянием на рост и размножение сапрофитной микрофлоры. Пороговая концентрация дезлоратадина в воде экспериментальных водоемов по общесанитарному показателю вредности установлена на уровне 12,5 мг / дм<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** дезлоратадин, пороговая концентрация, санитарный режим водоемов, гигиенический норматив

### **DETERMINATION OF THE LIMITING CONCENTRATION OF DESLORATADINE IN THE WATER OF EXPERIMENTAL RESERVOIRS BY THE GENERAL SANITARY INDICATOR OF HARMFULNESS**

Alyokhina T.A., Turkina V.A.

*Abstract.* The goal of this work is to determine the limiting concentration of desloratadine in the water of experimental reservoirs according to the general sanitary indices of harmfulness. The study was carried out within the framework of the development of hygienic standard of the permissible content of the desloratadine in the water of the household drinking and cultural - household water use. Determination of the effect of desloratadine on the sanitary requirement of water body was estimated at concentrations from 25.0 to 1.6 mg / dm<sup>3</sup> on the indicators characterizing the main processes of self-purification of reservoirs. The effect of the drug on the sanitary requirement of water bodies is characterized by an increase in biochemical oxygen consumption, a decrease in oxygen dissolved in water, inhibition of mineralization of organic substance, influence on the growth and reproduction of



*saprophytic microflora. The limiting concentration of desloratadine in the water bodies is set at the level of 12.5 mg / dm<sup>3</sup> according to the general sanitary indicators.*

**Keywords:** *desloratadine, limiting concentration, sanitary requirement of water bodies.*

Альохіна Тетяна ORCID ID 0000-0002-8350-939; +38(067) 675 83 39, [alyokhinalvov@gmail.com](mailto:alyokhinalvov@gmail.com)

Туркіна Віра ORCID ID 0000-0002-0660-848

## ДІАЗОЛІН, ЯК ПРЕДСТАВНИК АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕРШОЇ ГЕНЕРАЦІЇ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Брейдак О.А.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. Обсяг споживання антигістамінних препаратів збільшується не тільки у всьому світі, а й в Україні. Найпопулярнішими лікарськими засобами упродовж 2015-2020 рр. були 5 препаратів: мебгідролін, лоратадин, цетиризин, дезлоратадин та левоцетеризин. Ці препарати належать до усіх трьох поколінь антигістамінних препаратів.*

**Ключові слова:** діазолін, антигістаміні препарати

**Вступ.** Аналіз даних літератури демонструє, що найбільша питома вага в загальній структурі споживання антигістамінних лікарських засобів I покоління характерна для препаратів на основі МНН мебгідролін. Найімовірніше, це зумовлено тим, що препарат представлений на ринку лише вітчизняними виробниками (збільшення кількості торгових назв з 9 до 12), що значно знижує його вартість. Він наявний у вигляді 5 лікарських форм, серед яких є дитячі дозування, що сприяє безпечному застосуванню у педіатричній практиці. Крім того, мебгідролін, який належить до антигістамінних препаратів I покоління, застосовують у медичній практиці досить тривалий час, що надає йому певні переваги (наприклад прогнозованість побічних ефектів тощо) [1].

**Мета дослідження.** Проаналізувати наявні дані щодо сучасності антигістамінного препарату першої генерації - діазолін. З'ясувати невирішені питання даного напрямку досліджень.

**Матеріали і методи досліджень.** Інформаційно-аналітичний пошук проведений у базах MEDLINE, Embase, TOXNET, спеціалізованих журналах України, Росії та Білорусі.

**Результати та обговорення.** Найбільш важливими особливостями неселективних блокаторів гістамінових рецепторів I покоління є те, що вони одночасно з гістаміновими рецепторами H1-типу блокують М-холінорецептори периферичних тканин та проникають через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему (ЦНС). Супутня блокада периферичних М-холінорецепторів призводить до зниження секреції екзокринних залоз, підвищення в'язкості секрету, зокрема бронхіального, сухості слизової оболонки ротової порожнини, зниження моторики шлунково-кишкового тракту і тонуусу сечовивідних шляхів, порушення акомодатії, підвищення внутрішньоочного тиску та частоти серцевих скорочень. Тому додатковими показами до призначення антигістамінних засобів I покоління є виражена ексудація (шкірний висип, що мокне, нежить та закладеність носа, сльозотеча). М-

холіноблокуючий ефект може бути використаний за умови лікування синдрому подразненої кишки з проносами, дизуричних проявів та помірної брадикардії.

Завдяки центральній дії антигістамінні препарати I покоління мають також протиблювотний, протипаркінсонічний, антидофаміновий, протикашльовий та анксиолітичний ефекти, зумовлює їх широкі використання у клінічній практиці. Додатковими показами до призначення антигістамінних засобів I покоління є збудження та висока психомоторна активність, нудота, страх. Завдяки центральній помірній протикашльовій дії та блокаді М-холінорецепторів у залозах бронхів ці препарати зменшують кашель. Хоча загальна тривалість дії антигістамінних засобів I покоління – досить коротка (4–8 годин), позитивним моментом є те, що вона швидко починається (протягом хвилин). У пізніше синтезованих препаратів досягнуто більш тривалого поступового ефекту дії: диметинден, клемастин – до 12 годин, мебгідролін – до 24 годин.

Таким чином, недоліки антигістамінних препаратів I покоління можуть стати їх перевагами за умови раціонального використання всіх властивостей цих засобів, так званих «плейотропних ефектів», які відсутні у антигістамінних препаратів II–III поколінь [2].

На користь засобів I покоління свідчить наявність топікальних та ін'єкційних лікарських форм, що дає змогу застосовувати їх локально (при опіках, укусах комах), терапії термінальних станів (анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк), а також тривалий (понад 50 років) досвід застосування, що зумовлює прогнозованість фармакологічних і побічних ефектів [3].

Мебгідролін, похідне етилендіаміну, є седативним антагоністом H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів. Лікарський засіб належить до класу антигістамінних препаратів I-го покоління. Препарати мебгідроліну застосовуються перорально, часто у вигляді солі мебгідроліну нападизілата, для симптоматичного лікування алергічних захворювань, таких як кропив'янка, сінна лихоманка, свербіж, алергічний кон'юнктивіт, вазомоторний риніт, алергічна астма [4], алергічні дерматити, нейродерматози, сироваткова хвороба, ангіоневротичний набряк, ревматизм із вираженим алергічним компонентом. Відмічено позитивний вплив препарату при капіляротоксикозі [5].

Діазолін включають у комплексну терапію при лікуванні гострого герпетичного стоматиту у дітей [6], плоского червоного лишая [7], псоріазу [8], іксодових кліщових бореліозів [9].

Нерідко діазолін дає позитивний результат у тих випадках, коли димедрол та інші антигістамінні засоби виявляються неефективними. Головною перевагою мебгідроліна перед іншими «класичними» препаратами дифенгідраміном (димедрол), супрастином (хлорпірамін) є відсутність пригнічуючої дії на ЦНС, сонливості та седативного ефекту. Це обумовлює призначення діазоліну у разі необхідності особам, професійна діяльність яких потребує підвищеної уваги та швидких реакцій (водії транспорту, оператори тощо).

Діазолін не володіє анальгезуючими властивостями, не підсилює знеболюючу дію морфіну, не впливає на тривалість сну, викликаного етиловим спиртом, хлоралгідратом, барбамілом або гексеналом. Крім того, препарат практично не впливає на розвиток судом, які пов'язані з уведенням стрихніну, ареколіну, камфори, коразолу або нікотину. Передача збудження у верхньому шийному ганглії при застосуванні діазоліну не змінюється. Діазолін усуває брадикардію, що виникає при подразненні блукаючого нерву або введенні ацетилхоліну, при цьому гіпотензивна дія останнього зберігається. Не відмічено змін з боку крові та функціонального стану печінки під впливом діазоліну [10].

У дослідах на лабораторних тваринах виявлено, що діазолін у дозі 100 мг/кг не впливає на ЦНС, не змінює артеріальний тиск та пульс, не впливає на кислотоутворюючу функцію шлунку. Однак, поряд із цим, він підсилює ушкоджуючу дію етанолу та індоміцину у комплексі з хлористоводневою кислотою на слизову шлунка [11].

Інструкція по застосуванню діазоліна свідчить про швидке всмоктування препарату у травному тракті. Біодоступність коливається у межі 40 – 60 %. Терапевтичний ефект розвивається через 15–30 хвилин, максимальна дія спостерігається через 1–2 години. Тривалість ефекту може досягати 2 діб. Препарат практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, метаболізується у печінці шляхом метилування, індукує ферменти печінки, виводиться з організму нирками [12]. Фармакінетичні параметри діазоліну наведені у таблиці [13].

Таблиця

**Фармакінетичні параметри діазоліну [13]**

Параметр	Величина
Кліренс, л /год	13,4±1,2
Уявний об'єм розподілу, л	385±39,4
Константа швидкості виведення, год <sup>-1</sup>	0,035 ± 0,005
Час напіввиведення, год	19,8 ± 1,6
Площа під фармакінетичною кривою, мкг/мл·год	31,2±3,6
Максимальна концентрація, мкг/мл	0,98±0,09
Час досягнення максимальної концентрації, год	4

При призначенні діазоліну слід пам'ятати, що термін вживання антигістамінних препаратів обмежений. Це пояснюється трьома етапами дії антигістамінних препаратів. У першому періоді проявляється саме антигістамінний ефект, а у другому виникає ефект звикання. Другий період настає, як правило, через 1-1,5 місяці і характеризується втратою терапевтичного ефекту. У третьому періоді сам АГП стає алергеном і може викликати загальні та місцеві алергічні ефекти [14].

Окрім побічного алергічного ефекту, препарати мебгідроліну викликають агранулоцитоз, нейтропенію [15], також зафіксовані випадки тромбоцитопенії [16]. При тривалому прийомі мебгідроліну може виникнути пізня екстрапірамідальна гіперкінезія [17]. Є дані про ризик токсичного впливу діазоліну на нервові клітини (загальмованість, запаморочення), особливо молодого організму [18].

Препарати мебгідроліну також використовуються у ветеринарній практиці при лікуванні харчової гіперчутливості та алергічних станів. Діазолін вважають малотоксичною речовиною. Дорослим тваринам призначається у дозі 0,015-0,35 г на 10 кг живої ваги, молодим тваринам від 0,007 до 0,035 г на 10 кг живої ваги. Найвищі дози для дорослих тварин: разова - 0,2 г, добова 0,4 г на 10 кг живої ваги [19].

Лікарські форми мебгідроліну, які розроблені та виробляються без змін упродовж 50 років, мають застарілий склад та нестабільність фармакологічних показників. Отже, потребують удосконалення, з метою забезпечення високої швидкості розчинення речовини в рідких середовищах та досягнення фармакологічного ефекту, що важливо при багатьох алергічних захворюваннях. Саме таким покращенням присвячені роботи, спрямовані на збільшення ефективності та біодоступності діазоліну [20]. Очевидно, що мебгідролін, виробництво якого відбувається на вітчизняних підприємствах, залишиться упродовж тривалого часу одним з основних засобів для лікування алергічних захворювань.

**Висновки.** Незважаючи на тривалу історію застосування мебгідроліну у лікарській практиці та суто вітчизняне виробництво цієї субстанції, дані про токсичні властивості цього препарату обмежені. До цього часу також не розроблені гігієнічні регламенти мебгідроліну для об'єктів довкілля.

У зв'язку з цим актуальним є встановлення параметрів токсичності і гігієнічних показників, що дозволить науково обґрунтування гігієнічні нормативи діазоліну у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі та воді відкритих водойм.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Яковлева Л. В. Аналіз асортименту, доступності й обсягів споживання антигістамінних лікарських засобів в Україні / Л. В. Яковлева, О. Г. Бердник, А. О. Гуртякова // Фармацевтичний журнал. - 2018. - №1. - С. 12–21.
2. Радченко О. М. Плейотропні ефекти антигістамінних препаратів / О. М. Радченко, О. О. Сорокопуд // Ліки України. - 2016. - №4 (200). - С. 65–68.
3. Зайченко Г. В. Сучасні протиалергічні препарати: клініко-фармакологічні та фармакономічні особливості / Г. В. Зайченко, Л. В. Яковлева, Т. О. Брюханова, О. М. Колос // Український медичний часопис. - 2012. - № 6 (92). - С. 134–136.

4. Ara J. Formulation & in vitro evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of mebhydrolin napadisylate / J. Ara, R. Hossain, P. Bhowmik // World Journal of Pharmaceutical Research. - 2017. - V. 6 (4). - P. 291–305.
5. Петровский Б. В. Большая медицинская энциклопедия [Электронный ресурс. Издание третье, онлайн версия – Режим доступа до ресурсу: <http://xn--90aw5c.xn--lavg/index.php/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B0>.
6. Тидген К. В. Острый герпетический стоматит у детей / К. В. Тидген, Р. З. Уразова, Р. М. Сафина // Практическая медицина. - 2012. - 4(72). - С. 28–33.
7. Миннулин И. К. Опыт лечения бородавчатой формы красного плоского лишая / И. К. Миннулин, Г. В. Никитина // Практическая медицина. - 2005. - 4 (13). - С. 9.
8. Котвицкая А. А. Маркетинговый анализ ассортимента рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения псориаза в Украине [Электронный ресурс] / А. А. Котвицкая, В. В. Карло // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2013. Режим доступа до ресурсу: <https://cyberleninka.ru/article/n/marketingovyy-analiz-assortimenta-rynka-lekarstvennyh-preparatov-primenyaemyh-dlya-lecheniya-psoriaza-v-ukraine>.
9. Мурзабаева Р. Т. Клинико-эпидемиологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в республике Башкортостан / Р. Т. Мурзабаева, Л. Д. Шарифуллина, Д. А. Валишин // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - №3. - С. 16–19.
10. Сергеев П. В., Гуцин И. С., Каминка М. Э. Диацин-новый отечественный комплексный антиаллергический препарат / П. В. Сергеев, И. С. Гуцин, М. Э. Каминка // Химико-фармацевтический журнал. - 2002. - №2. - С. 50–53.
11. Диазолин - инструкция к применению [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=417>.
12. Большая медицинская энциклопедия: актуализированное и дополненное издание бестселлера. М.: Эксмо, 2015. - 880 с.
13. McEwen J. Mebhydrolin napadisylate. A possible cause of reversible agranulocytosis and neutropenia / J. McEwen, W. J. Strickland // The Medical Journal of Australia. - 1982. - 2 (11). - P. 523–525.
14. McKenna K. E. Exacerbation of psoriasis, liver dysfunction and thrombocytopenia associated with mebhydrolin / К. Е. McKenna, J. С. McMillan // Clinical end experimental dermatology. - 1993. - 18 (2). - P. 131–132.
15. Wörz R. Late extrapyramidal hyperkinesia during long-term administration of mebhydrolin [Электронный ресурс] Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1973. Режим доступа до ресурсу: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1106968>.

16. Вдовиченко В. П. Проблема выбора H1-блокатора в клинической практике / В. П. Вдовиченко, Г. М. Бронская, Т. А. Коршак // Медицинские новости. - 2012. - №3. - С. 60–63.
17. Талько А. Н. Справочник ветеринара: руководство по оказанию неотложной помощи животным / А. Н. Талько. – Питер: Издательский дом "Питер", 2010. - 256 с.
18. Патент РФ таблетки диазолина, полученные на основе комплекса включения субстанции с - циклодекстрином, обладающие антигистаминным действием [Электронный ресурс]. 2000. Режим доступа до ресурса: <http://www.freepatent.ru/patents/2160095>.
19. Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць: МВ № 544 [Затв. МОЗ України 21.10.2005]. - К., 2005. - 19 с.
20. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: Методические указания: МУ № 1.1.726-98 [УТВ. МЗ РФ 28.12.1998]. М., 1999. - 70 с.

#### REFERENCES

1. Yakovleva LV Analysis of the range, availability and volume of consumption of antihistamines in Ukraine / LV Yakovleva, OG Berdnik, AO Gurtyakova // Pharmaceutical Journal. - 2018. - №1. - P. 12–21.
2. Radchenko OM Pleiotropic effects of antihistamines / OM Radchenko, OO Sorokopud // Medicines of Ukraine. - 2016. - №4 (200). - P. 65–68.
3. Zaichenko GV Modern antiallergic drugs: clinical, pharmacological and pharmaco-economic features / GV Zaichenko, LV Yakovleva, TO Bryukhanova, OM Kolos // Ukrainian Medical Journal. - 2012. - № 6 (92). - P. 134–136.
4. Ara J. Formulation & in vitro evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of mebhydrolin napadisylate / J. Ara, R. Hossain, P. Bhowmik // World Journal of Pharmaceutical Research. - 2017. - V. 6 (4). - R. 291–305.
5. Petrovsky BV Large medical encyclopedia [Electronic resource. Third edition, online version - Resource access mode: [http://xn--90aw5c.xn--1avg/index.php/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F\\_%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B0](http://xn--90aw5c.xn--1avg/index.php/%D0%97%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B0).
6. Tidgen KV Acute herpetic stomatitis in children / KV Tidgen, RZ Urazova, RM Safina // Practical Medicine. - 2012. - 4 (72). - P. 28–33.
7. Minnulin IK Experience in the treatment of warty form of red flat herpes / IK Minnulin, GV Nikitina // Practical Medicine. - 2005. - 4 (13). - P. 9.
8. Kotvitskaya AA Marketing analysis of the range of the market of drugs used for the treatment of psoriasis in Ukraine [Electronic resource] / AA Kotvitskaya, VV Carlo // Problems of social hygiene,

health and history of medicine. - 2013. Resource access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/marketingovyy-analiz-assortimenta-rynka-lekarstvennyh-preparatov-primenyaemyh-dlya-lecheniya-psoriaza-v-ukraine>.

9. Murzabaeva RT Clinical and epidemiological features of Ixodes tick-borne borreliosis in the Republic of Bashkortostan / RT Murzabaeva, LD Sharifullina, DA Valishin // Medical Bulletin of Bashkortostan. - 2016. - №3. - P. 16–19.

10. Sergeev PV, Gushchin IS, Kaminka ME Diacin-new domestic complex antiallergic drug / PV Sergeev, IS Gushchin, ME Kaminka // Chemical-pharmaceutical journal. - 2002. - №2. - P. 50–53.

11. Diazolin - instructions for use [Electronic resource] - Mode of access to the resource: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=417>.

12. The Great Medical Encyclopedia: an updated and supplemented edition of the bestseller. M.: Eksmo, 2015. - 880 p.

13. McEwen J. Mebhydrolin attackisylate. A possible cause of reversible agranulocytosis and neutropenia / J. McEwen, W. J. Strickland // The Medical Journal of Australia. - 1982. - 2 (11). - R. 523–525.

14. McKenna K. E. Exacerbation of psoriasis, liver dysfunction and thrombocytopenia associated with mebhydrolin / K. E. McKenna, J. C. McMillan // Clinical and experimental dermatology. - 1993. - 18 (2). - P. 131–132.

15. Wörz R. Late extrapyramidal hyperkinesia during long-term administration of mebhydrolin [Electronic resource] Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1973. Resource access mode: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1106968>.

16. Vdovichenko VP The problem of choosing an H1-blocker in clinical practice / VP Vdovichenko, GM Bronskaya, TA Korshak // Medical News. - 2012. - №3. - P. 60–63.

17. Talko AN Handbook of veterinarians: a guide to providing emergency care to animals / AN Talko. - Peter: Publishing House "Peter", 2010. - 256 p.

18. Patent of the Russian Federation diazoline tablets obtained on the basis of a complex of inclusion of a substance with -cyclodextrin, having antihistamine action [Electronic resource]. 2000. Mode of access to the resource: <http://www.freepatent.ru/patents/2160095>.

19. Substantiation of maximum permissible concentrations of drugs in the air of the working area and in the air of populated areas: MV № 544 [Approved. Ministry of Health of Ukraine 21.10.2005]. - K., 2005. - 19 p.

20. Hygienic rationing of medicines in the air of the working area, the air of populated areas and water of water bodies: Methodical instructions: MU № 1.1.726-98 [Approved. Ministry of Health of the Russian Federation 28.12.1998]. M., 1999. - 70 p.



## ДИАЗОЛИН, КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОЙ ГЕНЕРАЦИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Брейдак А.А.

*Аннотация. Объем использования антигистаминных препаратов увеличивается не только в мире но и в Украине. Наиболее популярными лекарственными средствами на протяжении 2015-2020 гг. были 5 препаратов: мекгидролин, лоратадин, цетиризин, дезлоратадин и левоцетеризин. Эти лекарственные средства представляют все три поколения антигистаминных препаратов.*

**Ключевые слова:** диазолин, антигистаминные препараты

### DIAZOLINE AS A REPRESENTATIVE OF FIRST GENERATION ANTIGISTAMINS (LITERATURE REVIEW)

Breidak OA

*Abstract. Consumption of antihistamines is increasing not only worldwide but also in Ukraine. The most popular drugs during 2015-2020 were 5 drugs: mebhydrolin, loratadine, cetirizine, desloratadine and levoceterizin. These drugs belong to all three generations of antihistamines.*

**Key words:** diazoline, antihistamine.

Брейдак      Александра      ORCID      ID      0000-0003-1051-0410      ;      +38(067) 3886575,  
[alyokhinalvov@gmail.com](mailto:alyokhinalvov@gmail.com)

## **ПРОГРАМИ ПРЕВЕНТИВНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ПРОФЕСІЙ: ЗАКОРДОННИЙ ДОСВІД**

Гринзовський А.М.<sup>1</sup>, Калашченко С.І.<sup>1</sup>, Приходько І.І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна академія Національної гвардії України

м. Харків, Україна

*Анотація.* Превентивна реабілітація та донозологічна діагностика психосоматичних захворювань у працівників, чия діяльність пов'язана з ризиком для здоров'я та життя, є сучасним напрямком медицини, в тому числі і її профілактичної складової. Проведений аналіз закордонних програм превентивної реабілітації для працівників ризиконебезпечних професій, що використовуються на догоспітальному етапі, дозволив визначити їх основні переваги та недоліки.

**Ключові слова:** превентивна реабілітація, психофізіологія, психосоматичні захворювання, програми профілактики, стресостійкість

**Вступ.** Проблемі розвитку психосоматичних захворювань у працівників ризиконебезпечних професій, а саме: військовослужбовців, поліцейських, рятувальників, працівників екстреної медичної допомоги в наш час приділяють все більше уваги. Стресори, що виникають під час професійної діяльності, можуть провокувати розвиток психосоматичних розладів та ряду інших патологій, серед яких виділяють так звану «велику Чикагську сімку»: гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця, виразку дванадцятипалої кишки та шлунку, бронхіальну астму, екзему, псоріаз, нейродерміт.

За останні двадцять років психофізіологічні дослідження фахівців ризиконебезпечних професій демонструють схожу картину: низький відсоток клінічних порушень, але високий відсоток пограничних (між нормою та патологією) станів. В подальшому це може призвести до втрати професійного довголіття фахівців, а також людських ресурсів із-за виникнення захворювань, які матимуть тенденцію до хронізації, так як довготривале психічне напруження, професійний стрес в якому знаходяться спеціалісти, формує домінуючу ідею наявності захворювання, що виражається в численних соматичних скаргах при відсутності патологічних змін у відповідних органах та системах організму.

**Мета дослідження.** На підставі аналізу закордонних програм превентивної реабілітації для працівників ризиконебезпечних професій, що використовуються на догоспітальному етапі, виявити їх переваги та недоліки.

**Матеріали і методи дослідження.** Використані такі методи, як: аналіз літератури, інформаційно-аналітичний, метод системного підходу, порівняльний.

**Результати та їх обговорення.** Виконання професійних обов'язків військовослужбовцями в умовах, що пов'язані з ризиком для життя, призводять до зниження рівня психологічної безпеки особистості, зменшення адаптаційних можливостей організму, стійкості до стресу та виникнення ряду психосоматичних захворювань, які формуються на фоні зниження фізичних та психічних ресурсів організму [9]. В першу чергу це стосується психічних порушень, погіршення зору, захворювань серцево-судинної, опорно-рухової та нервової систем [1].

В рекомендаціях ВООЗ радять розробляти програму превентивної реабілітації згідно особливостей культури та менталітету країни, впроваджувати на державному рівні та враховувати умови, що необхідні для розвитку, розповсюдження та впровадження науково-обґрунтованих профілактичних заходів [11].

Велика кількість програм по профілактиці травм і захворювань включають в себе ряд стандартних елементів, що направлені на пошук проблеми та/або небезпеки, розробку ряду заходів по попередженню виникнення захворювання (в тому числі і ранньої діагностики) та заходів контролю [6]. Прикладами цього можуть служити такі програми для працівників ризиконебезпечних професій, як: «Бойовий та оперативний стрес-контроль» (COSC), «Операційний стрес-контроль і готовність» (OSCAR), «Питай, піклуйся, супроводжуй» (ACE) та ін. Ці програми включають в себе оптимізацію функціонального стану, забезпечення у фахівця стійкості до стресу та відновлення психомоторних функцій після виконання службових обов'язків.

Постійна психологічна напруга та дія стресорів є невід'ємною частиною професійної діяльності працівників, чия робота пов'язана з ризиком для життя. Це створює умови для зниження або зриву адаптаційно-компенсаторних систем під час дії фізичних та психічних навантажень.

Програма «Бойовий та оперативний стрес-контроль» (COSC) оптимізує виконання тактичних операцій, включає в себе регулярний скринінг при вступі на службу, постійну оцінку фізичного та психологічного стану військовослужбовців під час проходження служби, виявлення та управління несприятливими чинниками фізичного та емоційного стресу [2].

В основу програми COSC закладена модель, яка використовує інструмент кольорового кодування (зелений, жовтий, помаранчевий, червоний) з ціллю тримати солдат в безпечній зеленій зоні або проводити реабілітаційні заходи, щоб вони мали змогу повернутися в зелену зону [5].

Основними завданнями цієї програми є підвищення адаптивних стресових реакцій, запобігання розвитку дистресу, допомога солдатам в контролі над бойовими та оперативними стресовими реакціями, а також допомога військовослужбовцям з поведінковими розладами.

В залежності від рівня втручання COSC поділена на чотири підкатегорії: універсальне втручання (направлено на велику кількість особового складу чи населення), вибіркоче втручання (на людину чи солдата, який має високий ризик розвитку стресової реакції), ціленаправлене втручання (на людину чи солдата, який має виражені бойові чи оперативні стресові реакції) та втручання лікуванням (людина чи солдат з наявними поведінковими розладами) [3].

Незважаючи на те, що програма має чітку структуру та декілька схем рекомендацій в залежності від ситуації, COSC постійно розвивається та оновлюється по сьогоднішній день, враховуючи минулий досвід, тенденції ведення сучасних бойових операцій та пов'язані з ними проблеми.

Програма «Операційний стрес-контроль і готовність» (OSCAR) була розроблена для роботи з фахівцями, навченими виявляти проблеми, пов'язані зі стресом, швидко і адекватно реагувати на них. У віддаленій перспективі OSCAR включає в себе покращення рівня психічного здоров'я військовослужбовців, зменшення вживання ними алкоголю, зниження рівня функціональних порушень [7]. Ця програма сама по собі не є прямим втручанням в психологічний стан військовослужбовця, на відмінну від COSC. В основі програми OSCAR лежить психопрофілактична робота з використанням підготовлених професійних груп, духовників та керівників батальйонів, які займаються пропагандою здорових соціальних норм и полегшують усвідомлення необхідності в лікуванні і доступ до нього [10].

Основна ціль програми «Питай, піклуйся, супроводжуй» (ACE) — це попередження виникнення самогубств в армії шляхом навчання військовослужбовців розпізнавати суїцидальну поведінку у співслужбовців та визначати «червоні прапорці», які передують спробі самогубства [4]. Ця програма направлена на роботу з солдатами, які приступили до виконання службових обов'язків або приймали участь в тактичних завданнях. Її слабкою стороною є відсутність можливості спрогнозувати схильність військовослужбовця до самогубства на етапі підготовки до виконання завдань.

Психофізіологічний статус і психічний стан працівників ризиконебезпечних професій тісно пов'язані між собою та мають безпосередній вплив на стан здоров'я і професійну діяльність спеціаліста. Іншими словами, чим більш стабільний і високий адаптаційний потенціал та стресостійкість у цієї категорії працівників, тим менше вони хворіють та рідше змінюють рід діяльності внаслідок часткової чи повної втрати працездатності [8].

Порівнюючи COSC, OSCAR, ACE ми бачимо, що усі вони маючи схожу ціль, а саме попередження та вчасне надання допомоги при зниженні адаптаційного потенціалу працівника

ризиконебезпечної професії, проте програми відрізняються як за методологією подачі матеріалу, так і за їх ефективністю на різних етапах зміни психофізіологічного стану людини. Наприклад, ознайомлення з програмами COSC і ACE відбувається на етапі навчання військовослужбовців в учбових класах з залученням спеціалістів, що мають психотерапевтичну чи психіатричну освіту, та часто на практиці мають слабку уяву про те, як проходить розгортання військ на різних етапах, особливо при довготривалих тактичних операціях. Цілі та завдання програм OSCAR і COSC багато в чому перекликаються, але на відмінну від COSC програма OSCAR ґрунтується на включенні спеціалістів, що володіють методиками операційного стрес-контролю в складі піхотних полків та проведення навчання особового складу на етапах підготовки до розгортання, під час проведення тактичної операції та після неї без використання презентацій, учбових класів та методичних матеріалів.

Всі три програми включають в себе блок роботи з сім'ями військовослужбовців, так як ця категорія людей входить в групу ризику розвитку психосоматичних та психічних захворювань внаслідок високої психологічної напруги та недостатньої кількості інформації про членів їх сімей, які проходять службу чи знаходяться в «гарячих» точках.

Програми COSC і ACE направлені на попередження переходу пограничного психофізіологічного стану в патологічний при виявленні «червоних прапорців», в той час як OSCAR ставить за мету підвищити адаптаційний потенціал людини на різних етапах проходження служби.

Незважаючи на вивчення впровадження програми ACE в обов'язкову підготовку солдатів армії США, не можна говорити про стовідсоткову її ефективність. В дослідженні «Ріст числа самогубств в армії США: підвищення ефективності програми попередження виникнення самогубств в армії США» (MAJ Sheila L. Coker, 2013) з моменту введення цієї програми рівень самогубств в армії США не змінився, але можна припустити, що вона запобігла певній кількості самогубств, тим самим визнаючи, що в програмі є недоліки і їх варто усунути, щоб вона дозволяла більш якісно виявляти військовослужбовців, здатних до самогубства.

**Висновки та перспективи.** Тож, програма превентивної реабілітації психофізіологічних станів для працівників ризиконебезпечних професій має включати:

— своєчасну діагностику рівня психічного та фізичного здоров'я, надання рекомендацій щодо його збереження у військовослужбовця;

— чіткий алгоритм, який допоможе проводити донозологічну діагностику як на етапі підготовки (навчання), так і на етапі розгортання, а також після виконання бойового завдання;

— має бути доступною та зрозумілою, щоб набути розповсюдження та бути впровадженою на державному рівні.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Островський О.О., Волинець Н.В. Заходи психологічної реабілітації військовослужбовців — учасників бойових дій. *Збірник наукових праць Хмельницького інституту соціальних технологій Університету "Україна"*. 2017. № 14. С. 236–241.
2. Breitbach J.E., Rabinowitz Y.G., Warner C.H. Combat and Operational Stress. In: Roberts L., Warner C. (eds). *Military and Veteran Mental Health*. Springer, New York, NY. 2018. P. 245-263.
3. Brusher E. A. Combat and operational stress control. *Int J Emerg Ment Health*. 2007. 9(2). P.111 – 22.
4. Catalog of Psychological Health and Traumatic Brain Injury Programs: Program ACE (Ask, Care, Escort) URL: <http://smapp.rand.org/multi/military/innovative-practices/catalog/details.php?id=98>
5. Committee on the Assessment of Resiliency and Prevention Programs for Mental and Behavioral Health in Service Members and Their Families; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine; Denning LA, Meisnere M, Warner KE, editors. Preventing Psychological Disorders in Service Members and Their Families: An Assessment of Programs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2014 Feb 11. 4, EVIDENCE FOR DEPARTMENT OF DEFENSE INTERVENTIONS FOR PREVENTING PSYCHOLOGICAL DISORDERS. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222171/>
6. Model Injury and Illness Prevention Program for High Hazard Employers URL: [https://www.dir.ca.gov/dosh/dosh\\_publications//IIPP-Model-high-hazard.html](https://www.dir.ca.gov/dosh/dosh_publications//IIPP-Model-high-hazard.html)
7. Nash, William. “Operational Stress Control and Readiness (OSCAR): The United States Marine Corps Initiative to Deliver Mental Health Services to Operating Forces” in Human Dimensions in Military Operation: Military Leaders` Strategies for Addressing Stress and Psychological Support, meeting proceedings RTO-MP-HFM, paper 25, Neuilly-sur-Seine, France, April 1, 2006, pp. 25-1-25-10. URL: <https://handle.dtic.mil/100.2/ADA472703>
8. Prykhodko I.I. Prediction of Suicidal Behavior in Military Personnel. *Intenational Journal of Education and Science*. 2019. 2(4). 63 doi: 10.26697/ijes.
9. Prykhodko I.I. Program of psychological rehabilitation of the National Guard of Ukraine military personnel participated in combat actions. *International Journal of Science Annals*. 2018. 1(1-2). P. 34-42, doi: 10.26697/ijsa.2018.1-2.05
10. Vaughan, C. A., Farmer, C. M., Breslau, J., & Burnette, C. Evaluation of the Operational Stress Control and Readiness (OSCAR) Program. *Rand health quarterly*. 2015. 5(2). 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5158294/>
11. World Health Organization. (2004). Prevention of mental disorders : effective interventions and policy options : summary report / a report of the World Health Organization Dept. of Mental Health and

Substance Abuse ; in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43027>

## REFERENCES

1. Ostrovs'kyy O.O. and Volynets' N.V. (2017), "Zakhody psykholohichnoyi reabilitatsiyi viys'kovosluzhbovtiv – uchasnykiv boyovykh diy" Measures of psychological rehabilitation of military personnel - participants of hostilities", *Zbirnyk naukovykh prats' Khmel'nyts'koho instytutu sotsial'nykh tekhnolohiy Universytetu "Ukrayina"*, 14, 236–241 [in Ukrainian].
2. Breitbach J.E., Rabinowitz Y.G. and Warner C.H. (2018), *Combat and Operational Stress*. In: Roberts L., Warner C. (eds) *Military and Veteran Mental Health*. Springer, New York, NY [in English].
3. Brusher E. A. (2007) *Combat and operational stress control*. *Int J Emerg Ment Health*, 9(2), 111 – 22 [in English].
4. *Catalog of Psychological Health and Traumatic Brain Injury Programs: Program ACE (Ask, Care, Escort)* [Online], available at: <http://smapp.rand.org/multi/military/innovative-practices/catalog/details.php?id=98> [in English].
5. *Committee on the Assessment of Resiliency and Prevention Programs for Mental and Behavioral Health in Service Members and Their Families; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine; Denning LA, Meisner M, Warner KE, editors. Preventing Psychological Disorders in Service Members and Their Families: An Assessment of Programs*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2014 Feb 11. 4, EVIDENCE FOR DEPARTMENT OF DEFENSE INTERVENTIONS FOR PREVENTING PSYCHOLOGICAL DISORDERS, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222171/> [in English].
6. *Model Injury and Illness Prevention Program for High Hazard Employers*, available at: [https://www.dir.ca.gov/dosh/dosh\\_publications//IIPP-Model-high-hazard.html](https://www.dir.ca.gov/dosh/dosh_publications//IIPP-Model-high-hazard.html) [in English].
7. Nash and William. (2006), "Operational Stress Control and Readiness (OSCAR): The United States Marine Corps Initiative to Deliver Mental Health Services to Operating Forces" in *Human Dimensions in Military Operation: Military Leaders` Strategies for Addressing Stress and Psychological Support*, meeting proceedings RTO-MP-HFM, paper 25, Neuilly-sur-Seine, France, April 1, pp. 25-1-25-10. available at: <https://handle.dtic.mil/100.2/ADA472703> [in English].
8. Prykhodko I. (2019) *Prediction of suicidal behavior in military personnel*. *2019 International Journal of Education and Science*, 2(4), 63. DOI: 10.26697/ijes.2019.4.47 [in English].
9. Prykhodko I.I. (2018) *Program of psychological rehabilitation of the National Guard of Ukraine military personnel participated in combat actions* / *International Journal of Science Annals*, 1(1-2), 34-42, doi: 10.26697/ijsa.2018.1-2.05 [in English].

10. Vaughan, C. A., Farmer, C. M., Breslau, J., & Burnette, C. (2015). Evaluation of the Operational Stress Control and Readiness (OSCAR) Program. *Rand health quarterly*, 5(2), 14. available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5158294/> [in English].

11. World Health Organization. (2004). Prevention of mental disorders : effective interventions and policy options : summary report / a report of the World Health Organization Dept. of Mental Health and Substance Abuse ; in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht. World Health Organization, available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43027> [in English].

## **PROGRAMS OF PREVENTIVE REHABILITATION FOR EMPLOYEES OF EXTREME PROFESSIONS: FOREIGN EXPERIENCE**

*<sup>1</sup>A.M. Hrynzovskyi, <sup>1</sup>S.I. Kalashchenko, <sup>2</sup>I.I. Prykhodko*

*Abstract. Preventive rehabilitation and pre-nosological diagnosis of psychosomatic diseases in workers whose activities are associated with risks to health and life, is a modern direction of medicine, including its preventive component. The analysis of foreign preventive rehabilitation programs for employees of hazardous occupations used at the prehospital stage, allowed identifying their main advantages and disadvantages.*

***Keywords:** preventive rehabilitation, psychophysiology, psychosomatic diseases, prevention programs, resistance to stress*

Анатолій Гринзовський ORCID ID0000-0002-8391-5294; +38(050)3876426, grin\_am@ukr.

Світлана Калашченко ORCID ID0000-0002-9942-7607

Ігор Приходько ORCID ID0000-0002-4484-9781



## ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРБІЦИДУ ТРИБЕНУРОН-МЕТИЛУ.

Грушка О.І.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. На основі даних літератури та експериментально встановлених параметрів токсичності проаналізовано вплив трибенурон-метилу на організм теплокровних тварин. Встановлено, що препарат за критерієм гострої пероральної токсичності відносяться до 4 класу небезпеки у відповідності з ГОСТ 12.1.007-76, не володіє шкірно-резорбтивною та місцево-подразнюючою дією при нанесенні на шкіру, проявляє слабку подразнювальну дію на слизові оболонки та середньо виражену кумулятивну активність, не викликає сенсibiliзацію організму. За отриманими даними розраховано величину ОБРВ трибенурон-метилу у повітрі робочої зони, яка складає 1,5 мг/м<sup>3</sup>, аерозоль.*

**Ключові слова:** трибенурон-метил, параметри токсичності, ОБРВ, повітря робочої зони.

**Вступ.** Сульфонілсечовинні гербіциди широко застосовуються у сільському господарстві завдяки високій гербіцидній активності і незначній стійкості в об'єктах навколишнього середовища [1]. Вони використовуються для знищення бур'янів у посівах зернових культур, льону, бавовни, рису, сої, соняшнику та інших культур. Згідно «Переліку пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання» [2] в Україні використовується більше 50 препаратів на основі представника класу сульфонілсечовин - трибенурон-метилу.

Трибенурон-метил - післясходовий селективний гербіцид, який застосовується проти дводольних бур'янів у посівах зернових злакових культур, кукурудзи, соняшнику. Найбільш поширені препарати з діючою речовиною трибенурон-метил:

Гербер, ВДГ - гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробники АПК-Сервіс, ООО, Україна і Суперус Ко. Лтд., Китай;

Бомба, ВДГ - гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 563 г/кг, флора сулам 187 г/кг, виробник фірма «Август», ЗАО, Росія;

Гранд WG - гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробники Грін Експрес Україна, ООО, Україна і Нанджинг № 1, Пестисайд факторе Сан Груп Ко, Лтд., Китай;

Гранстар Про 75 – гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробник Дюпон Інтернешнл Операйшнз Сарл, Швейцарія;

Гризний, ВДГ - гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробники Нертус, ООО, Україна і Петерс енд Бург Кфт., Угорщина;

Експрес Екстра - гербіцид, вміст діючих речовин тифенсульфурон-метил 375 г/кг, трибенурон-метил 375 г/кг, виробник Дюпон Інтернешнл Оперейшнз Сарл, Швейцарія;

Калібр 75 - гербіцид, вміст діючих речовин тифенсульфурон-метил 500 г/кг, трибенурон-метил 250 г/кг, виробник Дюпон Інтернешнл Оперейшнз Сарл, Швейцарія;

Пойнер 75 – гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробник Дюпон Інтернешнл Операйшнз Сарл, Швейцарія;

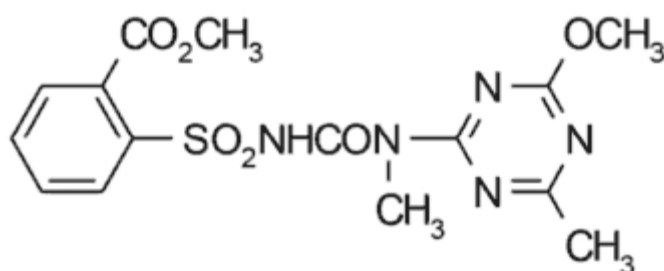
Римакс Плюс 750 – гербіцид, вміст діючих речовин амідосульфурон 250 г/кг, трибенурон-метил 500 г/кг, виробники Агрофлекс, ООО, Україна і Сімоніс БВ, Нідерланди;

Шеріф WDG – гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробники Агрікоптер, Україна і Вассма Кемікал, Китай;

Штефурон – гербіцид, вміст діючої речовини трибенурон-метил 750 г/кг, виробники ДДЕ Фарм АГ, Україна і Штефес, ООО, Ліхтенштейн.

**Мета дослідження.** Провести токсиколого-гігієнічну оцінку сульфонілсечовинного гербіциду на прикладі трибенурон-метилу на підставі аналізу даних літератури та результатів експериментальних досліджень.

**Матеріали та методи досліджень.** Об'єктом дослідження був трибенурон-метил 2-(4,6-диметоксипіримідин-2-ілкарбамоїлсульфамойл) N,N-диметилнікотинамід. Емпірична формула:  $C_{15}H_{18}N_6O_6S$ . Структурна формула:



Синоніми: Трибенурон-метил, ефір метиловий 2-[(((4-метокси-6-метил-1,3,5-триазин-2-іл)метиламін)карбоніл)аміно)сульфаніл]-бензойної кислоти, Гранстар, сульфметметонметил, Methyl 2-[(((4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl) methylamino)carbonyl)amino] sulfonyl] benzoate; Tribenuron-methyl, IUPAC Name Methyl 2-[4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl(methyl)carbamoylsulfamoyl] benzoate, Benzoic acid,2-((((4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)methylamino) carbonyl)amino))sulfonyl)-,methyl ester, DPX-L 5300, Matrix, Methyl 2-(4-methoxy-6-methyl]1,3,5-triazin-2-yl(methyl)carbamoylsulfamoyl)benzoate, Sulfmethmeton-methyl, Tribenuron methyl, Tribenuron-methyl.

Відносна молекулярна маса Mr: 395,39. За зовнішнім виглядом – світло-коричнева кристалічна тверда речовина (порошок). Ступінь чистоти речовини: 98 %. Щільність: 1,5 г/см<sup>3</sup> (при 25<sup>0</sup>С). Розчинність в органічних розчинниках при 25<sup>0</sup>С (мг/л): ацетоні - 43,8; ацетонітрілі -

54,2; чотирьох хлористому вуглецю - 3, 12; ацетил ацетаті - 17,5; гексані - 0,028; метанолі - 3,39; ксилолі - 13100; октанові – 383. У воді слабо розчиняється 0,05 г/л (рН 5), 2,04 г/л (рН 7) при 20°C. Температура плавлення - 141-142°C [3]. Виробники: Україна, Швейцарія, Китай, Росія, Ліхтенштейн, Угорщина, Нідерланди.

В умовах сільськогосподарського використання встановлені такі гігієнічні нормативи:

- ОБРВ в повітрі робочої зони, 1,0 мг/м<sup>3</sup>;
- ОБРВ в атмосферному повітрі, 0,003 мг/м<sup>3</sup>;
- ГДК в воді водойм(загально-сан.), 0,06 мг/дм<sup>3</sup> [3, 4].

Затверджена в Україні допустима добова доза (ДДД) трибенурон-метилу для людини – 0,005 мг/кг.

Оцінку токсичності трибенурон-метилу для теплокровних лабораторних тварин здійснювали за даними літератури і матеріалами Інтернет-сайтів згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів [5].

Для проведення розрахунку орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) трибенурол-метилу використовували формули кореляційної регресії з врахуванням експериментально встановлених параметрів токсичності [6, 7].

**Результати та їх обговорення.** Дані літературних джерел свідчать, що сульфонілсечовинні гербіциди є малотоксичними при пероральному та перкутанному надходженні, помірно токсичними при інгаляційному надходженні, не подразнюють або слабо подразнюють шкіру та помірно подразнюють слизові оболонки очей, не спричиняють сенсibiliзуючої дії. У лабораторних теплокровних тварин не виявлено видової та статевої чутливості до сульфонілсечовинних гербіцидів: коефіцієнт видової резистентності нижчий за 3, коефіцієнт статевої резистентності нижчий за 2 [8, 9, 10]. Всі сполуки цього класу не володіють шкірно-резорбтивною дією. Коефіцієнт кумуляції за критерієм «летальність» вище 5 [9, 11, 12, 13, 14].

За даними літератури трибенурон-метил у відповідності до гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпеки за параметрами гострої пероральної та дермальної токсичності відноситься до 4-го класу небезпеки, гострої інгаляційної токсичності – до 3-го класу небезпеки, за подразнюючою дією на шкіру – до 3-4-го класу небезпеки та на слизові оболонки ока – до 3-го класу небезпеки. Трибенурон-метил володіє політропною токсичною дією на організм, вражаючи в основному нирки, печінку, серце і тестикули. Не накопичується в тканинах [3].

У той же час, величини зони хронічної і біологічної дії (Zch і Zbiol), що є непрямими показниками ступеня вираженості кумулятивного ефекту, а також їх діапазон, свідчать про можливість розвитку хронічного отруєння [10, 12]. Трибенурон-метил також швидко і інтенсивно метаболізується у тварин шляхом N-деметилування, деестерифікації, гідролізу сульфонілсечовини, гідроксилування фенольного кільця та/або O-деметилування триазинового

кільця. Основні метаболіти в сечі і калі є метсульфурон-метил, сахарин і О-диметилтриазин-амін. Двома основними метаболічними шляхами є деметилування карбамоїльної метильної групи і гідроліз карбаматного фрагменту молекули з утворенням малотоксичних метаболітів [13,14].

Основним шляхом виділення у щурів є сеча. Період напіввиведення трибенурон-метилу в залежності від дози і статі тварин становить 26-96 годин. Через 96 год більше 90% речовини було виведено з організму. Лише мінімальна кількість виводиться з калом. Рівні трибенурон-метилу та його метаболітів в тканинах збільшуються з дозою, але не було зафіксовано накопичення в будь-якому конкретному органі або тканині [13,14].

Визначення орієнтовної найменшої смертельної дози було проведено за методом V. Deichmann, T.LeBlanc з введенням таких концентрацій, де кожна наступна доза більша за попередню на 50% (1000, 1500, 2200, 3300, 5000, 7000, 10000 мг/кг). Нативну речовину у вищезазначених кількостях було введено per os 7-ми білим безпородним щурам (самцям) за допомогою металевого зонда. Клінічний симптомокомплекс: короткотривалий латентний період змінювався незначним загальним пригніченням, відмовою від їжі. Затруєння в дозі 7 г/кг спричинило загибель одного щура. На розтині - повнокрів'я внутрішніх органів. Стан загального пригнічення щурів тривав – упродовж 1 доби. При продовженні тестування гострого ефекту (ентеральне введення засобу в дозі 7000 мг/кг 6 щурам) летальних наслідків не зафіксовано. Клінічні прояви отруєння однотипні з перевагою гальмівних процесів. Таким чином, середньосмертельна доза  $LD_{50} > 5000$  мг/кг (4 клас небезпеки). Препарат не володіє кумулятивними властивостями.

При дослідженні гострої пероральної токсичності трибенурон-метилу було встановлено, що величина середньосмертельної дози  $LD_{50}$  у щурів перевищує 5000 мг/кг, що підтверджується даними літератури [3, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Відомо, що у відповідності до класифікації ВОЗ препарат за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до пестицидів 4-го класу небезпеки (низький рівень гострої токсичності при належному використанні).

Клінічна картина гострого отруєння показала, що трибенурон-метил викликає політропну токсичну дію на організм, втрату ваги, зниження вживання їжі, а при хронічному впливі вражає в основному печінку, нирки, серце і тестікули, спостерігаються зміни клініко-хімічних показників [3, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

При дослідженні шкірно-подразнюючої дії трибенурон-метилу ознак подразнення шкіри кроля не спостерігалось. За іншими даними проявлялася слабка подразнююча дія на шкіру в дослідках на мурчаках. Резорбтивна дія речовини не виявлена. При дослідженні впливу на слизову оболонку ока кролів спостерігався слабкий подразнюючий ефект.

Про дослідженні чотирьохгодинного інгаляційного впливу аерозолу дезінтеграції речовини на щурах загибелі тварин не відбувалося, і середньосмертельна доза  $LC_{50}$

перебільшувала 5,0 мг/л. При вдиханні спостерігалось подразнення верхніх дихальних шляхів, чхання, кашель [3,13,15,16,18,19].

При дослідженні гострої токсичності трибенурон-метилу при нанесенні на шкіру щурів (14-денний період спостереження, експозиція 4 години) величина LD<sub>50</sub> перевищувала 5000 мг/кг. За іншими дослідженнями LD<sub>50</sub> при перкутанному впливі на кролів перевищувала 2000 мг/кг. Тварини, що отримували одноразовий вплив речовини не мали жодних помітних ознак токсичності чи подразнення шкіри [13,15,16,18,19].

Алергічного впливу препарату при дослідженнях на мурчаках не виявлено. Дослідами показана слабка сенсібілізуєча дія в тестах на морських свинках (максимізаційний тест), але це, ймовірно, не є ризиком шкірної сенсібілізації для людей [3,14,16].

При вивченні хронічної дії та віддалених наслідків за різними літературними джерелами NOEL трибенурон-метилу в субхронічному експерименті для щурів складає 7-8 мг/кг/добу, в інших дослідженнях - 12,2 мг/кг/добу (самці) і 16,3 мг/кг/добу (самки). У хронічних дослідах встановлені недіючі рівні доз (NOEL) трибенурон-метилу для щурів при пероральному введенні з їжею протягом 2 років - 25 ppm (для самців - 0,95 мг/кг/добу та для самок - 1,3 мг/кг/добу), для собак при річному введенні разом з кормом по 8,2 мг/кг/добу - 250 ppm (8,16 мг/кг/добу для самців і 8,18 мг/кг/добу для самок), мишей при 18 місячному введенні по 30 мг/кг/добу - 200 ppm (для самців - 25 мг/кг/добу і для самок - 31 мг/кг/добу). Дані були отримані на підставі зниження швидкості приросту маси тіла, споживання їжі, зменшення маси серця, печінки і нирок, збільшення відносного розміру мозку, серця, печінки, нирок, сім'яників і ваги селезінки; зміни в складі плазми крові у дослідженнях на собаках (підвищення рівня білірубину, АСТ, креатиніну) [3,13,14,15,16,18,19].

Дослідження субхронічного дермального впливу проводили на кролях. Гранична доза, 1000 мг/кг/добу, призвела до серйозної токсичності та смерті у тварин. Токсичність включала ураження місця впливу, гіпокінезію, зниження маси тіла і споживання їжі, патологію нирок, але причину смерті не вдалося визначити. Не визначено NOAEL або LOEAL [14,16].

Трибенурон-метил не виявляє мутагенної активності у тесті Еймса на *S. Typhimurium*, не індукує хромосомних аберацій у культурі оваріональних клітин китайського хом'ячка (СНО), не порушує репарацію ДНК у первинних гепатоцитах щурів, не призводить до виникнення домінантних летальних мутацій та не спричиняє цитогенетичних ефектів у мікроядерному тесті *in vivo* мишей [20].

Хронічне вивчення канцерогенного впливу на щурах при високих дозових навантаження (76 мг/кг/добу) показало статистично значуще збільшення аденокарциноми молочної залози у щурів-самок та дозволило встановити NOAEL на рівні 0,95 (самці) та 1,2 (самки) мг/кг/добу та LOAEL - 10 мг/кг/добу (самці) та 13 мг/кг/добу (самки) на основі зниження приросту маси тіла

у обох статей. Інформації щодо канцерогенного впливу на людину не виявлено, тому препарат не включений в переліки МАИР. Але за даними U.S. ERA (U.S. Environmental Protection Agency) віднесений до групи С як можливий канцероген для людини [3,13,14,15,16,18,19].

При вивченні репродуктивної токсичності на щурах NOAEL ембріотоксичності визначений на рівні 20 мг/кг/добу і LOAEL складав 125 мг/кг/добу, при цьому спостерігались зниження маси тіла самок і споживання їжі. При введенні препарату в дозі 500 мг/кг/добу (найвища випробувана доза) спостерігались підвищені резорбції, загибель плодів. Також спостерігалася слабка естрогенна активність у самок щурів при введенні доз від 0 до 390 мг/кг/добу протягом 90 днів. Вивчення ембріотоксичності у кролів – самок дозволило встановити NOAEL також на рівні 20 мг/кг/добу і LOAEL - 80 (найвища випробувана доза) мг/кг/добу на основі 10 % зниження споживання їжі, збільшення абортів. Тератогенна дія не спостерігалась [3,13,14,15,16,17,18].

Дослідження гонадотоксичності на мишах протягом 18 місяців при пероральному введенні препарату, NOAEL для самців складав 3 мг/кг/добу (20 ppm) і LOAEL - 30 мг/кг/добу на основі двосторонньої сім'яної дегенерації та олігоспермії, амілоїдозу тестікул [3,13,14,15,16,17,18].

Розрахунок орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) проводили у відповідності з Методичними вказівками № 4000-85 [6], № 4263-87 [7].

Для розрахунку величини ОБРВ використані формули кореляційної регресії

$$\text{ОБРВ} = \text{EXP}(0,58 * \text{LN}(\text{LD50}) - 4,51) \quad (13) [7]$$

$$\text{ОБРВ} = 1,7 \text{ мг/м}^3$$

$$\text{ОБРВ} = \text{EXP}(0,47 * \text{LN}(\text{LD50}) + 0,11 * \text{LN}(\text{LD50}_{\text{шк}}) - 4,66) \quad (14) [7]$$

$$\text{ОБРВ} = 1,3 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБРВ} = 0,58 * \lg(\text{LD50}) - 1,96 \quad (71) [6]$$

$$\text{ОБРВ} = 1,7 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБРВ} = 0,47 * \lg(\text{LD50}) + 0,11 * \lg(\text{LD50}_{\text{шк}}) - 2,02 \quad (72) [6]$$

$$\text{ОБРВ} = 1,3 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБРВ} = 0,52 * \lg(\text{LD50}) + 0,04 - 2,13 \quad (73) [6]$$

$$\text{ОБРВ} = 1,7 \text{ мг/м}^3$$

Середня розрахункова величина ОБРВ трибенурон-метилу у повітрі робочої зони складає 1,49 мг/м<sup>3</sup>.

#### **Висновки:**

1. Трибенурон-метил у відповідності до гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпеки за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до 4-го класу небезпеки.
2. Трибенурон-метил за подразнюючою дією на шкіру відноситься до 3-4-го класу небезпеки, за подразнювальною дією на слизові оболонки ока – до 3-го класу небезпеки, за гострою

інгаляційною токсичністю – до 3-го класу небезпеки. Трибенурон-метил володіє політропною токсичною дією на організм, вражаючи в основному нирки, печінку, серце і тестикули. Кумулятивна активність слабка. Алергенної дії не виявлено.

3. Рекомендована величина ОБРВ трибенурон-метилу у повітрі робочої зони 1,5 мг/м<sup>3</sup>, аерозоль.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мельников Н. Н. Пестициды. Химия, технология, применение. М.: Химия, 1987. 712 с.
2. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: (офіційне видання)/під ред. Ящук В.О., Іванова Д.В., Кривошеї Р.М. [та ін.]. Київ: Юніверс Медіа. 2012. 831 с.
3. Лепешкин И. В. Токсиколого-гигиеническая оценка и регламентация применения гербицидов на основе трибенурон-метила для защиты зерновых культур, кукурузы и подсолнечника. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2016. № 2. С. 5-10.
4. ДСанПіН 8.8.1.2.3.4-000-2001: Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: Доповнення №55 від 02.02.2016р.
5. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98-[Затв. МОЗ України 28.08.98]. Збірник важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. К., 2000. Т.9. ч.1. С.249-266.
6. МУ № 4000–85: Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. (Затв. МОЗ України 28.09.98 №2): М., 1985. 20 с.
7. МУ № 4263- 87: Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. (утв. МЗ СССР 13.03.87). Киев, 1988.
8. E. Vulliet [et al.]. Influence of pH and irradiation wavelength on the photochemical degradation of sulfonylureas. J. of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2004. V. 163. P. 69–75.
9. Q. Zhou Vulliet [et al.]. Action mechanisms of acetolactate synthase-inhibiting herbicides. Pesticide Biochem and Physiol. 2007. Vol. 89. P. 89–96.
10. Карпенко В.В. Гігієнічна оцінка гербіцидів — похідних сульфонілсечовини та наукове обґрунтування регламентів їх безпечного застосування на зернових культурах: авто-реф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.02.01. Київ, 2009. 22с.
11. Піскунова Л.Е. Екотоксикологічне обґрунтування застосування пестицидів при вирощуванні зернових культур за різними технологіями в умовах лісостепу України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. сільськогосп. наук : 03.00.16. Київ, 2002. 17 с.

12. REASONED OPINION Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for tribenuron according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. European Food Safety Authority (EFSA). Parma, Italy. EFSA 2013. 11(11):3457. 32 p.
13. Review report for the active substance thifensulfuron-methyl. EUROPEAN COMMISSION, 12 December 2001. URL: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=93>.
14. Посібник з електронних пестицидів. Трибенурон-метил (101200-48-0). Tomlin, CDS, ed. Суррей. Великобританія. Британська рада з захисту рослин. 13-е видання. Версія 3.1 (2004-05).
15. FAO Specification and Evaluations for Plant Protection Products. Tribenuron-methyl. 2002.
16. A World compendium the Pesticide Manual Fifteenth Edition Editor: Tribenuron-methyl. Tomlin, CDS. BCPS. 2009. P.1156–1158.
17. Metabolic Pathways of Agrochemicals. Part two. The Royal Society of Chemistry. 1999.
18. Tribenuron-methyl. Decision Document E 95-04. Pest Management Regulatory Agency. Canada. 1995.
19. The Pesticide Properties Database (PPDB) developed by the Agriculture & Environment Research Unit (AERU), University of Hertfordshire, funded by UK national sources and the EU-funded FOOTPRINT project (FP6-SSP-022704). URL: <http://sistem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/index.htm>.
20. Tribenuron methyl. Pesticide Safety Education Program. URL: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/herbgrowthreg/sethoxydim-vernolate/tribenuron-methyl/herb-prof-tribenuron-meth.html>.

## REFERENCES

1. Melnikov N. N. (1987), *Pestitsydy. Himiya, tehnologiya, primenenie* [Pesticides. Chemistry, technology, application], Himiya, Moskva, Russia.
2. Perelik pestytsydiv i ahrokhimikativ, dozvolenykh do vykorystannia v Ukraini: (ofitsiine vydannia)/pid red. Yashchuk V.O., Ivanova D.V., Kryvoshei R.M. [ta in.]. Kyiv: Yunivest Media, 2012, 831 s.
3. Lepeshkin I. V. (2016), “Токсиколого-гигиеническая оценка и регламентация применения гербицидов на основе трибенурон-метила для защиты зерновых культур, кукурузы и подсолнечника”, *Current problems of toxicology, food and chemical safety*, 2, 5-10.
4. Dopovnennia № 55 vid 02.02.2016r. Dopustymi dozy, kontsentratsii, kilkosti ta rivni vmistu pestytsydiv u silskohospodarskii syrovyni, kharchovykh produktakh, povitri robochoi zony, atmosferному povitri, vodi vodoimyshch, hrunti. DСанПиN 8.8.1.2.3.4-000-2001. (2001).
5. DСанPin 8.8.1.002-98. (1998) Pestytsydy. Klasyfikatsiia za stupenem nebezpechnosti: [Zatv. MOZ Ukrainy 28.08.98]. Zbirnyk vazhlyvykh ofitsiinykh materialiv z sanitarnykh i protyepidemichnykh pytan. K., 9 (1), 249-266.



6. Metodicheskiye ukazaniya (1985), № 4000-85: Metodicheskiye ukazaniya po ustanovleniyu oriyentirovochnykh bezopasnykh urovney vozdeystviya vrednykh veshchestv v vozdukhke rabochoy zony [No. 4000–85: Guidelines for establishing indicative safe levels of exposure to harmful substances in the air of the working area], Moscow, USSR.
7. Metodicheskiye ukazaniya (1998), № 4263- 87: Metodicheskiye ukazaniya po gigenicheskoy otsenke novykh pestitsidov [No. 4263-87: Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides, Kiev, Ukraine, (Approved MN USSR 13.03.87).
8. E. Vulliet et al. (2004), “Influence of pH and irradiation wavelength on the photochemical degradation of sulfonylureas”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 163, 69–75.
9. Q. Zhou Vulliet et al. (2007), “Action mechanisms of acetolactate synthase-inhibiting herbicides”, *Jornal Pesticide Biochem and Physiol*, 89, 89–96.
10. Karpenko V.V. (2009), “Hygienic evaluation of herbicides - sulfonylureas derivatives and scientific substantiation of regulations for their safe use on cereals”, Abstract of Ph.D. dissertation, Hygiene and occupational pathology, Kyiv, Ukraine, 22.
11. Piskunova L.E. (2002), “Ecotoxicological substantiation of pesticide application in growing cereals by different technologies in conditions of forest-steppe of Ukraine”, Abstract of Ph.D. dissertation, Ecology, Kyiv, Ukraine, 17.
12. REASONED OPINION (2013), “Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for tribenuron according“ to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005, European Food Safety Authority (EFSA). Parma, Italy EFSA, 11(11):3457, 1- 32.
13. EUROPEAN COMMISSION, (2001), “Review report for the active substance thifensulfuron-methyl”, available at: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=93> (Accessed 12 December 2001).
14. Tomlin, C.D.S. (ed.) (2004), Tribenuron-methyl (101200-48-0). In: *Electronic Pesticide Handbook*, 13th Edition, The British Crop Protection Council, Surrey, UK.
15. FAO (2002), “Specification and Evaluations for Plant Protection Products (Tribenuron-methyl)”.
16. BCPS (2009) “A World compendium the Pesticide Manual Fifteenth Edition Editor: CDS Tomlin. Tribenuron-methyl”, P.1156–1158.
17. The Royal Society of Chemistry (1999), “Metabolic Pathways of Agrochemicals, Part two”.
18. Decision Document E 95-04 (1995) Tribenuron-methyl. Decision Document E 95-04. Pest Management Regulatory Agency. Canada.
19. WWW dokument] URL (2009), “The Pesticide Properties Database (PPDB) developed by the Agriculture & Environment Research Unit (AERU)”, available at: <http://sistem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/index.htm>., University of Hertfordshire, funded by UK national sources and the EU–funded FOOTPRINT project (FP6–SSP– 022704).

20. Pesticide Safety Education Program (2005), "Tribenuron methyl (Express) herbicide profile Pesticide", available at: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/herbgrowhreg/sethoxydim-vernolate/tribenuron-methyl/herb-prof-tribenuron-meth.html>.

## ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕРБИЦИДА

### ТРИБЕНУРОН-МЕТИЛА

Грушка О.И.

*Аннотация. На основе имеющихся в литературе данных и экспериментальных исследований проанализированы токсикологическое влияние трибенурон-метила на организм теплокровных животных. Установлено, что препарат по критерию острой пероральной токсичности относится к 4 классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76, не обладает кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием при нанесении на кожу, проявляет слабое раздражающее действие на слизистые оболочки и средне выраженную кумулятивную активность, не вызывает сенсibilизацию организма. По полученным данным рассчитана величина ОБУВ для трибенурон-метилу в воздухе рабочей зоны, которая составляет 1,5 мг / м<sup>3</sup>, аэрозоль.*

**Ключевые слова:** трибенурон-метил, токсикологические параметры, ОБУВ, воздух рабочей зоны

## COMPARATIVE TOXICOLOGICAL-HYGIENIC ASSESSMENT OF SULFONYLLIC ACID SODIUM HERBICIDES WITH AN EXAMPLE OF TRIBENURON METHYL.

Hrushka O.I.

*Abstract. The toxicological effects of tribenuron methyl on the body of warm-blooded animals have been analyzed on the basis of data available in the literature and own experimental studies. It was established that both preparations according to the criterion of acute oral toxicity are classified into 4 classes of danger in accordance with GOST 12.1.007-76. They do not possess skin-resorptive and locally-irritating action when applied to the skin, show a weak irritant effect on the mucous membranes and moderate cumulative activity, do not cause sensitization of the organism. Based on the data obtained, the values of SRLI for tribenuron methyl in the air of the working zone, which is 0,5 mg / m<sup>3</sup>, is aerosol.*

**Key words:** sulfonylureasic herbicides, tribenuron methyl, toxicological parameters, SRLI, air of working zone.

Грушка Оксана ORCID ID 0000-0003-1874-5281; +38 (097) 50 56 681, expertiza39@gmail.com

## ДИНАМІКА РОЗПОДІЛУ СВИНЦЮ ТА ЕЛЕМЕНТІВ-АНТАГОНІСТІВ В ТКАНИНАХ І ОРГАНАХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНТОКСИКАЦІЇ СПОЛУКАМИ СВИНЦЮ З МІКРО- ТА НАНОЧАСТИНКАМИ

Дмитруха Н.М., Андрусихина І.М., Легкоступ Л.А., Короленко Т.К., Лагутіна О.С.

*Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна*

*Анотація. У статті представлені результати експериментальних досліджень з оцінки особливостей накопичення свинцю і металів (Ca, Fe, Zn, Mg) в крові, внутрішніх органах кістковій тканині щурів після інтоксикації сполуками свинцю з частинками мікро- і нанорозміру:  $Pb(NO_3)_2$  ( $> 400$  нм),  $PbS$  (26-34 нм і 50-80 нм). За допомогою оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою на приладі Optima 2100 DV фірми PerkinElmer визначено вміст металів у біосубстратах щурів після 30 введень сполук свинцю та через 30 діб відновного періоду. Отримані дані свідчать про наявність відмінностей у здатності мікро- та наночастинок свинцю до надходження і циркуляції в крові, акумуляції в органах та швидкості виведення з організму. Встановлено, що тривале надходження сполук свинцю в організм щурів спричиняє збільшення його вмісту в органах і тканинах, викликає порушення балансу есенційних металів, які є його антагоністами, що проявляється їх дефіцитом чи надлишком. Більш виражений дисбаланс елементів виявлено за введення НЧ  $PbS$  50-80 нм, який є наслідком їх активної кумуляції. Дисбаланс елементів (Ca, Fe, Zn, Mg) за впливу мікро- і наночастинок свинцю може сприяти розвитку мікроелементозів, з порушенням функціональної активності металовмісних протеїнів і ферментів, стимуляцією оксидативного стресу та обмінних процесів.*

**Ключові слова:** свинець, наночастинки, токсичність, есенційні метали, мікроелементози.

**Вступ.** За даними ВООЗ одним з глобальних забруднювачів довкілля з групи важких металів є свинець [1]. Широке використання свинцю і його сполук в різних галузях господарства призвело до значного забруднення ним виробничого і навколишнього середовищ. Основними техногенними джерелами забруднення свинцем є викиди промислових підприємств та вихлопні гази автомобілів. Відомо, що свинець може потрапляти в організм людини інгаляційним шляхом у вигляді аерозолів та пилу, а також разом із забрудненими продуктами харчування та водою. Висока кумулятивна здатність і накопичення свинцю в життєво важливих органах і тканинах призводить до формування хронічної інтоксикації з негативними наслідками з ушкодженням кровотворної, нервової, видільної та інших систем, тератогенного, канцерогенного токсичних ефектів, у тому числі розвитку мікроелементозів [2-4].

Не зважаючи на те, що свинець є одним з найбільш ґрунтовно вивчених токсикантів, присутність його в різних хімічних формах залишають проблему свинцевих інтоксикацій вельми

актуальною. На сьогодні в центрі уваги дослідників є вивчення впливу свинцю у вигляді наночастинок розміром <100 нм. Перш за все це обумовлено розвитком нанотехнологій і синтезом наноматеріалів, які вже активно застосовуються в промисловості. Зокрема, нанокристали сполук свинцю (PbSe, PbS, PbTe), так звані «квантові точки» розміром 4-10 нм використовуються при створенні нових люмінесцентних матеріалів, лазерів, електронних систем, світлодіодів, сонячних батарей [5-7].

Зацікавленість дослідників у вивченні нанорозмірних структур обумовлена тим, що у формі наночастинок (НЧ) речовини, у тому числі важкі метали, володіють комплексом фізичних та хімічних властивостей, які значно відрізняються від тих, що характерні для сполук у звичайному стані. Зокрема, малий розмір та велика площа поверхні НЧ обумовлюють їх підвищену проникність, реакційну та каталітичну здатність, а отже і біологічну і токсичну активність [8].

У вивченні особливостей токсичної дії свинцю, як і інших хімічних отрут, важливе значення має його транспорт, розподіл, концентрація в місці дії, метаболізм, швидкість та шляхи виведення. З літератури та власних досліджень відомо, що концентрація катіонів свинцю в крові людини коливається в широкому діапазоні і відображає поточний стан динамічної рівноваги між його кількістю, що потрапляє в організм, переходить у кров та розподіляється в тканинах внутрішніх органів [4,9].

На накопичення свинцю в організмі впливають різні фактори, насамперед елементи, що близькі до нього за фізико - хімічними властивостями. Механізм дії свинцю по типу конкурентного гальмування пов'язаний з його здатністю заміщати бівалентні ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) і моновалентні ( $\text{Na}^+$ ) катіони, впливаючи на різні біологічні процеси в організмі [10]. Свинець конкурує з кальцієм за структури зв'язування на еритроцитах та інсуліні. Всмоктування свинцю знижується при високому вмісті кальцію в їжі і навпаки. Добре відомий також фізіологічний антагонізм між свинцем і залізом, при нестачі останнього різко збільшується ризик отруєння свинцем. Іншим фізіологічним антагоністом свинцю є цинк, який послаблює його токсичну дію у складі ферментів антиоксидантів [10,11].

Слід відзначити, що в літературі відомості стосовно накопичення і розподілу свинцю в організмі після експозиції у формі наночастинок, а також порушення мікроелементного статусу за їх впливу залишаються не вивченими.

Метою роботи було визначення вмісту свинцю в крові та внутрішніх органах, дослідження його впливу на баланс в них елементів-антагоністів (Ca, Fe, Zn, Mg) після надходження в організм щурів сполук свинцю з мікро- і наночастинками.

**Матеріал і методи дослідження.** Наночастинки сульфідів свинцю (НЧ PbS) були синтезовані у відділі фотохімії Інституту фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України. Колоїдні розчини з наночастинками PbS одержували в реакції між  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  та  $\text{Na}_2\text{S}$  (reagent

grade, Aldrich) у розчині поліфосфату натрію ( $\text{NaPO}_3$ )<sub>n</sub>. Спектри поглинання колоїдів PbS реєстрували на спектрофотометрі Specord 210. Для визначення розміру НЧPbS був використаний метод лазерної кореляційної спектроскопії.

В експерименті щурі були розподілені на 4 групи (по 16 тварин у кожній). 1-ій групі вводили водний розчин  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  (розмір частинок > 400 нм); 2-ій групі - колоїдний розчин НЧPbS в поліфосфаті натрію (розмір частинок 26-34 нм), 3-ій групі – колоїдний розчин НЧPbS в поліфосфаті натрію (розмір частинок 50-80 нм), 4-ій – контрольній групі щурів – вводили поліфосфат натрію. Усі досліджувані розчини сполук свинцю вводили внутрішньоочеревинно в дозі 1,5 мг/кг маси (за металом) 5 разів на тиждень впродовж 6 тижнів. Дослідження виконували одразу після 30 введень та через 30 діб після припинення введення (відновного періоду). Дослідження на тваринах проводили відповідно з нормами “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей” від 18.03.1986 року, Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” № 3447-IV від 21.02.2006 року [12,13].

Кров, внутрішні органи та гомілкову кістку у піддослідних тварин забирали після декапітації під легким ефірним наркозом. Уміст свинцю у тканинах контрольних і дослідних щурів визначали за допомогою методу оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв’язаною плазмою на приладі Optima 2100 DV фірми PerkinElmer (США) згідно методичних вказівок [14]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням програми статистичного аналізу Statistica 6.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що моделювання свинцевої інтоксикації незалежно від сполуки свинцю, сприяло підвищенню вмісту металу у цільній крові дослідних щурів порівняно з контрольними тваринами.

Так, у 1-ій дослідній групі тварин після 30 введень розчину  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  спостерігали зростання вмісту свинцю в 5,0 разів, а через 30 діб після припинення експозиції - у 4,8 рази у порівнянні з контролем. У 2-ій і 3-ій групах піддослідних тварин, яким вводили НЧ PbS, також відбувалось накопичення свинцю у цільній крові, а саме, у 6,0 разів більше після введення НЧ PbS 24-36 нм і у 16,0 разів після введення НЧ PbS 50-80 нм. Через місяць відновного періоду вміст свинцю в крові щурів 2-ої і 3-ої дослідних груп був вище за контрольні значення у 2,0 рази, і 5,8 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), що вказує на їх активне переміщення в органи і тканини (табл.1).

**Вміст свинцю в тканинах та органах контрольних і дослідних щурів після введення сполук свинцю у мікро- та наноформі (n=6, M±σ).**

Групи тварин	Кров, мкг/л	Мозок, мкг/г	Печінка, мкг/г	Селезінка, мкг/г	Серце, мкг/г	Нирки, мкг/г	Кісткова тканина, мкг/г
<i>Після 30-ти введень</i>							
Pb(NO <sub>3</sub> ) > 400 нм	0,16±0,05 *	0,21±0,02	13,27±0,40 *	7,38±1,12 *	1,90±4,24 *	14,06±2,08 *	48,94±19,65 *
НЧ PbS 26-34 нм	0,18±0,05 *	1,10±0,02 *	18,78±0,27 *	1,91±0,42 *	1,46±0,45 *	5,87±1,14 *	89,30±11,20 *
НЧPbS 50-80 нм	0,48±0,05* *	1,04±0,02 *	17,09±0,16 *	2,74±0,40* *	2,55±0,51 *	8,14±3,76 *	90,31±11,85 *
Контроль	0,03±0,02	0,21±0,02	0,54±0,07	0,39 ±0,07	0,15±0,07	0,16 ±0,05	1,04±0,16
<i>Після 30-ти діб відновного періоду</i>							
Pb(NO <sub>3</sub> ) > 400 нм	0,380±0,004 *	0,39±0,36	10,43±0,40* *	3,31±0,98* *	1,47±0,60 *	3,99±0,38 *	73,39±0,36 *
НЧ PbS 26-34 нм	0,16±0,05 *	1,57±0,09 *	15,10±0,13* *	1,05±0,60 *	2,57±0,40 *	5,78±1,90 *	86,39±2,75 *
НЧPbS 50-80 нм	0,46±0,01 *	1,46±0,02 *	19,04±0,25* *	1,79±0,18 *	2,07±0,13 *	6,41±1,45 *	89,62±8,74 *
Контроль	0,080±0,002	0,36±0,07	0,84± 0,02	0,41± 0,07	0,12±0,05	0,19± 0,05	0,98±0,07

Примітка. В цій та наступних таблицях \* –  $p \leq 0,001$  у порівнянні з контролем.

Досліджено, що 30-ти кратне введення сполук свинцю викликало підвищення рівня вмісту свинцю в органах піддослідних щурів порівняно з контрольними, яке зберігалось і після 30 діб відновного періоду. Більше всього свинцю визначено в печінці дослідних тварин. Після введення Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> його вміст був вище за контрольні показники у 24,6 рази, за введення НЧ PbS 24-36 нм – у 34,8, а НЧ PbS 50-80 нм – у 31,6 рази. Підвищений рівень вмісту свинцю в печінці залишався

і через місяць відновного періоду (в 12,4; 17,9 і 22,7 рази вище ніж в контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Спостерігали підвищене накопичення свинцю в селезінці, особливо у щурів, яким вводили  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ , вміст свинцю в селезінці був вищим за контроль у 18,9 рази, а НЧ PbS – у 4,9 і 7,0 рази відповідно). Через 30 діб відновного періоду в усіх дослідних групах спостерігали зниження вмісту свинцю в селезінці, проте він залишався вищим ніж у контрольних щурів (у 8,0; 2,6 і 4,4 рази). Після 30 введень сполук свинцю вміст металу достовірно збільшився в тканині серця (в 12,7 рази в першій групі, в 9,7 у другій і у 17,0 разів в третій дослідній групі щурів у порівнянні з контрольною). Слід відзначити, що після відновного періоду відбулось ще більше накопичення свинцю у серці дослідних щурів, яким вводили НЧ PbS (у 21,4 і 17,3 рази,  $p < 0,05$ ), тоді як після введення  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  він дещо зменшився. Суттєве збільшення вмісту свинцю у тканині мозку визначено тільки після тривалого введення НЧ PbS (відповідно у 5,2 і 5,0 разів), після 30 днів відновного періоду він залишався підвищеним (у 4,3 і 4,0 рази порівняно з контролем).

Як відомо свинець є остеотропним елементом. У даному експерименті в усіх дослідних групах щурів відмічено активне накопичення свинцю в кістковій тканині після 30-ти введень. У 1-ій групі щурів, яким вводили  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ , вміст свинцю в кістковій тканині був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим порівняно з контрольною групою (у 47,0 рази). У тварин, що отримували НЧ PbS встановлено достовірне зростання вмісту свинцю в кістках (у 85,6 рази за введення НЧ 26-34 нм та у 86,8 рази НЧ 50-80 нм). Після відновного періоду вміст свинцю у кістках щурів, яким вводили свинець у мікро- і наноформі ще збільшився і перевищував контрольні значення (у і 81,0; 88,0 та 92,0 рази,  $p < 0,05$  відповідно).

Основним органом виділення свинцю є нирки. У щурів після 30 введень  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  порівняно з контролем спостерігали зростання вмісту металу в нирках у 87,9 рази. Через 30 діб відновного періоду вміст металу зменшився (у 3,5 рази), що може вказувати на його елімінацію. За умов введення щурам колоїдів з НЧ PbS також спостерігали збільшення вмісту свинцю у тканині нирок (після 30 введень у 36,7 та у 50,0 разів, а через 30 діб відновного періоду у 30,4 і 33,7 рази порівняно з контролем), що також може бути наслідком виведення металу з організму. Порівнюючи ці дані, можна констатувати, що свинець у формі мікрочастинок виводився нирками ефективніше, ніж наночастинок.

За даними літератури накопичення свинцю в організмі веде до порушення балансу макро- та мікроелементів, які виконують життєвоважливі функції. Свинець при потраплянні в організм може заміщати ці елементи в білках, ферментах, що спричиняє збільшення або зменшення їхнього вмісту в тканинах і органах [4,10,15].

В таблиці 2 представлено результати визначення вмісту есенційних елементів – кальцію, заліза, цинку і магнію, в органах і тканинах щурів, експонованих сполуками свинцю з мікро- і наночастинок.

**Уміст елементів в тканинах та органах щурів після 30-ти введень сполук свинцю у  
мікро- та наноформі (n=6, M±σ).**

Група щурів	Елементи			
	Ca	Fe	Zn	Mg
Кров, мкг/л				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10,77±0,02	175,18±0,02*	2,59±0,13	5,72±0,07
PbS (26-34 нм)	11,57±0,25	206,43±3,78	2,36±0,02	7,08±0,005*
PbS (50-80 нм)	23,55±0,11*	423,73±7,65*	5,18±0,18*	12,12±0,02*
Контрольна	11,45±0,05	213,30±2,82	2,51±0,02	5,88±0,05
Мозок, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	51,72±1,21*	18,19±0,29	24,51±0,22*	151,25±1,74
PbS (26-34 нм)	61,73±0,22*	14,84±3,51	17,89±0,20*	122,12±1,88*
PbS (50-80 нм)	100,75±0,36*	19,85±0,60*	24,02±0,20	148,10±5,57
Контрольна	107,67±1,95	18,13±0,29	21,38±0,18	140,74±14,58
Тимус, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	245,54±1,72	26,44±0,22*	78,56±1,19*	1,63±0,09
PbS (26-34 нм)	234,57±0,22*	24,74±0,13*	101,18±0,76*	2,06±0,11*
PbS (50-80 нм)	241,25±1,36*	31,05±0,22	203,36±0,22*	2,05±0,13*
Контроль	271,31±3,04	29,94±1,50	67,06±1,39	1,79±0,29
Печінка, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	18,42±0,20*	42,70±0,18*	42,78±1,30*	87,50±7,47*
PbS (26-34 нм)	22,70±0,31	37,51±1,54	33,33±0,65*	105,14±0,67
PbS (50-80 нм)	19,54±0,51*	31,59±0,56*	41,96±1,45*	104,50±2,10
Контроль	23,74±0,29	38,21±0,89	52,66±0,25	105,52±1,95



Група щурів	Елементи			
	Ca	Fe	Zn	Mg
Селезінка, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	73,22±36,98	431,00±18,02*	28,92±1,30	269,68±53,06
PbS (26-34 нм)	60,95±7,02	265,96±3,78	14,85±1,97*	209,26±22,64
PbS (50-80 нм)	72,84±10,02	870,44±80,29*	19,62±1,19	254,15±37,92
Контроль	55,88±10,20	326,12±60,22	22,86±6,08	248,10±38,53
Нирки, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	88,03±12,68*	108,70±22,40	17,43±1,30	191,02±24,44
PbS (26-34 нм)	47,22±14,18*	68,81±3,78*	10,41±2,39*	133,86±53,63
PbS (50-80 нм)	61,60±8,07*	64,66±7,54*	12,76±2,21*	165,94±34,61
Контроль	139,99±34,29	113,43±25,92	19,21±1,99	225,97±47,25
Кісткова тканина, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	78,20±7,69	14,96±3,33	84,33±1,16*	1,63±0,09
PbS (26-34 нм)	92,49±7,36	24,86±3,44*	98,57±9,21	2,06±0,11
PbS (50-80 нм)	81,43±8,36	19,18±4,36	105,83±4,58	2,05±0,13
Контроль	82,25±10,67	12,60±3,80	129,43±8,34	1,79±0,29

Після тривалого надходження в організм щурів Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> в крові визначено зниження вмісту Fe, інші елементи були в межах контрольних значень. У мозку та тимусі цих тварин встановлено суттєве зниження умісту Ca і збільшення Zn. В печінці щурів за введення нітрату свинцю порівняно з контрольною групою спостерігали зниження концентрації усіх елементів, крім заліза, рівень якого достовірно підвищився. Збільшення вмісту заліза встановлено в селезінці. В інших органах склад елементів змінювався несуттєво, зокрема в нирках дещо підвищеною була концентрація кальцію, а в кістковій тканині цинку (табл. 2).

Після введення НЧ PbS спостерігали більш виражений дисбаланс усіх зазначених елементів. Так, 30 кратне введення НЧ PbS 26-34 нм спричинило зменшення концентрації Ca у мозку, тимусі та нирках. Уміст Fe суттєво знизився у мозку, тимусі і нирках, а його надлишок визначено у кістках. Зміни вмісту Zn у цільній крові піддослідних тварин за умов введення НЧ

PbS встановлено не було, проте він був суттєво зниженим у мозку, печінці, селезінці та нирках. Концентрація Mg зросла у крові, і тимусі, зменшилась у мозку. Після тривалого введення НЧ PbS 50-80 нм зафіксовані більш виразні зміни у складі елементів, що є антагоністами свинцю. Збільшення рівня Ca визначено тільки у крові, тоді як у органах (тимус, печінка, нирки) навпаки спостерігали його зменшення. Концентрація Fe в організмі цих щурів була вищою за контрольні показники в крові і селезінці, зниженою в печінці і нирках. Відмічено збільшення вмісту Zn і Mg у крові та тимусі. В печінці та нирках визначено низьку концентрацію Zn, тоді як вміст Mg був на рівні показників в контролі.

Після 30-ти днів відновного періоду у цільній крові тварин дослідних груп відбувалося зростання вмісту усіх досліджуваних елементів на фоні зниження вмісту свинцю, що свідчить про його елімінацію і конкурентне заміщення металами-антагоністами. У внутрішніх органах дослідних тварин у цей період спостерігали різноспрямовані ефекти впливу свинцю на вміст макро- і мікроелементів (табл.3).

Таблиця 3

**Вміст елементів в цільній крові та органах щурів через 30 діб відновного періоду після введення сполук свинцю у мікро- та наноформі (n=6, M±σ).**

Сполуки свинцю	Елементи			
	Ca	Fe	Zn	Mg
Кров, мкг/л				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	42,51±0,51*	722,68±0,40*	10,27±1,30*	21,32±0,07*
PbS (26-34 нм)	24,33±0,74*	465,20±0,09*	5,90±0,09*	13,05±0,07*
PbS (50-80 нм)	50,07±0,51*	1021,9±1,92*	14,40±0,25*	27,90±0,09*
Контроль	20,38±0,18	393,09±13,24	4,89±0,05	9,87±0,11
Мозок, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	23,66±0,29*	4,52±1,14*	18,24±1,16	114,83±3,32
PbS (26-34 нм)	36,56±0,40*	12,61±0,05*	21,55±0,07	128,14±0,85*
PbS (50-80 нм)	32,67±0,40*	7,78±0,16*	11,35±0,11*	73,28±1,71*
Контроль	109,74±0,22	18,30±0,07	20,78±0,11	118,56±9,23
Тимус, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	47,10±0,31*	43,08±1,12*	27,10±1,16	230,43±1,36*
PbS (26-34 нм)	39,29±0,72	37,42±3,38*	26,31±1,39	243,67±0,89
PbS (50-80 нм)	67,99±3,96*	85,42±0,96*	32,20±0,51*	252,50±2,68*
Контроль	37,51±0,29	57,37±0,22	27,07±1,03	245,70±1,97

Сполуки свинцю	Елементи			
	Ca	Fe	Zn	Mg
Печінка, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	16,74±0,16	32,93±0,31*	56,25±1,30*	128,25±1,14*
PbS (26-34 нм)	19,44±0,31*	37,59±3,78*	71,63±1,97*	132,66±1,32*
PbS (50-80 нм)	17,57±0,20	58,61±1,03*	83,35±0,58*	140,14±1,14*
Контроль	15,32±2,01	47,23±0,69	64,17±1,03	105,05±1,16
Селезінка, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	82,92±4,07*	889,48±22,81*	20,69±1,30	313,16±47,18
PbS (26-34 нм)	56,04±7,76	833,71±37,32*	18,82±0,69	227,73±34,37
PbS (50-80 нм)	58,75±7,74	1001,24±207,32*	18,46±0,34	223,60±34,37
Контроль	61,33±15,79	326,12±60,22	22,86±6,08	264,41±47,56
Нирки, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	120,52±18,16	122,71±21,80	16,53±1,30	158,65±8,83*
PbS (26-34 нм)	162,16±87,65*	86,79±3,78	18,16±2,19	209,64±28,26
PbS (50-80 нм)	206,13±48,72*	89,97±2,37	19,22±1,34	219,64±27,73
Контроль	100,59±54,42	117,78±24,95	19,87±1,16	244,02±18,98
Кісткова тканина, мкг/г				
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	72,32±8,47	24,42±4,76	127,25±1,16*	2,31±0,18
PbS (26-34 нм)	80,48±17,04	13,61±3,38	131,70±11,94	1,53±0,31*
PbS (50-80 нм)	81,98±10,71	34,39±4,34*	117,27±4,18*	2,34±0,11
Контроль	90,94±19,14	20,94±4,38	141,13±6,64	2,37±0,09

Так, рівень вмісту Ca суттєво збільшився у тимусі і селезінці, і знизився у тканині мозку. Вміст Fe був нижчим за контрольні значення у мозку, тимусі і печінці. Концентрація Zn була зниженою в печінці та кістковій тканині. Для Mg встановлено зниження вмісту в тимусі і нирках, збільшення в печінці. У дослідних щурів, яким вводили НЧ PbS 26-24 нм після 30 діб відновного періоду також визначено підвищені рівні усіх елементів в крові щурів. Зниження вмісту Ca встановлено у мозку, а підвищення у печінці та нирках. Концентрація заліза була низькою майже

в усіх досліджуваних органах, окрім селезінки. Підвищенні рівні Zn визначено тільки в печінці, а Mg в печінці і мозку. В кістковій тканині спостерігали низький рівень умісту Mg.

Через місяць відновного періоду у групі щурів, яким вводили НЧ PbS 50-80 нм порушення елементного балансу було найбільш вираженим порівняно з двома іншими дослідними групами. Надлишок усіх елементів порівняно з контролем встановлено в крові, тимусі, печінці. Суттєве зниження вмісту металів визначено у мозку. В селезінці і кістковій тканині спостерігали підвищення умісту заліза, у нирках - зростання концентрації Ca. Рівні вмісту магнію в цих органах не відрізнялись від контрольних значень (табл. 3). Отже, отримані дані свідчать, що свинець, який надходив в організм щурів у вигляді НЧ PbS 50-80 нм після 30 діб відновного періоду, як і в попередній термін дослідження, в більшій мірі акумулювався в органах і тканинах та впливав на вміст в них есенційних елементів (Ca, Mg, Fe, Zn). Встановлені порушення є важливими для розуміння синергічних та антагоністичних зв'язків між елементами та мікро- і наночастинками свинцю.

Отримані результати дослідження особливостей накопичення свинцю в організмі щурів після введення розчинів сполук свинцю з мікро- і наночастинками, а також оцінки його впливу на баланс макро- і мікроелементів дозволяють дійти наступних висновків.

#### **Висновки та перспективи:**

1. Моделювання інтоксикації сполуками свинцю, як з мікро-, так і наночастинками призводить до збільшення вмісту металу в крові з подальшим розподіленням його в органи (печінка, селезінка, нирки, серце, тимус) та кістки.
2. Порівнюючи кумулятивні властивості мікро- і наночастинок свинцю можна припустити, що більш високі рівні вмісту свинцю в крові, печінці, мозку, кістковій тканині визначались після 30 введень НЧ PbS, тоді як у селезінці, нирках після введення нітрату свинцю, це може бути обумовлено малим розміром, великою площею поверхні та зарядом наночастинок, які забезпечують їх більшу проникну, адсорбційну і кумулятивну активність.
3. Через 30 діб відновного періоду було встановлено зменшення концентрації свинцю в крові та органах, що може вказувати на його елімінацію з організму. Аналіз динаміки змін вмісту свинцю в нирках дослідних щурів одразу після 30 введень і через 30 діб відновного періоду, показав, що мікрочастинки свинцю більш активно виводились з організму ніж наночастинки.
4. Порушення балансу есенційних елементів (Ca, Fe, Zn і Mg) у печінці, серці, селезінці, мозку після введення сполук свинцю можна пояснити їх антагоністичною взаємодією зі свинцем. Більш виражені ефекти дисбалансу елементів виявлені за введення НЧ PbS 50-80 нм, що є свідченням їх більшої біологічної активності.
5. Встановлені відмінності у накопиченні свинцю в органах в залежності від розміру частинок, а також виявлений дисбаланс есенційних елементів, можуть вказувати на потенційний

негативний вплив наночастинок свинцю на функціонування цих органів, а також металовмісних протеїнів і ферментів. Це припущення потребує подальшого розширення досліджень з вивчення токсичних властивостей сполук свинцю у формі наночастинок та оцінки їх ризику для здоров'я людини.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Свинец. Женева: ВОЗ, 1980. Вып. 3. 192 с.
2. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Гурвич В.Б. и др.. Свинец в среде обитания как фактор риска для здоровья населения. *Ж. Рос. Хим. об-ва им. Д.И. Менделеева*, 2004. Т. XLVIII. С.87-93.
3. Корбакова, А. И., Сорокина Н.С., Молодкина Н.Н. и др.. Свинец и его действие на организм (обзор литературы). *Медицина труда*. 2001. №5. С. 29-34.
4. Нариси з токсикології важких металів. Випуск I – Свинець; за загальною редакцією академіка НАМН України І.М. Трахтенберга. – Київ: ВД «Авіцена». 2016. 112 с.
5. Трахтенберг І.М., Луговський С.П., Дмитруха Н.М., Лубянова І.П., Талакін Ю.М., Харченко Т.Д. Свинцева небезпека в Україні: сучасні реалії, проблеми та шляхи вирішення. *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 3 (4). С. 50-60.
6. Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Луговський С.П., Чекман І.С., Купрій В.О., Дорошенко А.М. Свинець – небезпечний поллютант. Проблема стара і нова. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 3 (71). С. 14-24.
7. Arnim Henglein Chemisorption Effects on Colloidal Lead Nanoparticles. 1999. V.103 (43). P.9302-9305.
8. Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2013. (4(37)). ISSN 2223-6757.
9. Трахтенберг І.М., Андрусишина І.М., Дмитруха Н.М., Короленко Т.К., Лубянова І.П., Голуб І.О., Лампека О.Г. Свинець у біологічних середовищах різних груп населення України як еколого-гігієнічна проблема. *Наука і практика*. 2016. № 1-2(7-8). С. 16-25.
10. Авцын, А. П., Жаворонков АА, Риш М.А., Строчкова Л.С.. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М. : Медицина, 1991. 496 с
11. Калетина, Н. И., Калетин Г.И. Микроэлементы — биологические регуляторы. *Наука в России, изд. РАН*. М.: 2007. № 1. 78 с.
12. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. *Counsul of Europe. Strasburg*. 1986. 53 p.
13. Закон України “Про захист тварин від жорстокого поводження” № 3447-IV від 21.02.2006 року. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>

14. Методические указания 4.1.1482-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой». М.: Минздрав России, 2003. 16 с.

15. Gil, F., Pla A. Biomarkers as Biological Indicators of Xenobiotic Exposure. *J. Appl. Toxicol.* 2001. V. 21. P. 245–255.

## REFERENCES

1. Hygienic environmental criteria: Lead. Geneva: WHO, 1980. Vol.3. 192 с.
2. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Gurvich V.B. et al.(2004) Lead in the environment as a risk factor for public health. *J. Ros. Him. ob-va im. D.I. Mendeleeva*, T. XLVIII. pp.87-93 (in Russian).
3. Korbakova, AI., Sorokina NS., Molodkina NN. et al. (2001) Lead and its effect on the body (literature review). *Occupational Health [Medicina truda]*. 5. pp. 29-34. (in Russian).
4. Essays on the toxicology of heavy metals. Issue I – Lead; according to the general edition of the academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine Trachtenberg (2016). - Kyiv: VD “Avicenna”. 112 p. (in Ukrainian).
5. Trachtenberg IM, Lugovsky SP, Dmytrukha NM, Lubyanova IP, Talakin YM, Kharchenko TD (2013) Lead danger in Ukraine: current realities, problems and solutions. *Ministry of Health of Ukraine scientific journal.[Naukovy zshurnal MOZ Ukrainy]*. 3 (4). pp. 50-60. (in Ukrainian).
6. Trachtenberg IM, Dmytrukha NM, Lugovsky SP, Chekman IS, Kupriy VA, Doroshenko AM. (2015) Lead is a dangerous pollutant. The problem is old and new. *Modern problems of toxicology, food and chemical safety*. 3(71). pp. 14-24. (in Ukrainian).
7. Arnim Henglein (1999) Chemisorption Effects on Colloidal Lead Nanoparticles. *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 43, pp. 9302-9305. <https://doi.org/10.1021/jp991218e>
8. Trachtenberg IM, Dmytrukha NM (2013) Metal nanoparticles, methods of production, applications, physico-chemical and toxic. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. (4(37)). ISSN 2223-6757. (in Ukrainian).
9. Trachtenberg IM, Andrusyshyna IM, Dmytrukha NM, Korolenko TK, Lubyanova IP, Golub IO, Lampeca OG. (2016) Lead in biological environments of different population groups in Ukraine as an ecological and hygienic problem. *Science and practice*. 1-2(7-8). pp. 16-25. (in Ukrainian).
10. Avtsyn, A.P., Zhavoronkov AA, Rish M.A., Stochkova L.S. (1991) Human microelements: etiology, classification, organopathology. М.: Medicine, 496 p. (in Russian).
11. Kaletina, N.I., Kaletin G.I. (2007) Trace elements - biological regulators. *Science in Russia, ed. RAS*. М.: . 1. 78. (in Russian).
12. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes (1986) *Counsul of Europe. Strasburg*. 1986. 53 p.

13. Law of Ukraine “On Protection of Animals from Cruelty” № 3447-IV vid 21.02.2006. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> (in Ukrainian).
14. Guidelines 4.1.1482-03 “Determination of chemical elements in biological media and preparations by methods of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry with inductively coupled plasma”. М.: Ministry of Health of Russia, 2003. 16 p. (in Russian).
15. Gil, F., Pla A. (2001) Biomarkers as Biological Indicators of Xenobiotic Exposure. *J. Appl. Toxicol.* V. 21. pp. 245–255.

## **ДИНАМИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СВИНЦА И ЭЛЕМЕНТОВ-АНТАГОНИСТОВ В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ КРЫС ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ СОЕДИНЕНИЯМИ СВИНЦА С МИКРО- И НАНОЧАСТИЦАМИ**

Дмитруха Н.Н., Андрусихина И.Н., Легкоступ Л.А., Короленко Т.К., Лагутина О.С.

*Аннотация.* В статье представлены результаты экспериментальных исследований по оценке особенностей накопления свинца и металлов (Ca, Fe, Zn, Mg) в крови, внутренних органах и костной ткани крыс после интоксикации соединениями свинца с частицами разного размера:  $Pb(NO_3)_2$  (>400 нм),  $PbS$  (26-34 нм и 50-80 нм). С помощью оптико-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на приборе Optima 2100 DV фирмы PerkinElmer определено содержание свинца и эссенциальных металлов в биосубстратах крыс после 30 введений соединений свинца и через 30 дней восстановительного периода. Полученные данные свидетельствуют о наличии различий в способности микро- и наночастиц свинца в поступлении и циркуляции в крови, аккумуляции в органах и выведении из организма. Установлено, что длительное поступление всех соединений свинца в организм крыс приводит к увеличению его содержания в органах и тканях, вызывает нарушение баланса эссенциальных металлов, которые являются его антагонистами, что проявляется их дефицитом или избытком. Более выраженный дисбаланс элементов обнаружен после введения НЧ  $PbS$  50-80 нм, что может быть следствием их активной биоккумуляции. Дисбаланс элементов (Ca, Fe, Zn, Mg) при воздействии микро- и наночастиц свинца может способствовать развитию микроэлементозов, с нарушением функциональной активности металлосодержащих протеинов и ферментов, стимуляцией оксидативного стресса и обменных процессов.

**Ключевые слова:** свинец, наночастицы, токсичность, эссенциальные металлы, микроэлементозы.

## **DYNAMICS OF DISTRIBUTION OF LEAD AND ANTAGONISTIC ELEMENTS IN TISSUES AND ORGANS OF RATS AFTER INTOXICATION OF MICRO- AND NANOPARTICLES OF LEAD COMPOUNDS**

Dmytrukha N.M., Andrusyshyna I.M., Lehkostup L.A., Korolenko T.K., Lahutina O.S.

*Abstract.*The article presents the results of experimental studies evaluating the features of accumulation of lead and metals (Ca, Fe, Zn, Mg) in the blood, internal organs and bone tissue of rats after intoxication with lead compounds with particles of different sizes: Pb (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (> 400 nm), PbS (26-34 nm and 50-80 nm). Using inductively coupled plasma optical emission spectroscopy on an Optima 2100 DV device from PerkinElmer, the content of lead and essential metals in rat biosubstrates was determined after 30 injections of lead compounds and after 30 days of a recovery period. The data obtained indicate the presence of differences in the ability of lead micro- and nanoparticles in the admission and circulation in the blood, accumulation in organs and excretion from the body. It has been established that the prolonged admission of all lead compounds in the rat organism leads to an increase in its content in organs and tissues, causes an imbalance of essential metals, which are its antagonists, that is manifested by their deficiency or excess. More pronounced imbalance of the elements was detected after the injections of PbS NPs of 50-80 nm, that may be due to their active bioaccumulation. An imbalance of elements (Ca, Fe, Zn, Mg) under the influence of micro- and nanoparticles of lead can contribute to microelementosis development, with impaired functional activity of metal-containing proteins and enzymes, stimulation of oxidative stress and metabolic processes.

**Key words:** lead, nanoparticles, toxicity, essential metals, trace elements.

Дмитруха Наталія ORCID ID [0000-0001-9161-3889](https://orcid.org/0000-0001-9161-3889); +38 (044) 2895185, [dmytrukha@ukr.net](mailto:dmytrukha@ukr.net)

Андрусишина Ірина ORCID ID 0000-0001-5827-3384

Легкоступ Людмила ORCID ID [0000-0002-8352-5616](https://orcid.org/0000-0002-8352-5616))

Короленко Тамара ORCID ID 0000-0003-1390-4132

Лагутіна Ольга ORCID ID 0000-0003-0723-1293



## АНАЛІЗ ВПЛИВУ ДОПОВНЕНОЇ РЕАЛЬНОСТІ ЯК ПРИКЛАДУ ЦИФРОВІЗАЦІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРАЦІ ТА СТАН ПРАЦІВНИКІВ

Капустник В.А., Стукалкіна Д.С., Завгородній І.В.

*Харківський національний медичний університет м. Харків, Україна*

*Анотація. Доповнена реальність (AR-augmented reality) - одне з найбільш інтерактивних та різнобічних нововведень цього століття. Зрозуміло, що всі переваги системи AR стають видимими лише тоді, коли вона є оптимально адаптованою до робочого процесу і фізіологічних аспектів людини. В цій статті проведено поточний систематичний огляд результатів досліджень з AR теми німецьких та англійських публікацій за останні 15 років за допомогою баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, PSYNDEX та Medline з метою аналізу впливу AR на ефективність праці та стан працівників. З урахуванням різниці в показниках ефективності використання технологій необхідно провести подальші дослідження, які нададуть інформацію про те, скільки досвіду потрібно майбутнім користувачам для успішного використання технології AR.*

**Ключові слова:** *віртуальна реальність, AR, варіабельність серцевого ритму, ЕЕГ.*

**Вступ.** Нові технологічні розробки у світі впливають на безпеку праці, але стають невід'ємною частиною всіх аспектів життя та сфер діяльності, зокрема медичної галузі. Аспекти безпеки цифрових систем допомоги слід розглядати в контексті змінених умов праці. Це означає, що при проведенні оцінки ризику ці нові та/або змінені навантаження повинні бути враховані у якості доповнення до звичайних фізичних та психологічних навантажень на робочих місцях у розумінні цілісного підходу. Метою результатів таких заходів є уникнення негативного впливу цифровізації на здоров'я. Однак здається, що у світі Індустрії 4.0 ставити майбутніх користувачів в центр дослідницького процесу і процесу розвитку цифрових систем допомоги, не є очевидним для розробників. Хоча, як яскравіший приклад, технології доповненої реальності (AR - augmented reality) існують вже більше 30 років і надалі вдосконалюються, лише деякі публікації в галузі AR показують експерименти, орієнтовані на користувачів [1]. Важливою областю застосування AR є медицина, що викликає інтерес у дослідників. Так можна планувати операції, розміщуючи віртуальні області резекції над реальними зображеннями пацієнта. AR також може показувати положення ендоскопа по відношенню до тіла пацієнта під час інвазивних втручань [2]. Саме через важливість точності лікарських маніпуляцій, першочергового комфорту для медичних робітників, дослідження, в яких враховуються фактори сприйняття користувача, зручності для нього та його власного досвіду, а також стрес і напруження, абсолютно необхідні для того, щоб гарантувати стійку безпеку для здоров'я та зручне використання цифрових технологій допомоги до яких і відноситься AR. Потрібно пам'ятати, що ми взаємодіємо з людьми, а не з машинами.

Взаємодіючи на веб-сайтах, люди демонструють, що вони не роботи, наприклад, через CAPTCHA, щоб мати можливість продовжувати взаємодію. Це підкреслює той факт, що відносини людина-машина все більше і більше позиціонують в активній ролі саме машину. Тож, замість розгляду взаємодій людини-машини, слід зосередити увагу на людині. Так, була проведена обширна робота з вивчення переваг та можливостей застосування AR в хірургії та травматології, але, тим не менш, людський фактор і вплив технології на здоров'я не були вивчені як можливі обмеження використання [3]. Тому більш детальний погляд на можливі побічні ефекти є важливим для отримання цілісної картини плюсів і мінусів використання новітніх цифрових технологій в медицині.

**Мета дослідження.** Визначити, чи дійсно доповнена реальність як приклад цифровізації може привілеювати над звичайними методами роботи і яким чином застосування цієї технології впливає на здоров'я користувача.

**Матеріали та методи дослідження.** Було проведено поточний систематичний огляд результатів досліджень німецьких та англійських публікацій з 2005 по 2019 роки за допомогою баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, PSYINDEX та Medline.

**Результати та обговорення.** Доповнена реальність - одне з найбільш інтерактивних та різнобічних нововведень цього століття. Вона посилює фізичне та сенсорне сприйняття реального світу, інтегруючи його у віртуальні дані. Реалізація AR може здійснюватися навіть за допомогою мобільних пристроїв, серед яких такий додаток набуває популярності на ринку. Потенціал технології AR вже був досліджений в різних масштабних науково-дослідницьких проектах [4]. Істотними перевагами доповненої реальності є те, що у працівника вільні руки під час виконання своєї роботи, а інформація щодо візуальної "допомоги" доступна у будь-який час в полі його зору незалежно від положення тіла. Однак потрібно розуміти, що існують як переваги, так і недоліки, які можуть бути проілюстровані на прикладі системи, що набуває все більшої популярності - Pick-By-Vision. Вона була розроблена з метою допомоги працівнику знайти відповідний товар. Система у дослідженні виглядала як резинка для голови із однією лінзою-дисплеєм: такі собі розумні окуляри - постійна навігаційна допомога у вигляді лійки, яка концентрує увагу користувачів і направляє їх до потрібних об'єктів. Такий пристрій відносять до категорії HMD - head mounted display (наголівний дисплей). Взагалі, потенціал доповненої реальності у вигляді таких дисплеїв продемонстровано в кількох дослідженнях, але за результатами [5] не відбулося суттєвих відмінностей між кінцевим результатом роботи з AR та без неї. Можливо, тут відіграв роль той факт, що учасники користувалися технологією доповненої реальності вперше. Водночас Беккельманн у своєму дослідженні показала, що помилки AR можна зменшити дуже сильно і, можливо, з більш досконалою системою повністю усунути їх [6].

Так, у подальшому дослідженні Груберт показав, що у порівнянні з попередніми дослідженнями коефіцієнти помилок були значно нижчими і робота із системою AR набирала вищі показники ефективности, ніж без неї. Це було пов'язано кращим налаштуванням лійки уваги та зменшеній затримці роботи системи [7]. У статті Баде були представлені результати проекту, в рамках якого були розглянуті додаткові питання щодо використання доповненої реальності на основі фотосистеми для порівняння бажаних проектних даних із фактичними (target/actual-comparison англ.). Основними цілями були - аналіз потенціалу технології AR, а також дослідження залежностей збору даних від досвіду користувачів. В результаті виявилось, що технологія була придатна для розпізнавання всіх типів досліджуваних геометричних відхилень, але існують значні відмінності за ступенем їх розпізнавання. Припущення про те, що люди, знайомі з системою AR, мають перевагу було підтверджено і в цій роботі. Так встановлено, що існуючою системою AR можна керувати інтуїтивно, але більш досвідчені користувачі показали кращі результати [8].

Хоча й по сьогоднішній день вплив AR на психо фізіологічні аспекти не досліджується широко, важливим результатом цього дослідження було те, що анкети EZ-шкали (Eigenzustands-Skala - шкала особистого стану) та дискомфорту не мали значних відмінностей від звичайного використання паперового списку з ціллю знайти потрібний товар після 2 години використання. В той же час, результати анкетування дискомфорту вказують на те, що робота з HMD може призводити до головного болю: або корпус дисплея було встановлено занадто щільно, або ж зміни між віртуальною площиною зображення та дійсним оточенням є головною причиною цієї проблеми. Впливає висновок, що якість використовуваних пристроїв відіграє вирішальну роль у сприйнятті систем AR. Після вдосконалення системи команда Груберта провела повторне дослідження, проте учасники поскаржилися на дискомфорт у очах. Слід зазначити, що використання лійки уваги викликало питання про відповідний рівень безпеки даної системи, так як потенційно вона може призвести до сліпоти [9]. Офтальмологічна перевірка виявила, що користувачі при порушеннях зору частіше відчують візуальний дискомфорт, ніж користувачі без таких проблем. Тим не менш, система AR повинна бути використана широким колом користувачів і слід проводити офтальмологічні дослідження для визначення користувачів, які можуть відчувати дискомфорт під час використання системи доповненої реальності. Слід також зазначити, що учасниками експерименту були переважно студенти, а не професіонали. Тому команда продовжує випробування з експертами в галузях.

У статті Ірини Беккельманн були представлені перші результати одного з найбільших дослідницьких проектів міждисциплінарної команди ергономіки, психологів, інженерів та комп'ютерних науковців для дослідження проблем, які можуть виникнути у користувача, під час тривалого застосування доповненої реальності. У якості AR також використовували різні

наголівні дисплеї і знову учасники обирали потрібні об'єкти. Анкети, які використовувались для отримання даних про суб'єктивну напругу користувачів до та після тестів: анкета дискомфорту, анкета чутливості та EZ-шкала. Загалом робота з AR не викликала вище суб'єктивне напруження чи негативну зміну мотивації порівняно з роботою із простим списком паперу. Результати анкетування підтвердили гіпотезу, що загальна суб'єктивна напруга після двох годин безперервної роботи вища, ніж перед роботою для всіх суб'єктів. Ці результати також показують, що безперервне двогодинне застосування саме системи AR не призводить до більш високої напруги для користувача. Відгуки суб'єктів щодо ідеї використання AR у майбутньому були дуже позитивними [6].

Оскільки світ праці зазнає швидких змін, на перший план виходять психологічні навантаження над фізичними. Перш за все, цьому сприяє зростаюча механізація робочого місця з огляду на бажане підвищення продуктивності праці. Відповідно, для оцінки цих навантажень необхідні вимірювання напруги. Поки що незрозуміло, який вплив має тривале використання системи доповненої реальності на стан користувача. Однак стало зрозуміло, що потрібно збільшити час випробувань.

Для статистичної перевірки визначених результатів плануються подальші експерименти з аналогічних питань зі значно удосконаленою системою AR та тести з різним використанням (після короткострокового та тривалого використання) мобільних систем. Окрім подальших досліджень стресу при використанні покращених моделей наголівних дисплеїв, важливе місце посідають перцептивні психологічні аспекти та об'єктивні симптоми стресу, визначені за допомогою параметрів варіабельності серцевого ритму і активності мозку, що і було зроблено іншими групами науковців.

Як і навантаження розширеною реальністю разом з іншими технічними приладами, так і сучасна робота характеризується збільшенням пізнавального навантаження, багатозадачністю і тиском "часу". Ці фактори вимагають залучення багатьох функцій мозку, особливо робочої пам'яті (РП, WM - working memory), системи, що забезпечує тимчасове зберігання та обробку інформації, необхідної на даний момент. Для оцінки роботи мозку дослідники часто використовують електроенцефалографію (ЕЕГ), що являється широко визнаним і дійсним методом оцінки когнітивного навантаження. Наскільки нам відомо, дослідження Шапкіна було першим дослідженням присвяченому ЕЕГ корелятам когнітивного навантаження, що має велике практичне значення для сучасних умов праці, що вимагає постійної комутації, як і при використанні AR. Їхні отримані результати свідчать про те, що зміни альфа-і тета-хвиль можуть розглядатися як найбільш чутливі показники когнітивного навантаження. Скорочення альфа може бути пов'язане з активацією широко розповсюджених кіркових областей, які були активізовані для виконання складних завдань. Збільшення бета-діапазону, особливо бета-2,

частково може бути пов'язане з активацією рухової кори через труднощі в підготовці та виконанні рухових реакцій. Збільшення тета-хвиль може розглядатися як показник полегшення обробки інформації в РП та вдосконалення виконавчого контролю вищого порядку, що в свою чергу полегшує рухові процеси. Продуктивність була нижчою при високому навантаженні, ніж при низькому навантаженні. Зниження продуктивності при більш високому РП навантаженні супроводжувалося збільшенням потужності ЕЕГ у дельта-, тета-, бета- хвилях та зменшенням альфа-діапазону [10]. Слід зазначити, що розширена реальність має вплив не тільки на активність мозку, але й на серцевий ритм. Оскільки застосування таких технологій вимагає значної концентрації та уваги до себе, доречним буде врахувати результати дослідження університету Отто фон Геріке в Магдебурзі [11]. Вони досліджували зміни варіабельності серцевого ритму (ВСР) як фізіологічну стресову реакцію організму з різними вимогами до уваги. Окрім об'єктивного параметра стресової напруги, було оцінено суб'єктивне напруження за допомогою шкали Борга та об'єктивні дані про ефективність, що було зафіксовано у 51 добровольців, які пройшли 4 різні тести на увагу (Тест на безперервну увагу, на спільну увагу, на визначення та інтерференційний), які можна порівняти з застосуванням різних AR виробів. Їхня гіпотеза про те, що когнітивний стрес у вигляді різних тестів на увагу призводить до збільшення частоти серцевих скорочень і зниження ВСР порівняно з фазою спокою або відновлення, може бути підтвердженою, оскільки майже у всіх параметрах ВСР спостерігаються значні відмінності між напругою під час фази відновлення та напругою під час когнітивної фази. Припущення стосовно залежності об'єктивного та суб'єктивного напруження від типу та ступеня когнітивної потреби в різних тестах на увагу, також було підтверджене. Шкала Борга показує значні відмінності в рівнях суб'єктивного стресу між когнітивними тестами. Тест безперервної уваги оцінюється як особливо напружений, а тест для спільної уваги - досить легкий для випробуваних.

В результаті це дослідження може бути використане для інших вимірювань напруги та навантаження. Воно показало, що увага збільшує обробку інформації, і це свідчить про збільшення реакції нейронів, а також про те, що між префронтальною корою та частотою серцевих скорочень існує тісний зв'язок [12]. Орбітофронтальна область префронтальної кори, наприклад, бере участь у регуляції серцево-судинних процесів, а пошкодження в орбітофронтальній частині призводять до симпатично опосередкованого ураження міокарда та аритмії.

**Висновки та перспективи.** Зрозуміло, що всі переваги системи AR стають видимими лише тоді, коли вона є оптимально адаптованою до робочого процесу і фізіологічних аспектів людини. Саме тому потрібно продовжити експериментальні дослідження, які будуть орієнтовані на користувачів. Так, для визначення впливу технологій на зоровий аналізатор і оптимальний час їх застосування потрібні додаткові психофізіологічні методи та підходи досліджень. Оптимізація

систем на прикладі HMD (покращити калібрування і продуктивність системи, апаратні компоненти, поліпшити взаємодію з реальністю, зменшити вагу пристрою) може зменшити напругу під час роботи з системою AR і навіть забезпечити додаткове полегшення для спеціаліста під час виконання своїх обов'язків. Крім цього важливу роль грають додаткові випробування з робочим часом в 6 або 8 годин, для того щоб перевірити, чи збільшується напруження під час повноцінного робочого дня з даною технологією. Необхідно провести подальші дослідження в цій галузі, які нададуть інформацію про те, скільки досвіду потрібно майбутнім користувачам для успішного використання технології AR.

У перспективі це дасть змогу створити системи доповненої реальності, орієнтовані саме на спеціалістів різних галузей, зокрема і медицини. Вони не тільки матимуть економічні переваги (ефективність та точність роботи, виконаної за допомогою технологій), але також можуть мати позитивний вплив на користувача з точки зору збереження здоров'я, підвищення продуктивності та охорони праці через фізіологічну оптимізацію.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Swan J. E., Gabbard J. L. Survey of User-Based Experimentation in Augmented Reality. Proceedings 1st International Conference in Virtual Reality 1–9. Las Vegas, Nevada, USA: 2005.
2. Sielhorst T., Feuerstein M., Navab N. Advanced medical displays: a literature review of augmented reality. *J Dis Technol*: 2008. 4:451–467.
3. van Krevelen D. W. F., Poelman R. A Survey of Augmented Reality Technologies, Applications and Limitations. *The International Journal of Virtual Reality*. ENIB, France: 2010. 9(2):1-20. DOI: <https://doi.org/10.20870/IJVR.2010.9.2.2767>.
4. Schreiber W., Zimmermann P. *Virtuelle Techniken im industriellen Umfeld. Das AVILUS-Projekt – Technologien und Anwendungen*. Springer-Verlag, Berlin, Germany: 2011.
5. Schwerdtfeger B., Reif R., Guenther W. A., Klinker G., Hamacher D., Schega L., B., I., Doil F., Tuemler J. Pick-by-vision: A first stress test / In G. Klinker, H. Saito, and T. Hollerer, editors. *ISMAR*, Orlando: 2009. 115–124. DOI: 10.1109/ISMAR.2009.5336484.
6. Böckelmann I., Chegrynets O., Mecke R., Darius S., Sánchez Márquez J.S. Aufmerksamkeitsleistung und objektive Beanspruchung beim Einsatz von zwei verschiedenen Head-mounted-Displays. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 65. Berlin: 2015. Nr.1, S.12-20. DOI:10.1007/s40664-014-0045-1 (<http://dx.doi.org/10.1007/s40664-014-0045-1>)
7. Grubert J., Hamacher D., Böckelmann I. Extended Investigations of User-Related Issues in Mobile Industrial AR. Conference, 9th IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality. *ISMAR*, Seoul, Korea: 2010. DOI: 10.1109/ISMAR.2010.5643581

8. Bade C., Zhang Z. Probandenversuche zum Augmented Reality basierten Soll. Ist-Vergleich von Konstruktionsdaten. Konferenzbeitrag. Paderborner Workshop: Augmented & Virtual Reality in der Produktentstehung. Mai Heinz Nixdorf MuseumsForum, Germany: 2009.
9. Wickens C., Alexander A. Attentional tunneling and task management in synthetic vision displays. *International Journal of Aviation Psychology*, Philadelphia, PA: 2009. 19(2):182–199.
10. Schapkin S. A., Raggatz J., Hillmert M., Böckelmann I. EEG correlates of cognitive load in a multiple choice reaction task. *Acta Neurobiol Exp* 2020. Nencki, Poland : 2019. 80: 76–89. DOI: 10.21307/ane-2020-008.
11. Dorn A., Minow A., Darius S., Böckelmann I. Auswirkungen von Aufmerksamkeitstests unterschiedlicher kognitiver Anforderungen auf die Auslenkung der HRV-Parameter. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*. ISSN 0944-2502. *Zbl Arbeitsmed*. DOI 10.1007/s40664-019-00374-6)
12. Thayer J., Lane R. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*: 2009. 33(2):81–88.

#### **REFERENCES**

1. Swan J. E., Gabbard J. L. (2005) Survey of User-Based Experimentation in Augmented Reality. In: *Proceedings 1st International Conference in Virtual Reality 1–9*, Las Vegas, Nevada, USA
2. Sielhorst T., Feuerstein M., Navab N. (2008) Advanced medical displays: a literature review of augmented reality. *J Dis Technol* 4:451–467.
3. van Krevelen D. W. F. , Poelman R. (2010), A Survey of Augmented Reality Technologies, Applications and Limitations. *The International Journal of Virtual Reality*, 9(2):1-20; ENIB, France, DOI: <https://doi.org/10.20870/IJVR.2010.9.2.2767>.
4. Schreiber W., Zimmermann P. (2011), *Virtuelle Techniken im industriellen Umfeld. Das AVILUS-Projekt – Technologien und Anwendungen*. Springer-Verlag, Berlin, Germany.
5. Schwerdtfeger B., Reif R., Guenther W. A., Klinker G., Hamacher D., Schega L., Böckelmann I., Doil F., Tuemler J. (2009), Pick-by-vision: A first stress test. In G. Klinker, H. Saito, and T. Hollerer, editors, *ISMAR*, pages 115–124. IEEE Computer Society, Orlando, FL , DOI: 10.1109/ISMAR.2009.5336484.
6. Böckelmann I., Chegrynets O., Mecke R., Darius S., Sánchez Márquez J.S. (2015), Aufmerksamkeitsleistung und objektive Beanspruchung beim Einsatz von zwei verschiedenen Head-mounted-Displays. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 65, Nr.1, S.12-20, Berlin, Germany, DOI:10.1007/s40664-014-0045-1
7. Grubert J., Hamacher D., Böckelmann I., Mecke R. (2010), Extended Investigations of User-Related Issues in Mobile Industrial AR.. DOI: 10.1109/ISMAR.2010.5643581, Conference: 9th IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality, ISMAR 2010, Seoul, Korea.

8. Bade C., Zhang Z. (2009) Probandenversuche zum Augmented Reality basierten Soll/Ist-Vergleich von Konstruktionsdaten. Konferenzbeitrag. 8. Paderborner Workshop: Augmented & Virtual Reality in der Produktentstehung, Mai Heinz Nixdorf MuseumsForum, Germany
9. Wickens C., Alexander A. (2009) Attentional tunneling and task management in synthetic vision displays. *International Journal of Aviation Psychology*, 19(2):182–199, Philadelphia, PA
10. Schapkin S. A., Raggatz J., Hillmert M., Böckelmann I. (2019), EEG correlates of cognitive load in a multiple choice reaction task, *Acta Neurobiol Exp* 2020, 80: 76–89, Nencki, Poland, DOI: 10.21307/ane-2020-008.
11. Dorn A., Minow A., Darius S., Böckelmann I. Auswirkungen von Aufmerksamkeitstests unterschiedlicher kognitiver Anforderungen auf die Auslenkung der HRV-Parameter. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*. ISSN 0944-2502. *Zbl Arbeitsmed*. DOI: 10.1007/s40664-019-00374-6
12. Thayer J., Lane R. (2009), Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 33(2):81–88

## **АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДОПОЛНЕННОЙ РЕАЛЬНОСТИ КАК ПРИМЕРА ЦИФРОВИЗАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ РАБОТНИКОВ**

Капустник В.А., Стукалкина Д.С., Завгородний И.В.

*Аннотация. Дополненная реальность (AR-augmented reality) - одно из самых интерактивных и разносторонних нововведений этого века. Все преимущества системы AR становятся видимыми только при оптимальной адаптации ее к рабочему процессу и физиологическим аспектам человека. В этой статье проведен текущий систематический обзор результатов исследований по теме AR немецких и английских публикаций за последние 15 лет с помощью баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, PSYNDEX и Medline с целью анализа влияния AR на эффективность труда и состояние работников. С учетом разницы в показателях эффективности использования технологий необходимо провести дальнейшие исследования, которые предоставят информацию о том, сколько опыта необходимо будущим пользователям для успешного использования технологии AR.*

**Ключевые слова:** виртуальная реальность, AR, вариабельность сердечного ритма, ЭЭГ.

## **AR AS AN EXAMPLE OF DIGITALISATION AND ITS IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF WORK AND CONDITION OF THE USERS**

Kapustnyk V., Stukalkina D., Zavgorodniy I.

*Abstract: Augmented reality is one of the most interactive and versatile innovations of the century. It is clear that all the benefits of the AR system become visible only when it is optimally adapted to the work process and physiological aspects of humans. This article provides an ongoing systematic review*



*of AR research findings in German and English publications over the past 15 years using the PubMed, Scopus, Web of Science, PSYNDEX, and Medline databases to analyze the impact of AR on work performance and employee's condition. Taking into account the difference in technology usage performance, further research is needed to provide information on how much experience future users need to successfully use AR technology.*

**Key words:** *virtual reality, AR, heart rate variability, EEG.*

Капустник Валерій ORCID 0000-0002-4543-8343

Стукалкіна Діана ORCID 0000-0002-8049-5925

Завгородній Ігор ORCID 0000-0001-7803-3505; +38(050) 343 31 87, zavnikua@gmail.com

## **ЗАКОНОДАВЧІ ТА НОРМАТИВНІ ВИМОГИ ДО БЕЗПЕКИ ВИРОБНИЦТВА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ТА ОХОРОНИ ДОВКІЛЛЯ**

Колінковський О.М.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Львів, Україна*

*Анотація Проведено огляд, аналіз нормативних і законодавчих документів, що регламентують безпечні умови виробництва та вимоги щодо охорони довкілля підприємств косметичної галузі в Україні. Здійснено систематизацію та узагальнення нормативних та законодавчих вимог до безпечної діяльності підприємств, що виробляють та реалізують косметичні засоби. Отримані результати дозволяють використовувати чинні нормативно-правові вимоги при підготовці технічних умов для виробництва косметичних засобів і в подальшому можуть бути використані для написання сучасних санітарних правил та технічного регламенту для косметичної галузі.*

**Ключові слова:** *косметичні засоби, безпека виробництва, охорона довкілля*

**Вступ.** В Україні на ринку представлений досить широкий асортимент косметичних виробів як вітчизняного виробництва, так і експортного походження. Відповідно до Регламенту Європейського Союзу (ЄС) № 1223/2009 [1] "Косметичний продукт" означає будь-яку речовину або суміш, призначені для використання в контакті із зовнішніми частинами людського тіла (епідерміс, волосяний покрив, нігті, губи та зовнішні статеві органи) або з зубами та слизовою оболонкою ротової порожнини з метою виключно або переважного очищення, парфумування, зміни їх зовнішнього вигляду, захисту, підтримки в належному стані або виправленні запахів тіла.

Широке використання та постійно високий попит населення на косметику створює передумови для розширення кількості підприємств, що здійснюють виробництво косметичних засобів різного призначення. Згідно звітних даних державної служби статистики станом на кінець 2019 року в Україні налічується 1188 суб'єктів господарювання, що займаються виробництвом та/або реалізацією косметичних засобів, з них: 61 велике підприємство, 333 – середніх та 794 – малих суб'єктів. Технологічні процеси та сировина, що використовується у виробництві є різноманітні та вимагають відповідних заходів безпеки на всіх етапах переробки, виготовлення та фасування продукції. Проект Технічного регламенту на косметичну продукцію (2019 року), орієнтований на гармонізацію з вимогами Європарламенту (Регламент (ЄС) No. 1223/2009) залишається не затвердженим. Санітарні норми, що регламентують показники безпеки косметичних виробів, були розроблені 20 років, тому і не містять сучасних вимог, не враховують особливостей, властивих сучасному стану косметичної галузі. На практиці доводиться використовувати сукупність вимог щодо умов виробництва та охорони довкілля, що містяться в

численних законодавчих і нормативних документах для різних галузей господарювання в Україні.

**Мета дослідження** – огляд та систематизація існуючих законодавчих та нормативних документів, що стосуються безпечних умов виробництва та охорони довкілля підприємств косметичної галузі.

**Матеріали та методи дослідження** Пошук матеріалів здійснювався в каталозі національних стандартів та кодексів усталеної практики станом на 05.05.2020 року на сайті Державного підприємства «Український науково-дослідний і навчальний центр проблем стандартизації, сертифікації та якості», в он-лайн базах будівельних норм і стандартів та в розділі "Законодавство України" на офіційному сайті Верховної Ради України. Проводився огляд та аналіз тих документів, що регламентують безпечні умови виробництва та вимоги щодо охорони довкілля підприємств косметичної галузі в Україні.

### **Результати та їх обговорення**

#### *Безпечність виробів*

Відсутність несприятливої дії парфумерно-косметичних виробів на здоров'я людини встановлюється згідно ДСанПіН 2.2.9.027-99 [2] та ДСТУ 8183:2015 [3]. за обов'язковими токсиколого-гігієнічними показниками "гострої" та "хронічної" токсичності при введенні у шлунок та нанесенні на шкіру; шкірно-подразнюючої дії; подразнюючої дії на слизову оболонку очей; сенсibiliзуючої дії; фото сенсibiliзуючої дії; негативної дії на стан шкіри людини, її придатків та слизових оболонок в умовах практичного використання парфумерно-косметичних засобів. Засоби за ступенем дії на організм людини при нанесенні на шкіру повинні відноситися до 4 класу небезпечності. Регламент (ЄС) No. 1223/2009 [1] підтвердив заборону, що містилася ще в Директиві 76/768/ЄЕС [4], тестування косметичної продукції на лабораторних тваринах, цьому належить знайти відображення у вимогах сучасних санітарних норм і правил до токсикологічних показників безпеки, отриманих на альтернативних тест-системах. Без сумніву, що косметичні засоби не мають володіти подразнюючим, алергенним, тератогенним, канцерогенним, ембріотоксичним, мутагенним та іншим негативним впливом на організм людини при дотриманні режиму їх використання відповідно до нормативно-технічної документації та інструкції з застосування. На відміну від лікарських засобів обов'язкових клінічних випробувань для косметичних засобів не вимагається, а висновок про безпечність косметики пропонується здійснювати переважно на основі розгляду рецептур та аналізу даних про безпечність усіх інгредієнтів. Потребує доповнення Перелік речовин, заборонених до використання у косметичній продукції з врахуванням усіх оновлень списку речовин 1А, 1В и 2 згідно з Регламентом ЄС 1272/2008. На сьогодні є необхідним встановлення нормативів та

контролювання вмісту залишкової кількості пестицидів та важких металів у сировині та готовій продукції косметичного призначення.

Особлива увага приділяється контролю якості сировини та готових виробів за мікробіологічними показниками. В Україні адаптовані і впроваджені міжнародні стандарти контролю мікробіологічних показників ДСТУ ISO 18416:2017, ДСТУ ISO 21150:2010, ДСТУ ISO 22717:2010, ДСТУ ISO 22718:2010 [54-57] та інші.

#### *Загальні вимоги до виробництва та устаткування*

При виготовленні косметичних виробів, як і для інших виробництв потрібно забезпечити виконання Закону України № 4004-XII «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» [5], Закону України № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [6], Закону України № 2694-XII «Про охорону праці» [7] ДСТУ 3273-95 Безпечність промислових підприємств. Загальні положення та вимоги [8].

Настанови з належної виробничої практики (GMP), яка є обов'язковою згідно вимог ЄС та проекту Технічного регламенту для косметичних засобів, міститься в керівному нормативному документі ДСТУ EN ISO 22716:2015 [9]. Виробничий процес повинен проводитися з дотриманням правил охорони праці під час виробництва парфумерно-косметичної продукції, затверджених наказом Міненерговугілля №786 від 06.11.2014 р. (НПАОП 24.5-1.23-14) [10].

Основні вимоги щодо безпечності виробничого обладнання містяться в нормативних документах: дизайн та ергономіка - ДСТУ 7234 [11], ДСТУ EN 55011 [12], електрообладнання машин – ДСТУ EN 60204-1 [13], захист від ураження електричним струмом – ДСТУ EN 61140 [14]. Температура обмежувальних поверхонь обладнання, яке нагрівається під час технологічних процесів, не має перевищувати 45 °С згідно з ДСТУ EN 563 [15].

Санітарно-побутові приміщення належить організовувати та обладнати для безпеки та зручності працівників, керуючись ДБН В.2.2-28 [45]. Чинні будівельні норми та правила для виробничих приміщень містяться у СНиП 2.09.02, СНиП 2.09.03, для складських – у СНиП 2.11.01 [46-48]. Виробничі приміщення слід забезпечити якісною питною водою згідно з ДСТУ 7525 [49] та ДСанПіН2.2.4-171-10 [50], водопроводом і каналізацією відповідно ДБН В.2.5-64 [51].

#### *Безпечність виробничого середовища*

При виготовленні виробів гранично допустима концентрація шкідливих речовин у повітрі робочої зони не повинна перевищувати нормативів, вказаних у ГОСТ 12.1.005-88 [16] та наступних додатках до переліку ПДК. Контроль потрібно проводити згідно з методиками, затвердженими у встановленому порядку для небезпечних речовин, що виділяються в повітря робочої зони при виготовленні та фасуванні засобів згідно затверджених рецептур та регламентів.

Допустимі рівні шуму на робочих місцях та способи їх оцінки містяться в державних санітарних нормах ДСН 3.3.6.037 [17]. Рівень вібрації у виробничих приміщеннях не має перевищувати нормативи ДСН 3.3.6.039 [18]. Рівні електростатичного поля на робочих місцях повинні відповідати вимогам ГОСТ 12.1.045 [19]. Рівні напруженості електромагнітних полів промислової частоти (50 Гц) не мають перевищувати регламентованих ДСНіП 3.3.6.096 [20].

На підприємствах слід організувати оптимальні параметри мікроклімату на робочих місцях за ДСН 3.3.6.042 [21], застосовуючи сучасні можливості опалення та кондиціонування повітря згідно чинних вимог ДСТУ 3273 [8] та ДБН В.2.5-67 [23]. окрім виняткових випадків, що вимагає технологічний процес. Оскільки в процесі виробництва використовуються значні кількості хімічних речовин, їх пари та аерозолі можуть створювати небезпечні концентрації в повітрі, тому важливо, щоб виробничі приміщення були обладнані припливно-витяжною вентиляцією згідно з ДСТУ Б А.3.2-12 [22] та ДБН В.2.5-67 [23]. Потрібно, щоб освітлення виробничих приміщень відповідало вимогам ДБН В.2.5-28 [24].

#### *Заходи індивідуальної та колективної безпеки*

На малих підприємствах косметичної галузі в Україні не всюди присутні закриті автоматизовані конвеєри, що здійснюють змішування та фасування продукції. Більшість технологічних процесів супроводжуються виділенням хімічних речовин в повітря робочої зони, а також здатні потрапляти на поверхню шкіри та слизових людини. Отже працівників слід забезпечувати засобами колективного захисту згідно з ДСТУ 7238 [25], засобами індивідуального захисту ДСТУ 7239 [26], одягом ДСТУ EN ISO 13688 [27], рукавицями ДСТУ EN 388 [28], ГОСТ 20010 [29] засобами захисту органів дихання ДСТУ EN 133 [30], окулярами ДСТУ EN 166 [31], взуттям ДСТУ EN ISO 20347 [32], ДСТУ 3835 [33].

При виробництві косметичних засобів переважно доводиться працювати з легкозаймистими та вибухонебезпечними сумішами. Тому на цих підприємствах особливу увагу слід приділяти питанням пожежної безпеки. Пожежна безпека при виробництві забезпечується у відповідності з Кодексом цивільного захисту України, НАПБ А.01.001 [34], ДСТУ 8829:2019 [35]. Категорію виробничих приміщень за вибуховою та пожежною небезпекою визначають згідно з ДСТУ Б В.1.1-36 [36]. Клас пожежонебезпечних зон – згідно з НПАОП 40.1-1.32 [37]. Приміщення повинні бути обладнані автоматичними установками пожежогасіння та сигналізації, має бути достатня кількість первинних засобів пожежогасіння у відповідності з Кодексом цивільного захисту та ДБН В.2.5-56 [38].

Слід дотримуватись електробезпеки на виробництві згідно з ДСТУ 7237 [39]. Електрообладнання, що використовується на виробництві, повинно відповідати вимогам НПАОП 40.1-1.21 [40], НПАОП 40.1-1.32 [37], ПУЕ [41]. Усі виробничі та складські приміщення мають бути обладнані блискавко захистом за ДСТУ Б В.2.5-38 [42]. Під час зберігання у складах

різних речовин та матеріалів обов'язково враховуються їх пожежонебезпечні фізико-хімічні властивості (здатність до окислення, самонагрівання, займання в разі потрапляння вологи, взаємодії з повітрям), сумісність, а також ознаки однорідності речовин, що застосовуються для гасіння пожеж, згідно з порядком зберігання речовин та матеріалів, НАПБ А.01.001 [34]. Це особливо важливо з огляду на наявність легкозаймистих речовин, таких як спирти, олії, ефірні речовини. Працівники повинні проходити інструктажі, спеціальне навчання та перевірку знань з питань пожежної безпеки та охорони праці (НАПБ Б.07.033 [43] та НПАОП 0.00-4.12 [44]).

Роботодавці відповідають за забезпечення профілактичних медичних оглядів для працівників. Порядок проведення та організації, перелік спеціалістів та необхідних досліджень при медоглядах містяться в наказах МОЗ України № 246. та №280 [52-53].

#### *Охорона довкілля*

Охорона довкілля є обов'язковою умовою функціонування сучасного підприємства. Захист атмосферного повітря від викидів шкідливих речовин повинен забезпечуватись відповідно Закону України № 2707-XII [58]. Викиди шкідливих речовин в атмосферу не мають перевищувати гранично допустимі норми, встановлені переліком, що міститься у наказі МОЗ № 52 від 14.01.2020 [59]. Періодичність і порядок контролю вмісту хімічних речовин в атмосферному повітрі організовується згідно з РД 52.04.186-89 [60].

На більшості підприємств парфумерно-косметичної галузі проводиться сухе прибирання та виробництво не супроводжується утворенням великого об'єму промислових стічних вод. У разі наявності стічних та оборотних вод слід забезпечувати охорону поверхневих вод від забруднення згідно Закону України № 1264-XII [61].

Охорона ґрунту від забруднення побутовими та промисловими відходами повинна здійснюватися у відповідності з наказом МОЗ України № 145 [62].

Враховуючи сучасні наукові та технічні можливості, доцільним є організація безвідходного процесу виробництва. Проте, у разі потреби, процес утилізації відходів та неякісних продуктів виробництва має проводитись відповідно до Закону України № 187/98-ВР [63], ЗУ №1393-XIV [64], ЗУ № 1947-III [65], ДСТУ 4462.3.01 [66], ДСТУ 4462.3.02 [67], Постанови КМУ № 50 від 24.01.2001 року [68].

**Висновки та перспективи:** проведений огляд та аналіз дозволив здійснити систематизацію та узагальнення нормативних та законодавчих вимог до безпечної діяльності підприємств косметичної галузі. Отримані результати сприятимуть застосуванню чинних нормативно-правових вимог при підготовці технічних умов для виробництва косметичних засобів і в подальшому можуть бути використані для написання сучасних санітарних правил та технічного регламенту для виробництва косметики.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products
2. ДСанПіН 2.2.9.027–99 Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості, затверджені постановою Головного Державного санітарного лікаря України № 27 від 01.07.99 р.
3. ДСТУ 8183:2015 Продукція парфумерно-косметична. Вимоги щодо безпеки
4. Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products
5. Закон України № 4004-ХІІ від 24.02.1994 р. «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»
6. Закон України № 2801-ХІІ від 19.11.1992 р. «Основи законодавства України про охорону здоров'я»
7. Закон України № 2694-ХІІ від 14.10.1992 р. «Про охорону праці»
8. ДСТУ 3273-95 Безпечність промислових підприємств. Загальні положення та вимоги
9. ДСТУ EN ISO 22716:2015 Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики.
10. НПАОП 24.5-1.23-14 Правила охорони праці під час виробництва парфумерно-косметичної продукції
11. ДСТУ 7234:2011 Дизайн і ергономіка. Обладнання виробниче. Загальні вимоги дизайну та ергономіки
12. ДСТУ EN 55011:2017 (EN 55011:2016, IDT) Обладнання промислове, наукове та медичне. Характеристики радіочастотних завод. Норми та методи вимірювання
13. ДСТУ EN 60204-1:2015 Безпечність машин. Електрообладнання машин. Частина 1. Загальні вимоги (EN 60204-1:2006, A1:2009; AC:2010, IDT)
14. ДСТУ EN 61140:2015 (EN 61140:2002, IDT) Захист проти ураження електричним струмом. Загальні аспекти щодо установок та обладнання
15. ДСТУ EN 563-2001 Безпечність машин. Температури поверхонь, доступних для дотику. Ергономічні дані для встановлення граничних значень температури гарячих поверхонь (EN 563:1994, IDT)
16. ГОСТ 12.1.005–88 ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. (Загальні санітарно-гігієнічні вимоги до повітря робочої зони)
17. ДСН 3.3.6.037-99 Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку
18. ДСН 3.3.6.039-99 Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації

19. ГОСТ 12.1.045-84 ССБТ. Электростатические поля. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля (ССБП. Електростатичні поля. Допустимі рівні на робочих місцях і вимоги до проведення контролю)
20. ДСНіП 3.3.6.096-2002 Державні санітарні норми і правила при роботі з джерелами електромагнітних полів
21. ДСН 3.3.6.042-99 Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень
22. ДСТУ Б А.3.2-12 – 2009 ССБТ. Системи вентиляційні. Загальні вимоги
23. ДБН В.2.5-67:2013 Опалення, вентиляція та кондиціонування
24. ДБН В.2.5-28:2018 Природне і штучне освітлення
25. ДСТУ 7238:2011 Система стандартів безпеки праці. Засоби колективного захисту працюючих. Загальні вимоги та класифікація
26. ДСТУ 7239:2011 Система стандартів безпеки праці. Засоби індивідуального захисту. Загальні вимоги та класифікація
27. ДСТУ EN ISO 13688:2016 (EN ISO 13688:2013, IDT) Одяг захисний. Загальні вимоги
28. ДСТУ EN 388:2017 (EN 388:2016, IDT) Рукавички захисні для захисту від механічних ушкоджень
29. ГОСТ 20010-93 Перчатки резиновые технические. Технические условия
30. ДСТУ EN 133:2005 Засоби індивідуального захисту органів дихання. Класифікація
31. ДСТУ EN 166:2017 (EN 166:2001, IDT) Засоби індивідуального захисту очей. Технічні умови
32. ДСТУ EN ISO 20347:2015 Засоби індивідуального захисту. Взуття робоче
33. ДСТУ 3835-98 (ГОСТ 28507-99) Взуття спеціальне з верхом із шкіри для захисту від механічного діяння. Технічні умови
34. НАПБ А.01.001-2014 Правила пожежної безпеки в Україні
35. ДСТУ 8829:2019 Пожежовибухонебезпечність речовин і матеріалів. Номенклатура показників і методи їхнього визначення. Класифікація
36. ДСТУ Б В.1.1-36:2016 Визначення категорій приміщень, будинків та зовнішніх установок за вибухопожежною та пожежною небезпекою
37. НПАОП 40.1-1.32-01 Правила будови електроустановок. Електрообладнання спеціальних установок
38. ДБН В.2.5-56:2014 Системи протипожежного захисту
39. ДСТУ 7237:2011 Система стандартів безпеки праці. Електробезпека. Загальні вимоги і номенклатура видів захисту
40. НПАОП 40.1-1.21-98 Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачами
41. ПУЕ:2014 Правила улаштування електроустановок



42. ДСТУ Б В.2.5-38:2008 Улаштування блискавкозахисту будівель і споруд (IEC 62305:2006, NEQ)
43. НАПБ Б.07.033-2013 Порядок здійснення навчання населення діям у надзвичайних ситуаціях
44. НПАОП 0.00-4.12-05 Типове положення про порядок проведення навчання і перевірки знань з питань охорони праці
45. ДБН В.2.2-28:2010 Будинки і споруди. Будинки адміністративного та побутового призначення
46. СНиП 2.09.02-85 Производственные здания. С изменениями (Виробничі будівлі. Із змінами)
47. СНиП 2.09.03-85 Сооружения промышленных предприятий (Споруди промислових підприємств)
48. СНиП 2.11.01-85 Складские здания (Складські будівлі)
49. ДСТУ 7525:2014 Вода питна. Вимоги та методи контролювання якості
50. ДСанПіН 2.2.4-171-10 Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною
51. ДБН В.2.5-64:2012 Внутрішній водопровід та каналізація. Частина 1. Проектування. Частина II. Будівництво
52. Наказ МОЗ України № 246 від 21.05.2007р. Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій
53. Наказ МОЗ України № 280 від 23.07.2002 р. Щодо організації проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів працівників окремих професій, виробництв і організацій, діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може призвести до поширення інфекційних хвороб
54. ДСТУ ISO 18416:2017 Засоби косметичні. Мікробіологія. Метод виявлення *Candida albicans* (ISO 18416:2015, IDT)
55. ДСТУ ISO 21150:2010 Засоби косметичні. Мікробіологія. Виявлення *Escherichia Coli* (ISO 21150:2006, IDT)
56. ДСТУ ISO 22717:2010 Засоби косметичні. Мікробіологія. Метод виявлення *Pseudomonas aeruginosa* (ISO 22717:2006, IDT)
57. ДСТУ ISO 22718:2010 Засоби косметичні. Мікробіологія. Метод виявлення *Staphylococcus aureus* (ISO 22718:2006, IDT)
58. Закон України № 2707-ХІІ від 16.10.1992 р. «Про охорону атмосферного повітря»
59. Наказ МОЗ № 52 від 14.01.2020 Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць
60. РД 52.04.186-89 Руководящий документ. Руководство по контролю загрязнения атмосферы.
61. Закон України № 1264-ХІІ від 25.06.1991 р. «Про охорону навколишнього природного середовища»

62. Наказ МОЗ України № 145 від 17.03.2011р. Про затвердження Державних санітарних норм і правил утримання територій населених місць
63. Закон України № 187/98-ВР від 05.03.1998 р. «Про відходи»
64. Закон України № 1393-XIV від 14.01.2000 Про вилучення з обігу, переробку, утилізацію, знищення або подальше використання неякісної та небезпечної продукції
65. Закон України № 1947-III від 14.09.2000 року Про загальнодержавну програму поводження з токсичними відходами
66. ДСТУ 4462.3.01:2006 Охорона природи. Поводження з відходами. Порядок здійснення операцій
67. ДСТУ 4462.3.02:2006 Охорона природи. Поводження з відходами. Пакування, маркування і захоронення відходів. Правила перевезення відходів. Загальні технічні та організаційні вимоги
68. Постанова КМУ № 50 від 24.01.2001 Загальні вимоги до здійснення переробки, утилізації, знищення або подальшого використання вилученої з обігу неякісної та небезпечної продукції

#### **REFERENCES**

1. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products
2. DSanPiN 2.2.9.027–99 Sanitary rules and norms of safety of products of the perfumery and cosmetic industry, approved by the resolution of the Chief State Sanitary Doctor of Ukraine No. 27 of 01.07.99
3. DSTU 8183: 2015 Perfume and cosmetic products. Security requirements
4. Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products
5. Law of Ukraine No. 4004-XII of February 24, 1994 “On Ensuring Sanitary and Epidemic Well-Being of the Population”
6. Law of Ukraine No. 2801-XII of 19.11.1992 “Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care”
7. Law of Ukraine No. 2694-XII of 14.10.1992 “On Occupational Safety”
8. DSTU 3273-95 Safety of industrial enterprises. General Terms and Conditions
9. DSTU EN ISO 22716: 2015 Cosmetics. Good Manufacturing Practice (GMP). Good manufacturing practice guidelines.
10. NAPOP 24.5-1.23-14 Rules of Occupational Safety during Production of Perfume and Cosmetic Products
11. DSTU 7234: 2011 Design and ergonomics. Production equipment. General requirements of design and ergonomics

12. DSTU EN 55011: 2017 (EN 55011: 2016, IDT) Industrial, scientific and medical equipment. Characteristics of radio frequency interference. Measurement norms and methods
13. DSTU EN 60204-1: 2015 Safety of machinery. Electrical equipment of machines. Part 1. General requirements (EN 60204-1: 2006, A1: 2009; AC: 2010, IDT)
14. DSTU EN 61140: 2015 (EN 61140: 2002, IDT) Protection against electric shock. General aspects of installations and equipment
15. DSTU EN 563-2001 Safety of machinery. The temperatures of the surfaces available for touch. Ergonomic data for setting hot surface temperature limits (EN 563: 1994, IDT)
16. GOST 12.1.005-88 TSBT. General hygiene requirements for air in the work area. (General hygiene requirements for working area air)
17. SIT 3.3.6.037-99 Sanitary standards of industrial noise, ultrasound and infrasound
18. SIT 3.3.6.039-99 State sanitary standards of industrial general and local vibration
19. GOST 12.1.045-84 UPS. Electrostatic fields. Permissible levels at workplaces and requirements for carrying out of control (SSBP. Electrostatic fields. Permissible levels at workplaces and requirements for carrying out of control)
20. SSNIP 3.3.6.096-2002 State sanitary rules and regulations when working with electromagnetic field sources
21. SIT 3.3.6.042-99 Sanitary standards of the microclimate of industrial premises
22. DSTU B A.3.2-12 - 2009 PRSP. Ventilation systems. general requirements
23. DBN B.2.5-67: 2013 Heating, ventilation and air conditioning
24. DBN B.2.5-28: 2018 Natural and artificial lighting
25. DSTU 7238: 2011 System of work safety standards. Means of collective protection of employees. General requirements and classification
26. DSTU 7239: 2011 System of work safety standards. Personal protective equipment. General requirements and classification
27. DSTU EN ISO 13688: 2016 (EN ISO 13688: 2013, IDT) Protective clothing. General requirements
28. DSTU EN 388: 2017 (EN 388: 2016, IDT) Protective gloves against mechanical damage
29. GOST 20010-93 Technical rubber gloves. Specifications
30. DSTU EN 133: 2005 Respiratory protective devices. Classification
31. DSTU EN 166: 2017 (EN 166: 2001, IDT) Eye protection. Specifications
32. DSTU EN ISO 20347: 2015 Personal protective equipment. Shoes are working
33. DSTU 3835-98 (GOST 28507-99) Special footwear with leather upper for protection against mechanical action. Specifications
34. NAPS A.01.001-2014 Fire Safety Rules in Ukraine

35. DSTU 8829: 2019 Flammability of Substances and Materials. Nomenclature of indicators and methods for their determination. Classification
36. DSTU B B.1.1-36: 2016 Determination of categories of premises, buildings and exterior installations by fire and fire hazard
37. NEAP 40.1-1.32-01 Rules for the construction of electrical installations. Electrical equipment of special installations
38. DBN B.2.5-56: 2014 Fire protection systems
39. DSTU 7237: 2011 System of Occupational Safety Standards. Electrical safety. General requirements and nomenclature of types of protection
40. NAAP 40.1-1.21-98 Rules for safe operation of electrical installations by consumers
41. PUE: 2014 Rules for the arrangement of electrical installations
42. DSTU B B.2.5-38: 2008 Lightning protection of buildings and structures (IEEC 62305: 2006, NEQ)
43. NAPS B.07.033-2013 Procedure for providing public emergency response training
44. NAPPP 0.00-4.12-05 Standard provision on the procedure for training and testing of knowledge on occupational safety
45. DBN B.2.2-28: 2010 Buildings and Structures. Administrative and residential buildings
46. SNIP 2.09.02-85 Industrial buildings. Changes (Industrial buildings. Changes)
47. SNiP 2.09.03-85 Constructions of industrial enterprises (Industrial enterprises)
48. SNIP 2.11.01-85 Warehouse Buildings (Warehouse Buildings)
49. DSTU 7525: 2014 Drinking water. Quality control requirements and methods
50. DSanPin 2.2.4-171-10 Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption
51. DBN B.2.5-64: 2012 Internal water supply and sewerage. Part 1. Designing. Part II. Construction
52. Ministry of Health of Ukraine Order No. 246 of May 21, 2007 On approval of the Procedure for carrying out medical examinations of employees of certain categories
53. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 280 dated July 23, 2002 Regarding the organization of obligatory preventive medical examinations of employees of certain professions, industries and organizations whose activities are connected with the servicing of the population and may lead to the spread of infectious diseases
54. DSTU ISO 18416: 2017 Cosmetics. Microbiology. Candida albicans detection method (ISO 18416: 2015, IDT)
55. DSTU ISO 21150: 2010 Cosmetics. Microbiology. Detection of Escherichia Coli (ISO 21150: 2006, IDT)
56. DSTU ISO 22717: 2010 Cosmetics. Microbiology. Detection method for Pseudomonas aeruginosa (ISO 22717: 2006, IDT)

57. DSTU ISO 22718: 2010 Cosmetics. Microbiology. Detection method for *Staphylococcus aureus* (ISO 22718: 2006, IDT)
58. Law of Ukraine No. 2707-XII of 16.10.1992 On the Protection of Atmospheric Air
59. MOH Order No. 52 of 14.01.2020 On Approval of Hygienic Regulations of the Acceptable Content of Chemical and Biological Substances in the Atmospheric Air of Settlements
60. RD 52.04.186-89 Guidance document. A Guide to Atmospheric Pollution Control.
61. Law of Ukraine No. 1264-XII of 25.06.1991 "On the Protection of the Environment"
62. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 145 of March 17, 2011. On approval of the State sanitary rules and rules for the maintenance of territories of populated areas
63. Law of Ukraine No. 187/98-BP of 5 March 1998 on waste
64. Law of Ukraine No. 1393-XIV of 14.01.2000 On the withdrawal from circulation, processing, disposal, destruction or further use of substandard and dangerous products
65. Law of Ukraine No. 1947-III of September 14, 2000 On the National Program of Toxic Waste Management
66. DSTU 4462.3.01: 2006 Conservation of nature. Waste management. The order of operations
67. DSTU 4462.3.02: 2006 Conservation of nature. Waste management. Waste packaging, marking and disposal. Waste transportation rules. General technical and organizational requirements
68. CMU Resolution No. 50 of January 24, 2001 General Requirements for the Recycling, Disposal, Destruction or Continued Use of Disposed of Substandard and Hazardous Products

## **ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ И НОРМАТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К БЕЗОПАСНОСТИ ПРОИЗВОДСТВА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ОХРАНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**

Колинковский А.Н.

*Аннотация. Проведен обзор, анализ нормативных и законодательных документов, регламентирующих безопасные условия производства и требования по охране окружающей среды для предприятий косметической отрасли в Украине. Осуществлена систематизация и обобщение нормативных и законодательных требований к безопасной деятельности предприятий, производящих и реализующих косметические средства. Полученные результаты позволяют использовать действующие нормативно-правовые требования при подготовке технических условий для производства косметических средств и в дальнейшем могут быть использованы для написания современных санитарных правил и технического регламента для косметической отрасли.*

**Ключевые слова:** *косметические средства, безопасность производства, охрана окружающей среды*

# LEGISLATIVE AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR THE SAFETY OF PRODUCTION OF COSMETIC PRODUCTS AND ENVIRONMENTAL PROTECTION

Kolinkovsky OM

*Abstract. The analysis of regulatory and legislative documents dealing with safe production conditions and requirements for environmental protection of cosmetic industry enterprises in Ukraine was conducted. The research made it possible to carry out the systematization and generalization of regulatory and legislative requirements for the safe activity of enterprises producing and selling cosmetics. The obtained results allow us to use the current regulatory documents in the preparation of technical requirements for the production of cosmetics and can be subsequently used to write modern sanitary rules and technical regulations for the cosmetics industry.*

***Keywords: cosmetics, industrial safety, environmental protection***

Олександр Колінковський ORCID:0000-0002-1163-1882; [kan\\_med@rambler.ru](mailto:kan_med@rambler.ru), +38(050)8124847

**САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ  
СУЧАСНИХ ЦИФРОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ В МЕДИЧНУ ТА ОСВІТНЮ  
ГАЛУЗІ УКРАЇНИ**

Коробчанский П. О., Завгородній І. В.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

*Анотація: вважається за необхідне надання якісної та кількісної гігієнічної (медико-профілактичної, медичної) оцінки змін умов праці робітників медико-профілактичних закладів України, а саме – при утворенні принципово нових робочих місць, впровадженні нових факторів виробництва (виробничого середовища), нових технологій щодо цифровізації сфери охорони здоров'я та освіти.*

***Ключові слова:** індустрія 4.0, цифровізація, медична галузь, освіта, умови праці, нові робочі місця*

**Вступ.** Згідно «Концепції розвитку цифрової економіки та суспільства України на 2018 – 2020 роки», схваленої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 17 січня 2018 р. № 67-р, цифровий розвиток передбачає виконання комплексу завдань, що позитивно вплинуть на економіку, бізнес, суспільство та життєдіяльність. Якість країни в цілому [1].

Роль «цифровізації» для медицини очевидна. Це не просто тренд, а життєва необхідність її розвитку та ефективного надання послуг. Медична інформація, що базується на «медичних паперових картках» та жартах про «почерк лікарів», повинна відійти у минуле.

«Цифрова» медицина повинна забезпечувати взаємодію між пацієнтами, медичними працівниками та установами за допомогою «цифрових» технологій. Перехід медичного документообігу України у цифровий формат — ключова мета «цифрової» медицини [2].

**Мета дослідження** полягає у наданні якісної та кількісної гігієнічної (медико-профілактичної, медичної) оцінки змін умов праці робітників медико-профілактичних та освітніх закладів України, а саме – при утворенні принципово нових робочих місць та впровадженні нових технологій виробничого процесу.

**Матеріали та методи досліджень.** Планується проведення досліджень на матеріально-технічній базі лікувально-профілактичних та освітніх закладів України, які є провідниками концепції «Індустрія 4.0» за допомогою натурних експериментів.

**Результати та їх обговорення.** Промисловість 4.0 - це цифрова трансформація промислових ринків (промислова трансформація) з інтелектуальним виробництвом, яке зараз знаходиться на передньому плані.

Четверта промислова революція – наступна велика «хвиля» економічної активності та інновацій на користь зближення цифрових, людських та фізичних доменів.

Характерні риси Індустрії 4.0 - це повністю автоматизовані виробництва, на яких керівництво всіма процесами здійснюється в режимі реального часу і з урахуванням мінливих зовнішніх умов. Кіберфізичні системи створюють віртуальні копії об'єктів фізичного світу, контролюють фізичні процеси і приймають децентралізовані рішення. Вони здатні об'єднуватися в одну мережу, взаємодіяти в режимі реального часу, самоналагоджуватися і самонавчатися. Важливу роль відіграють інтернет-технології, що забезпечують комунікації між персоналом та машинами.

Разом з розвитком національних цифрових інфраструктур важливим є визначення першочергових проектів цифрових трансформацій національного масштабу в такій сфері, як охорона здоров'я.

Цифровізація медицини є життєвою необхідністю її розвитку та ефективного надання медичних послуг. Медична інформація, що міститься в медичних паперових картках, повинна залишитися в минулому.

Цифрова медицина повинна забезпечувати взаємодію між пацієнтами, медичними працівниками та установами за допомогою інформаційно-комунікаційних та цифрових технологій. Перехід медичного документообігу в електронний формат – одне з головних завдань цифрової медицини. Створення повноцінної цифрової медичної платформи є важливим кроком до цифровізації медичних та супутніх послуг, а також взаємодії операторів цієї сфери. Цифрова медична платформа – це динамічний набір систематизованих електронних даних про стан здоров'я окремого пацієнта, що забезпечує інформаційний обмін між учасниками процесу виробництва та споживання медичних послуг.

Важливим елементом розбудови цифрової медицини є впровадження телесистем для надання дистанційних медичних послуг громадянам та підтримки роботи лікарів, особливо в сільській місцевості.

Медицина трансформується: періодична діагностика стає онлайн-діагностикою, Інтернет речей дозволяє за допомогою датчиків та сенсорів здійснювати постійний моніторинг стану здоров'я людини, оператори медичних і супутніх послуг та інфраструктури стають учасниками цифрових платформ – усе це впливає на якість, ефективність та функціональність системи медичної допомоги та супроводу громадян.

Необхідна умова на шляху досягнення зазначеної мети – створення національної системи Electronic Health Record (EHR). EHR – динамічний набір систематизованих електронних даних про стан здоров'я окремого пацієнта, що забезпечує інформаційний обмін між учасниками процесу виробництва та споживання медичних послуг.

Ключові етапи створення EHR:

1. Створення та затвердження національних стандартів «цифрової» медицини.



2. Впровадження Computerized Medical Record: систематична робота щодо оцифрування даних медичних карт, запровадження архівно-резервних функцій.

3. Впровадження Electronic Medical Record: медичні карти пацієнтів ведуться лікарем в електронній формі, до яких підв'язані у тому числі оцифровані архівні медичні картки. Дублікати на паперових носіях не потрібні.

4. Впровадження Electronic Patient Record: дані пацієнта із різних медичних закладів зберігаються в уніфікованій формі в одній базі даних, тобто Electronic Medical Record із різних медичних закладів об'єднуються в одній базі даних, таким чином кожен лікар зі свого терміналу може отримати доступ та внесення даних. Це стосується і даних, що пацієнт заносить до програми самостійно

5. Впровадження Electronic Identifiers: ідентифікація користувачів системи eHealth.

Додаткові функції національної системи Electronic Health Record:

1. ePSES (smart open service for European patients) – мінімальний набір даних (виписка) з EHR, необхідний для медичного обслуговування громадянина ЄС.

2. CDSS (clinical decision support system) – система допомоги у прийнятті рішень для клініцистів.

3. Впровадження ePrescription (електронний рецепт) здійснюється на базі 3 процедур:

- eCapture — формування електронного рецепту лікарем медичного закладу.

- eTransfer — конфіденційна передача електронного рецепту до аптеки.

- eDispensation — передача даних із аптеки назад до медичного закладу, підтвердження.

4. ID пацієнта та ID працівника (лікаря і т.д.). Для ID пацієнта може бути використана карта соцстрахування, карта громадянина.

5. Впровадження TeleHealth: «цифрові» технології для надання дистанційних медичних послуг та підтримки роботи лікарів.

6. Впровадження eMedical Claim Forms: пакет електронних документів, що надаються органам соціального страхування або медичним закладам для отримання компенсації [2].

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає eHealth як безпечне та економічно обґрунтоване використання інформаційних і комунікаційних технологій у сфері охорони здоров'я, враховуючи надання медичної допомоги, організацію нагляду за здоров'ям населення, медичну освіту, поширення знань, навичок і результатів досліджень.

Сфера інформатизації охорони здоров'я дуже складна і в кожній країні розвивається по-своєму. Український eHealth тільки починає зароджуватися, і це створює величезну поле для можливостей. Система eHealth – система, яка забезпечує роботу з медичними даними в електронному вигляді. Сюди входить зберігання цих даних і їх передача, а також розвиток технологій на цій базі: онлайн-запис до фахівців, телемедицина, медицина катастроф, управління

плановими оперативними втручаннями та багато інших функцій (HFA-DB, n.d.; World Population Prospects, 2015).

Існує дві основні моделі систем eHealth: модель центрального загальнодержавного реєстру медичних даних або децентралізована система, яка зобов'язує медустанови відправляти певні дані зі систем власної розробки до державного реєстру (VOOZ, n.d.).

У централізованого підходу до впровадження МІС і електронних медичних реєстрів є важлива перевага – інтероперабельність (interoperability), тобто здатність до взаємодії. У децентралізованій моделі інтероперабельність на дуже низькому рівні. Обмін між медичними системами eHealth з різних установ часто буває утруднений. У централізованих системах таких труднощів немає за визначенням (Nazirova & Kostenko, 2015; Abdolmotaleb et al., 2002) [3].

Також, за прогнозами експертів, до 2020 р. зміняться більше 1/3 знань і навичок, важливих для сьогоденної трудової діяльності. Таким чином, як зазначається в Доповіді про розвиток людини, опанування навичками, необхідними для ХХІ ст., має стати складовою процесу освіти протягом життя, спрямованої на критичне мислення, колаборативність, креативність і комунікативність [4, 5].

Підвищення рівня та якості знань, формування сучасних навичок та компетентностей, навчання здобувати інформацію, спілкування іноземними мовами, індивідуальні програми навчання, впровадження нових предметів, підготовка до професій майбутнього та водночас цікаве і захопливе навчання є головними завданнями реформи освіти конкурентоздатної країни та суспільства.

Від комп'ютерних класів до цифрових технологій у кожному учнівському портфелі, кожній академічній групі, у кожного викладача, на кожній парті — такою є цифрова трансформація сучасної освіти.

Реформування освіти має відповідати потребам розвитку цифрової економіки, цифрового суспільства, інноваційного та креативного підприємництва. Використання цифрових технологій має носити багато-платформний наскрізний характер, тобто використовуватися не лише на уроці інформатики в окремому класі інформатики, як зазвичай, а під час навчання інших предметів, взаємодії студентів один з одним та з викладачами, реальними експертами, здійснення досліджень, індивідуального навчання.

Інформаційно-комунікаційні та цифрові технології надають можливість інтенсифікувати освітній процес, підвищити рівень та якість сприйняття, розуміння та засвоєння знань. За допомогою медіа- та інтерактивних засобів викладачам легше використовувати підхід до викладання на основі впровадження інноваційних підходів, включаючи використання «кейсів», дослідно-пошукової роботи, навчальних ігор. Як результат, студенти набагато краще засвоюють

інформацію та формують відповідні навички, перебуваючи в емоційно-комфортному середовищі, не втрачають бажання навчатися, генерувати ідеї та творити.

Цифрові технології роблять процес навчання мобільним, диференційованим та індивідуальним. При цьому технології не замінюють викладача, а доповнюють його. Таким заняттям властиві адаптивність, керованість, інтерактивність, поєднання індивідуальної та групової роботи, часова необмеженість навчання.

Цифрові технології дають викладачеві нові можливості, дозволяючи разом зі студентом отримувати задоволення від захопливого процесу спілкування і пізнання. Такі технології також допомагають викладачеві автоматизувати більшу частину своєї роботи, вивільняючи час на пошук, спілкування, самовдосконалення, індивідуальну роботу зі студентами, забезпечують зворотній зв'язок, підвищують ефективність управління навчальним процесом та освітою в цілому.

Першочерговими завданнями є формування ґрунтовної національної політики цифровізації освіти як пріоритетної складової частини реформи освіти, визначення конкретних ініціатив підключення класів або академічних груп до ширококутного Інтернету, створення та реалізація сучасних моделей забезпечення учнів та навчальних закладів комп'ютерними засобами, підготовка, адаптація та організація доступу до мультимедійних технологій та створення відповідних цифрових освітянських платформ для використання у навчальному процесі та управлінням освітою.

Цифровою освітою є об'єднання різних компонентів і найсучасніших технологій завдяки використанню цифрових платформ, впровадженню нових інформаційних та освітніх технологій, застосуванню прогресивних форм організації освітнього процесу та активних методів навчання, а також сучасних навчально-методичних матеріалів.

Основними напрямками цифровізації освіти є:

створення освітянських ресурсів і цифрових платформ з підтримкою інтерактивного та мультимедійного контенту для загального доступу закладів освіти та учнів, зокрема інструментів автоматизації головних процесів роботи навчальних закладів;

розроблення та впровадження інноваційних комп'ютерних, мультимедійних та комп'ютерно-орієнтованих засобів навчання та обладнання для створення цифрового навчального середовища (мультимедійні класи, науково-дослідних STEM-центрів лабораторії, інклюзивні класи, класи змішаного навчання);

організація ширококутного доступу до Інтернету учнів та студентів у навчальних класах та аудиторіях в закладах освіти всіх рівнів;

розвиток дистанційної форми освіти з використанням когнітивних та мультимедійних технологій.

**Висновки та перспективи.** Таким чином, проблема надання якісної та кількісної гігієнічної (медико-профілактичної, медичної) оцінки змін умов праці робітників медико-профілактичних закладів України та закладів освіти, а саме – при утворенні принципово нових робочих місць, впровадженні нових факторів виробництва (виробничого середовища), нових технологій щодо цифровізації сфери охорони здоров'я та освіти, є актуальною та своєчасною.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Про схвалення Концепції розвитку цифрової економіки та суспільства України на 2018 – 2020 роки та затвердження плану заходів щодо її реалізації [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/67-2018-%D1%80/page?lang=uk>
2. Цифрова адженда України – 2020 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uccr.org.ua/uploads/files/58e78ee3c3922.pdf>
3. Назірова Т. О., Костенко О. Б. Огляд моделей розвитку ehealth та наявних медичних інформаційних систем. проблеми створення єдиного медико-інформаційного простору. – Науковий вісник НЛТУ України: збірник науково-технічних праць. Львів: РВВ НЛТУ України. 2017. Вип. 27(10). - С. 151-155.
4. Цифрові компетенції як умова формування якості людського капіталу : аналіт. зап. / [В. С. Куйбіда, О. М. Петроє, Л. І. Федулова, Г. О. Андрощук]. – Київ : НАДУ, 2019. – 28 с.
5. Доклад о человеческом развитии 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ua.undp.org/content/ukraine/uk/home/library/annual-reports/human-development-report-2016.html>.

### REFERENCES

1. On approval of the Concept of development of the digital economy and society of Ukraine for 2018 - 2020 and approval of the plan of measures for its implementation [Online], available at: <https://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/67-2018-%D1%80/page?lang=uk>
2. Digital Agenda of Ukraine – 2020 [Online], available at: <https://uccr.org.ua/uploads/files/58e78ee3c3922.pdf>
3. Nazirova T. O., Kostenko O. B. (2017), “An overview of ehealth and explicit medical information systems models. problems of creating a single medical and information space“. - Science newsletter NLTU of Ukraine: digest of science and technology prac., 27 (10), 151-155.
4. Kuibida V. S., Petroe O. M., Fedulova L., I. (2019), Androshuk “Digital competencies as a condition for shaping the quality of human capital: an analyte. app.“, Kyiv, NADU, 28 p.
5. Human Development Report 2016 [Online], available at: <http://www.ua.undp.org/content/ukraine/uk/home/library/annual-reports/human-development-report-2016.html>.

**SANITARY AND HYGIENIC ASPECTS OF IMPLEMENTATION OF  
MODERN DIGITAL TECHNOLOGIES IN THE MEDICAL INDUSTRY AND  
EDUCATION OF UKRAINE**

Korobchanskyi P. , Zavgorodnij. I.

*Abstract: it is considered necessary to provide qualitative and quantitative hygienic (medical-prophylactic, medical) assessment of changes in working conditions of workers of medical-prophylactic establishments of Ukraine, namely - at creation of fundamentally new jobs, introduction of new factors of production (production environment), new technologies concerning digitalization of healthcare and education.*

*Keywords: Industry 4.0, digitalization, medical industry, education, working conditions, new jobs*

Коробчанський Павло ORCID ID 0000-0002-3905-452X; +38(099)4039917,  
[korobchanskycat@gmail.com](mailto:korobchanskycat@gmail.com)

Завгородній Ігор ORCID ID 0000-0001-7803-3505;

## ВИКОРИСТАННЯ ОЛЬФАКТОМЕТРИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ ОБГРУНТУВАННІ ОБРВ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДУ В АТМОСФЕРНОМУ ПОВІТРІ

Крупка Н. О.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. Проведено науковий аналіз вивчення особливостей механізму дії диметилсульфоксиду (ДМСО) на організм людини та використання ольфактометричних досліджень при обґрунтуванні його ОБРВ в атмосферному повітрі.*

**Ключові слова:** *диметилсульфоксид, атмосферне повітря, ольфактометричні дослідження*

**Вступ.** Запахи розрізняють органами чуття, навіть у малих концентраціях (значно менше ГДК) ніжче тих, які можуть бути визначені сучасними методами аналізу. Одним з найбільш перспективних методів діагностики нюхових порушень респіраторного генезу є комп'ютерна ольфактометрія, яка дозволяє проводити тестування чутливості нюхового аналізатора. Нормування запахів є достатньо складним завданням, оскільки рівень неприємних запахів повинен бути знижений до рівня, який не сприймається органами чуття, чутливість яких може сильно відрізнятися у різних людей [1, 13]. Європейські країни вже зробили перші кроки у напрямку вирішення проблеми нормування запахів на рівні стандартів. У Німеччині, Великобританії, Данії та ін. країнах вже існує налагоджена державна система регулювання запахів в атмосферному повітрі. У Нідерландах органи муніципальної влади самостійно вирішують допустимий рівень «подразнення» запахом залежно від типу діяльності підприємств.

Проблема боротьби з запахом є особливо актуальною для сучасних міст з високою щільністю забудови, де більш інтенсивно ведеться будівництво, а комфортність проживання населення знижена [10]. Питання негативного впливу запахового забруднення на здоров'я людини можна розглядати своєрідним фактором ризику, оскільки навіть за відсутності перевищень допустимого рівня хімічних забруднюючих речовин в атмосферному повітрі, відмічаються та частішають кількість скарг з боку населення, яке проживає у населених пунктах поблизу джерел забруднення [8, 11]. До одорантів відносять сполуки сірки (сірководень, леткі меркаптани і ін.), азотвмістими речовин (аміак, аміни, ін.), ароматичні вуглеводні (фенол, толуол, ін.), органічні кислоти, тощо. Ряд технологічних процесів супроводжується виділенням одорантів, які перебувають у концентраціях, що не представляють небезпеки для здоров'я населення. Наукова світова спільнота на підставі виконання двох міжнародних проектів: 1) обґрунтування даних щодо впливу забруднення повітря на здоров'я для перегляду європейських нормативів (проект REVIHAAP); 2) оцінка ризиків для здоров'я від забруднення повітря в Європі (проект HRAPIE), дійшла до висновків щодо переваг використання математичного моделювання

розсіювання хімічних речовин в приземному шарі атмосфери від викидів промислових об'єктів. Отримані висновки були включені у вигляді змін до Директиви 2008/50/ЄС "Про якість атмосферного повітря та чистіше повітря для Європи". Проведені розрахунки дозволяють не тільки оцінити гострий та хронічний вплив на здоров'я населення пріоритезованих поліютантів, але й визначити рівні ризику при надходженні хімічних речовин до організму людини. При перевищенні порогу запахів для запахових речовин, при оцінках впливу добової експозиції, доведено важливість підходу при обґрунтуванні та встановленні розмірів СЗЗ для джерел забруднення атмосфери [1, 5, 8].

**Мета дослідження:** використання ольфактометричних досліджень та вивчення особливостей механізму дії диметилсульфоксиду (ДМСО) при обґрунтуванні ОБРВ в атмосферному повітрі.

**Матеріали та методи досліджень:** дослідження порогу відчуття нюху проведено відповідно до методики по обґрунтуванню ГДК забруднювальних речовин в атмосферному повітрі за участю 20 волонтерів з використанням експериментального блоку для вивчення рефлекторних реакцій. Розрахунок коефіцієнтів прямої проводили за рівняннями Б. М. Штабського[9]:

$$a = \frac{\sum x \sum y - n \sum xy}{(\sum x)^2 - n \sum x^2}; \quad b = \frac{\sum y - a \sum x}{n};$$

де, x – залежна змінна (значення досліджуваних доз); y

– незалежна змінна (відсотки летальності); n – кількість випробуваних доз.

Lim<sub>olf</sub> оцінювали аналітичним методом пробітів, приймаючи Lim<sub>olf</sub> = ЕС<sub>16</sub>, враховуючи коефіцієнт запасу; проведено спеціальні дослідження за участю 32 одораторів із визначення порогових концентрацій (Lim<sub>olf</sub>) препарату за оцінкою (в балах) органолептичних властивостей води з додаванням препарату. Концентрації, що вивчались були в діапазоні 0,025–12,8 мг/м<sup>3</sup> з інтервалом у 2 рази між кожною з концентрацій, що відповідно надавали воді запах від 0 до 5 балів, які були статистично оброблені та перевірені із психофізичним законом Вебера – Фехнера, у тому числі аналітично методом найменших квадратів [2, 6, 7, 9].

**Результати та їх обговорення.** Фармацевтичне виробництво належить до об'єктів, що становлять підвищену екологічну небезпеку, і тому потребує екологічної та гігієнічної оцінки повітряного, водного середовищ, ґрунту. У фармацевтичній і медичній практиці здавна використовують "димексид" /диметилсульфоксид (ДМСО), як розчинник і лікарський засіб. Диметилсульфоксид - це безколірна прозора рідина або безколірні кристали; гігроскопічний, стійкий до лугів; при окисленні утворює диметилсульфон, змішується у всіх співвідношеннях з водою, ацетоном, спиртами, ефіром, бензолом, хлороформом, ацетатною та олеїною кислотами, аніліном, тетрахлоридом вуглецю, рициновою олією, діоксаном, метилсаліцилатом і т. ін. Враховуючи той факт, що диметилсульфоксид - речовина, яка має різкий, неприємний запах

часнику, сірководню, продуктів гниття, який рефлекторно може викликати нудоту, головний біль у робітників підприємств і мешканців, тому санітарний стандарт в атмосферному повітрі повинен встановлюватись на підґрунті оцінки рефлекторної дії ДМСО за визначенням порогу відчуття нюху [3, 5].

Оскільки ДМСО має запах і ми його сприймаємо органом чуття, то питання фізіології нюху, особливо актуальне. Існує багато теорій нюху, серед яких вібраційно-хвильова та стереохімічна, які підтверджено іншими авторами. Але ні один з них не дав відповіді на запитання: як видаляються з рецепторних клітин одоранти, що відіграли свою роль, щоб звільнити нюховий рецептор для наступних подразників. Окремі вчені висунули теорію нюху, істотну роль в якій відіграє “імунологічна” ланка. Якщо проаналізувати шлях ДМСО, який діє на нюх, то слід відмітити, що носії запаху повинні досягнути нюхових клітин, які покривають слизову оболонку. При цьому відбувається не просто дифузія запахових молекул, а захоплення їх специфічними білками, які приносять молекули до рецепторів нюхових клітин [1, 12]. Але контакт запахової молекули із “своїм рецептором” нюхової клітини ще не означає, що мозок відразу визначить, яке джерело запаху перед людиною, оскільки мозок відповідає лише на електричні сигнали. Питання перетворення хімічної інформації запаху в прийнятну для мозку електричну вирішили сучасні вчені [4]. Відповідно до проведених досліджень, підтверджено наявність функціонального зв'язку між рецепторами нюхового шару клітин і G-протеїном. Спираючись на наукові дані Ервіна Неєра і Берта Закмана, 1991р., які отримали Нобелівську премію за відкриття, що стосується функції одиночних іонних каналів в клітинах, можна пояснити механізм нюху димексиду, а саме, при перетворенні хімічної інформації в електричний сигнал відмічається активація G - протеїну. Дія пахучої молекули ДМСО активує G-протеїн в результаті взаємозв'язку зовнішнього хімічного сигналу із зв'язуючим каналом рецепторної молекули. Активованій G-протеїн сприяє виділенню ацетилхоліну. При цьому іонні канали (які можуть знаходитись в закритому або у відкритому стані) відкриваються і через них позитивно-заряджені частинки надходять всередину клітини. Ця клітина набуває електричного заряду. Передача інформації від однієї нервової клітини до іншої пов'язана зі синтезом особливих речовин-передавачів (медіаторів), які накопичуються в закінченнях клітини, що передає інформацію в субмікроскопічних бульбашках, а потім, відповідно до електричного сигналу, виділяються в міжклітинний простір у вигляді замкнених у кожній бульбашці порцій (квантів) для того, щоб подіяти на поверхню наступної клітини. При злитті такої бульбашки з мембраною, збільшення її площі і, відповідно, ємності є дуже мізерним. Вважається, що G-протеїн є компенсаторним антагоністом, бо його зростання в сироватці крові є компенсаторною відповіддю на вплив хімічного алергену (як реакція відповідь цілісного організму), при цьому ця компенсаторна дія в клітинах головного мозку сприяє підвищенню провідності і передачі електричного сигналу [4].

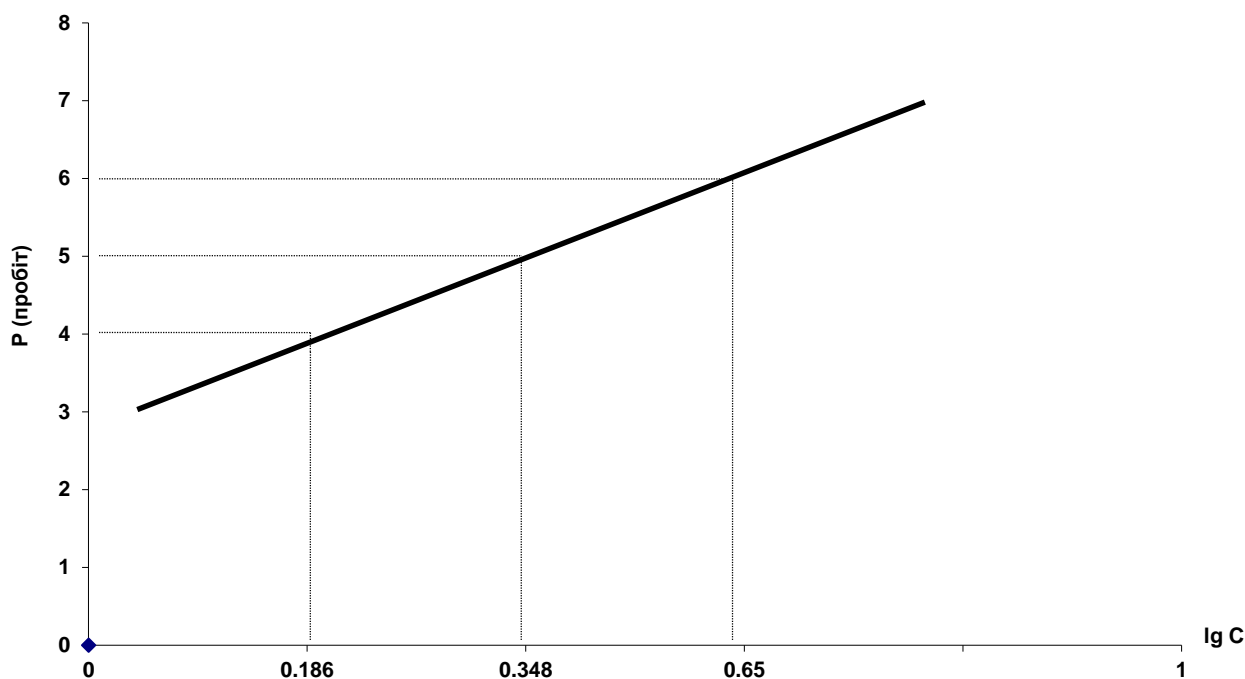


G-протеїн в біосередовищі може вказувати на наявність функціонального зв'язку з рецепторами нюхового шару. Лауреати Нобелівської премії 2004 р. Річард Ексел та Лінда Бак довели, що немає конкретних рецепторів на кожен окремий запах. Замість цього існує "рецепторний алфавіт". Запах активує комбінацію рецепторів, які, у свою чергу, надсилають певну послідовність нервових імпульсів, що потім розкодовується нейронами головного мозку, на зразок формування слів із літер чи музики з нот, і виникає відчуття певного запаху. У цьому сенсі навіть з'явився алегоричний вислів, що нюхаємо ми не носом, а мозками [10, 12, 14].

Проведено експериментальні дослідження порогу відчуття нюху ДМСО відповідно за участю 20 одораторів, які здорові, напередодні за два дні ознайомлені зі запахом ДМСО. Експеримент починали з відчутних концентрацій, знижуючи наступні рівні у 2 рази. Вивчено 4 концентрації: 0,8 мг/м<sup>3</sup>, 0,4 мг/м<sup>3</sup>, 0,2 мг/м<sup>3</sup>, 0,1 мг/м<sup>3</sup>. Кожна концентрація досліджувалась волонтером тричі, впродовж дня з інтервалом 1 години. Результати впливу кожної концентрації аналізувались у процесі проведення досліджень, враховувалось число позитивних і від'ємних відповідей кожного учасника, сума подань, сума і відсоток позитивних відповідей для цієї групи осіб.

Для визначення порогу нюху, результати експерименту оброблялись аналітичним методом пробітів [9]. При цьому, за отриманими експериментальними даними проводили відповідні розрахунки графічним методом пробіт-аналізу. За рівнянням пробітів:  $P\% = a \times \lg C + b$ , підставляючи отримані дані  $a = 3,69$ ,  $b = 6,69$ , обчислили  $EC_{16}$ ;  $EC_{50}$ ;  $EC_{84}$ , що відповідно становить  $EC_{16} = 0,186$  мг/м<sup>3</sup>;  $EC_{50} = 0,348$  мг/м<sup>3</sup>;  $EC_{84} = 0,65$  мг/м<sup>3</sup>. Пробіт-аналітична пряма "концентрація - відповідь" на рис. 1, відкладено по осі абсцис значення логарифму концентрацій ( $\lg C$ ), а по осі ординат - пробіти. Отримані точки з'єднуються прямою таким чином, щоб найбільш наближеними до неї виявились ті з них, які відповідають значенням  $EC_{16}$ -  $EC_{84}$ . Отримана пряма залежності " $\lg$  концентрації - ефект" використовується для визначення порогу нюху, приймаючи  $Lim_{olf} = EC_{16}$ . Перехід від  $Lim_{olf}$  до ГДК<sub>м.р.</sub> в атмосферному повітрі здійснюється через введення коефіцієнта запасу ( $K_3$ ), який залежить від кута нахилу на номограмі "концентрація – ефект". Номограма розрахована на застосування графічного визначення  $EC_{16}$ . Оскільки проведено визначення аналітичним методом, який дає точні результати, то коефіцієнт запасу взято - 2 та розраховано значення  $ГДК_{м.р.} = EC_{16} / K_3$ . Провівши необхідні розрахунки, отримано  $ГДК_{м.р.} = (0,186/2)$ , на рівні 0,093 - 0,1 мг/м<sup>3</sup>, що і запропоновано як ОБРВ диметилсульфоксиду в атмосферному повітрі населених місць.

Рис. 1. Стандартизована логарифмічна вірогідність.



Застосування методу пробітів, певною мірою, об'єктивізує оцінку  $\text{Lim}_{\text{olf}}$ , однак не задовільняє вимог сенсорної фізіології, тому проведено дослідження визначення впливу різних концентрацій ДМСО на запах повітря, щоб встановити залежність “концентрація-інтенсивність запаху” (градуїований ефект) і перевірити отримані дані на відповідність закону Вебера-Фехнера. Проведені спеціальні дослідження з визначення порогових концентрацій ДМСО щодо впливу на запах води за участю одораторів, які вивчали концентрації препарату в діапазоні 0,025-12,8 мг/дм<sup>3</sup> з інтервалом у 2 рази між кожною концентрацією показали, що ДМСО надає повітрю специфічний часниковий запах, інтенсивність якого залежить від концентрації. За отриманими результатами, концентрації димексиду (ДМСО), що надає запаху повітрю в 1 бал, становить 0,179 мг/дм<sup>3</sup>; 2 бали – 0,921 мг/дм<sup>3</sup> (практичний поріг = 1 мг/дм<sup>3</sup>).

За результатами, можна також визначити залежність між концентрацію ДМСО та інтенсивністю запаху методом найменших квадратів, при цьому не доцільно приймати до уваги концентрації ДМСО в 0 і 5 балів. Розрахунок коефіцієнтів прямої проведено за рівняннями Б. М. Штабського [9]. Знайдено, що  $I = 1,91 \lg C + 2,48$  ( $r=0,997$ ); де,  $I$  – інтенсивність запаху (бали);  $C$  – концентрація ДМСО (мг/дм<sup>3</sup>);  $r$ –коефіцієнт кореляції. Інтенсивність запаху ДМСО, обчислена за отриманим рівнянням, в 1 бал відповідає концентрація 0,167 мг/дм<sup>3</sup>; 2 бали – концентрація 0,560 мг/дм<sup>3</sup>; 3 бали - 1,871 мг/дм<sup>3</sup>, тощо. Отже, отримані дані дають можливість стверджувати, що, принципово, зв'язок між концентрацією ДМСО і створеною інтенсивністю запаху відповідає закону Вебера – Фехнера.

Таким чином, значення ОБРВ ДМСО в атмосферному повітрі на рівні  $0,1 \text{ мг/м}^3$  впливає з результатів одорометрії повітря (рефлекторні запахові реакції), виходячи з порогів  $\text{Lim}_{\text{olf}}$ , визначених різними шляхами. За результатами першої методики  $\text{Lim}_{\text{olf}}$ , становить  $0,186 \text{ мг/м}^3$ , за результатами другої методики  $\text{Lim}_{\text{olf}} = 0,179 \text{ мг/м}^3$ , що відповідає  $\approx 0,2 \text{ мг/м}^3$ , і після введення коефіцієнта запасу призводить до ОБРВ диметилсульфоксиду  $0,1 \text{ мг/м}^3$ .

Отримані результати підтверджують важливість ольфакторних досліджень для речовин з різким запахом, можливість розвитку автоімунних змін в організмі людини внаслідок несприятливих ольфакторних (рецепторних) реакцій під впливом речовин з різким запахом (під час нормування ДМСО в повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі).

**Висновки та перспективи.** У результаті проведених експериментальних досліджень вивчення механізму дії димексиду на волонтерах, визначено поріг нюхового відчуття  $\text{Lim}_{\text{olf}} = 0,186 \text{ мг/м}^3$ , що дає можливість доповнити існуючі механізми ольфакторної дії препарату на організм людини для обґрунтування санітарного стандарту за рефлекторною ознакою. Науково обґрунтовано концепцію механізму нюхової реакції організму на дію димексиду, що є суттєвим доповненням існуючих теорій нюху.

Використання досліджень рівнів порогів запаху для хімічних речовин та математичного моделювання забруднення атмосферного повітря є перспективним підходом для подальшого вдосконалення та впровадження у практику служб громадського здоров'я, зважаючи на його інформативність та економічну вигідність.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Букреев Н.С. Современные исследования сферы обоняния и запахов // Ученые записки Российского государственного социального университета. 2016. Т. 15. № 2. С. 14.
2. ВМУ № 4681-88. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. М., 1989. С. 5-21.
3. Даниленко М.В., Туркевич Н.М. Клиническое применение димексида. –К. : Здоров'я, 1976. 112 с.
4. Костюк П. Г. Лауреаты Нобелевской премии 1991 года по физиологии и медицине Е. Нейер и Б. Закман // Природа. 1992. № 1. С. 93-101.
5. Кудрик, Б. Т., Тихонов О. І., Башура О. Г. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодулюючих лікарських засобів // Фармацевтичний журнал. 2015. № 5. С. 30–35.
6. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно-допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов. М., 1976. 78 с.

7. МУ 1943-78. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов. М., 1979. 28 с.
8. Сучасні можливості оцінки забруднення атмосферного повітря підприємствами свинарської галузі. / Турос О.І., Слаутенко Є.Г., Петросян А.А., Моргульова В.В. // “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2018. Т. 22. №1. С. 217-221.
9. Штабський Б. М., Гжегоцький М. Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. Львів: Видавничий дім “Наутілус”, 1999. С. 103-168.
10. Этлин С. Н., Кротов Ю. А., Сачков А. В. Использование одорометрии для уточнения предельно-допустимых выбросов в атмосферу // Гигиена и санитария. 1987. № 3. С. 67-68.
11. A Review of the reference dose and reference concentration process. EPA/630/P 02/002F, December 2002 Final Report. (2002). Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. Retrieved from <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>.
12. Buck L, Axel R (April 1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* **65** (1): 175–87. [PMID 1840504](#). [doi:10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](#).
13. Brancher M. D., Griffiths D., H. de Melo Lisboa. A review of odour impact criteria in selected countries around the world // *Chemosphere*. 2017. P. 1531-1566.
14. Odor measurements according to EN 13725: A statistical analysis of variance components / M. Brancher, D. Griffiths, D. Franco, H. de Melo Lisboa // *Atmospheric Environment*. 2014. №86. P. 9-15.

#### **REFERENCES**

1. Bukreev N.S. Modern studies of the olfaction sphere and odor /N.S. Bukreev // *Scientific notes of the Russian State Social University*. 2016. Vol. 15. №2. P. 14.
2. VMU № 4681-88. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. М., 1989. С. 5-21.
3. Danylenko M.V., Turkevych N.M. Клынышеское прымененые дымексыда. –К. : Zdorovia, 1976. 112 с.
4. Kostiuk P. H. Laureaty Nobelevskoi premyy 1991 hoda po fyzyolohyy y medytsyne E. Neier y B. Zakman // *Pryroda*. 1992. № 1. S. 93-101.
5. Kudryk, B. T., Tykhonov O. I., Bashura O. H. Vyvchennia vitchyznianoho farmatsevychnoho rynku imunomoduliuuyuchykh likarskykh zasobiv // *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2015. № 5. S. 30–35.
6. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно-допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов. М., 1976. 78 с.

7. МУ 1943-78. Metodicheskye ukazaniya po pryimeneniyu raschetnykh y ekspress-eksperimentalnykh metodov pry hyhyenycheskom normyrovanny khymycheskykh soedyneni v vode vodnykh obektov. M., 1979. 28 s.
8. Suchasni mozhlyvosti otsinky zabrudnennia atmosfernoho povitria pidpriemstvamoy svynarskoi haluzi. / Tuross O.I., Slautenko Ye.H., Petrosian A.A., Morhulova V.V. // "Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu". 2018. T. 22. №1. С. 217-221.
9. Shtabskyi B. M., Hzhhotskyi M. R. Ksenobiotyky, homeostaz i khimichna bezpeka liudyny. Lviv: Vydavnychi dim "Nautilus". 1999. S. 103-168.
10. 181. Этlyn S. N., Krotov Yu. A., Sachkov A. V. Yspolzovanye odorometry dlia utochneniya predelno-dopustymykh vybrosov v atmosferu // Hyhyena y sanytariya. 1987. № 3. S. 67-68/
11. A Review of the reference dose and reference concentration process. EPA/630/P 02/002F, December 2002 Final Report. (2002). Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. Retrieved from <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>.
12. Buck L, Axel R (April 1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 65 (1): 175–87. PMID 1840504. doi:10.1016/0092-8674(91)90418-X.
13. 1. Brancher M. D., Griffiths D., H. de Melo Lisboa. A review of odour impact criteria in selected countries around the world // Chemosphere. 2017. R. 1531-156
14. Odor measurements according to EN 13725: A statistical analysis of variance components / M. Brancher, D. Griffiths, D. Franco, H. de Melo Lisboa // Atmospheric Environment. 2014. №86. R. 9-15.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЛЬФАКТОМЕТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ОБОСНОВАНИИ ОБУВ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ**

Крупка Н. Е.

*Аннотация. Проведен научный анализ изучения особенностей механизма действия диметилсульфоксида (ДМСО) на организм человека и использование ольфактометрических исследований при обосновании ОБУВ в атмосферном воздухе.*

*Ключевые слова: диметилсульфоксид, атмосферный воздух ольфактометрические исследования*

**USE OF OLFACTOMETRIC RESEARCHES FOR SUBSTANTIATION OF SHOES OF  
DIMETHYL SULFOXIDE IN ATMOSPHERIC AIR**

Krupka N. E.

*Abstract: A scientific analysis of the study of the features of the mechanism of action of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the human body and the use of olfactometric studies to substantiate the SEC in atmospheric air are carried out.*

**Key words:** *dimethyl sulfoxide, atmospheric air, olfactometric studies*

Крупка Неля ORCID ID 0000-0001-8935-1656; +38(067) 907 42 73, [NelyaKrupka@gmail.com](mailto:NelyaKrupka@gmail.com)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ВПЛИВУ НІТРОКСОЛІНУ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Кузьмінов Б.П., Яськів Г.І., Платонова І.Л.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація.* На основі комплексу токсиколого-гігієнічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних, мікробіологічних досліджень, в умовах гострих та підгострих експериментів встановлено ступінь токсичності та характер біологічної дії нітроксоліну на організм лабораторних тварин.

Вивчено резорбтивно-токсичну і місцево-подразнювальну дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки, кумулятивні властивості та імуносенсибілізуючий ефект. Досліджено антимікробну дію нітроксоліну на мікрофлору урогенітального тракту та товстого кишківника тварин при тривалому інгаляційному шляху поступлення.

**Ключові слова:** нітроксолін, ступінь токсичності, антимікробна.

**Вступ.** Хіміко-фармацевтична промисловість одна із провідних і високоприбуткових галузей у сучасному світі та в Україні. Специфікою хіміко-фармацевтичного підприємства є використання великої кількості сировини та хімічних реагентів, які несуть загрозу здоров'ю працюючих.

Прояви професійної патології робітників на виробництві лікарських засобів (ЛЗ), в цілому, повторюють побічні реакції, що спостерігаються у клінічних умовах при застосуванні препаратів з лікарською метою. У більшості випадків вони зводяться до явищ пов'язаних з алергічними, токсичними реакціями та дисбіотичним ефектом [1-6]. Тому, в принципову схему досліджень по гігієнічному обґрунтуванню гігієнічних регламентів допустимого вмісту ЛЗ у повітрі робочої зони обов'язково включається вивчення цих типів біологічної дії [7].

Особливо це актуально для антимікробних препаратів (АМП), у властивостях яких іде поєднання антимікробної дії пов'язаної з клінічним ефектом, й дисбіотичної – як результат токсичного впливу. До таких ЛЗ належить уроантисептик нітроксолін, який випускається провідними українськими фармацевтичними компаніями - ПАТ «Київський вітамінний завод» (м. Київ), ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (м. Київ), ПАТ «Технолог» (м. Умань Черкаська обл.), ПАТ «Вітаміни» (м. Умань Черкаська область).

Спектр антибактеріальної та протигрибкової активності нітроксоліну поширюється на більшість мікроорганізмів, що інфікують сечовивідні шляхи. Експерти європейської асоціації урологів, враховуючи помітне зростання медикаментозної стійкості до фторхінолонів, аміноглікозидів, інгібіторів захищених беталактамних антибіотиків та високий ризик можливих

побічних ефектів до них [8-12], розглядають нітроксолін як один із альтернативних АМП першої лінії для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСВШ) [13].

У науковій літературі наявні повідомлення пов'язані з вивченням біологічної дії нітроксоліну на організм у рамках проведення клінічних досліджень [14, 15]. Проте інформація, що висвітлює шкідливі ефекти впливу нітроксоліну в умовах виробництва у вітчизняній та зарубіжній літературі обмежена, що мотивує науковців до вивчення цієї проблеми.

**Мета дослідження** - вивчити токсичні ефекти впливу нітроксоліну на лабораторних тварин в умовах експерименту.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єкт досліджень – вітчизняний лікарський засіб нітроксолін. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші антибактеріальні засоби. Код АТС J01XX07. Застосовується для лікування та профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих та дітей.

Токсиколого-гігієнічні дослідження проводили відповідно до методичних вказівок «Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць» [7], «Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» [16] та «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов» [17]. У експериментах використовували нелінійних щурів, мишей, мурчаків і кролів. Дослідження здійснювали при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [18]. Експериментальні групи сформовані шляхом ранжирування рядів за зростаючою масою тіла по 6 - 8 особин кожна. Отримані під час експериментів результати досліджень співставляли з показниками контрольних груп.

Параметри токсичності нітроксоліну встановлювали при пероральному, інгаляційному та перкутанному шляхах надходження препарату в організм дослідних тварин.

Статистичну обробку даних, математичні розрахунки здійснювали методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин ( $M$ ), абсолютної похибки ( $m$ ), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ), коефіцієнта ( $t$ ) та різниці вірогідності ( $p$ ) за таблицею Ст'юдента з використанням програмного забезпечення Excel з пакету прикладних програм Microsoft Office [19].

**Результати та їх обговорення.** Проведеними дослідженнями встановлено, що однократне пероральне введення нітроксоліну білим щурам в дозах від 600,0 мг/кг до 1200,0 мг/кг та білим мишам в дозах від 300 мг/кг до 600 мг/кг викликає розвиток гострого отруєння, в клінічній



картині якого спостерігаються симптоми ураження центральної нервової системи. Загибель як щурів так і мишей розтягнута в часі і настає упродовж 1-3 діб. Середньоефективний час загибелі білих щурів ( $ET_{50}$ ) становить 28 годин. Середньосмертельна доза ( $DL_{50}$ ) нітроксоліну при пероральному введенні для білих щурів-самок складає 980 (852-:-1127) мг/кг, для білих щурів-самців – 835 мг/кг, для білих мишей-самців – 660 мг/кг (3 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76). Видова чутливість тварин до дії ЛЗ слабо виражена. Коефіцієнт видової чутливості тварин (КВЧ) дорівнює 1,17. Статева чутливість не виражена.

Гостра інгаляційна дія нітроксоліну в діапазоні концентрацій від 78,5 мг/м<sup>3</sup> до 2100 мг/м<sup>3</sup> загибелі тварин не викликає. Розрахункова концентрація ( $CL_{50}$ ) нітроксоліну для білих щурів самців – 2509 мг/м<sup>3</sup> (2 клас небезпеки згідно ГОСТ 12.1.007-76). Розрахунковий поріг гострої інгаляційної дії ( $Lim_{ac}$ ) становить 235,6 мг/м<sup>3</sup>.

Визначення величини  $Lim_{ac}$  в умовах експерименту проводили на основі загальноприйнятих інтегральних показників при концентраціях ЛЗ утричі вищої і нижчої розрахункового порогу гострої інгаляційної дії: 706,8 мг/м<sup>3</sup>, 235,6 мг/м<sup>3</sup> та 78,5 мг/м<sup>3</sup>. Встановлено, що одноразовий інгаляційний вплив нітроксоліну у діапазоні концентрацій 78,5 мг/м<sup>3</sup> - 706,8 мг/м<sup>3</sup> не викликав достовірних змін з боку показників кров'яного гемостазу. Проте, дія ЛЗ у межах концентрацій від 235,6 мг/м<sup>3</sup> до 706,8 мг/м<sup>3</sup> характеризувалася зниженням на перший та другий день експерименту в 1,6 і 1,7 разів сумаційно-порогового показника СПП: з (11,33±1,65) до (7,21±0,47) та з (11,06±1,75) до (6,50±2,00), ( $p<0,05$ ) й збільшенням в 1,9 і 1,3 рази тривалості тіопенталового сну з (38,30±2,60) хв. до (74,30±2,70) хв., ( $p<0,001$ ) та з (37,30±3,70) хв. до (47,70±2,40) хв., ( $p<0,01$ ), відповідно. Поріг гострої інгаляційної дії за цими показниками встановлено на рівні 706,8 мг/м<sup>3</sup>.

Нітроксолін при попаданні на шкіру не володіє резорбтивно-токсичним та місцево-подразнювальним ефектами. Викликає слабку подразнювальну дію при попаданні на слизові оболонки ока.

Субхронічний пероральний вплив нітроксоліну характеризується симптомами ураження центральної нервової системи. Сумарна  $DL_{50}$  нітроксоліну – 4900 мг/кг. Починаючи з 5 доби експерименту у щурів спостерігали збуджений стан, – сильну реакцію на зовнішні подразники. Загибель відмічали, починаючи з 12 доби. Упродовж експерименту при досягненні дози нітроксоліну 0,75  $DL_{50}$  загинули усі тварини. Середньолетальна доза при багаторазовому введенні становить 2000 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції  $K_{cum}=5,0$ , що характеризує нітроксолін, як речовину з помірною кумулятивною активністю.

Дослідження характеру біологічної дії нітроксоліну при інгаляційному шляху надходження проведено на білих щурах-самках в умовах підгострого досліду. Розрахунковий поріг хронічної інгаляційної дії  $Lim_{ch}$  – 45 мг/м<sup>3</sup>. Для встановлення величини  $Lim_{ch}$  в умовах багатократної

інгаляційної дії на моделі експериментальних тварин, були обрані концентрації нітроксоліну з покроковим інтервалом утричі нижчим за розрахунковий  $Lim_{ch}$  ( $45 \text{ мг/м}^3$ ):  $15 \text{ мг/м}^3$  та  $5 \text{ мг/м}^3$ . В якості критеріїв токсичності були використані інтегральні та специфічні показники (загальний аналіз та біохімічні показники крові, тіопенталова проба, СПП, поведінкові реакції). При дії препарату в заданому діапазоні концентрацій упродовж усього терміну дослідження загибелі тварин не спостерігалось. Поведінка, зовнішній вигляд щурів, споживання їжі і води, гематологічні, біохімічні показники крові у дослідних групах суттєво не відрізнялися від таких у тварин контрольної групи. Вірогідними були зміни з боку показників тривалості тіопенталового сну, які зростали в 1,3 рази на 30 добу експерименту при концентрації впливу ЛЗ  $15 \text{ мг/м}^3$  і  $45 \text{ мг/м}^3$ , ( $p < 0,05$ ) та СПП, показники якого знижувалися в середньому у півтора рази ( $p < 0,05$ ), що і визначило концентрацію  $15 \text{ мг/м}^3$  пороговою для субхронічної інгаляційної дії.

При патоморфологічних дослідженнях значимих відмінностей в гістологічній картині досліджуваних тканин контрольної та дослідних груп тварин не встановлено.

Внутрішньошкірна сенсibiliзація мурчаків нітроксоліном викликає локальну шкірну реакцію - почервоніння, набряк з утворенням папули та клітинні реакції в системі гемостазу, які пов'язані з перерозподілом пулів лейкоцитарних клітин у бік зростання у 2 рази еозинофілів ( $p < 0,05$ ), зменшенням відносної кількості лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) з порушенням стану динамічної рівноваги між ними: зниження у 1,8 рази індексу співвідношення нейтрофілів до еозинофілів (ICNE,  $p < 0,05$ ), у 2,0 рази лімфоцитів до еозинофілів (ICLE,  $p < 0,05$ ), що вказує на формування патофізіологічних реакцій алергічного спрямування з участю еозинофільних гранулоцитів. В крові тварин відмічається зростання рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) ( $p < 0,01$ ).

У системі клітинного імунітету у тварин сенсibiliзованих нітроксоліном констатується достовірне зростання в 1,4 рази пулу Т-супресорно-цитотоксичних (CD8+) лімфоцитів, що підкреслює перевагу супресивних механізмів імунної відповіді, очевидно адаптивного характеру, направленої на гальмування алергічних реакцій.

Оцінку антимікробної дії нітроксоліну на біотопи урогенітального тракту та прямого відділу товстого кишківника, встановлення порогових та недіючих концентрацій для дисбіотичної дії проведено на самках щурів в умовах субхронічного експерименту у діапазоні концентрацій від  $5 \text{ мг/м}^3$  до  $45 \text{ мг/м}^3$ , де концентрація  $45 \text{ мг/м}^3$  була розрахунковим порогом для багатократної інгаляційної дії.

Субхронічний інгаляційний вплив ЛЗ у концентраціях:  $5 \text{ мг/м}^3$ ,  $15 \text{ мг/м}^3$ ,  $45 \text{ мг/м}^3$ , починаючи з 15 дня експерименту, викликає у щурів зміни мікроценозу урогенітального тракту. Зокрема, знижує в 1,7, в 1,9 і 8,0 разів, відносно фонових значень, частоту виявлення у конгломераті молочнокислих бактерій біфідобактерій. Обумовлює зростання колонізаційної активності коків – в 1,6 ( $p < 0,05$ ), в 2,0 ( $p < 0,05$ ), в 2,9 ( $p < 0,02$ ) разів, відповідно; витіснення з

екотопу піхви грам від'ємних паличок. Препарат у діапазоні концентрацій  $15 \text{ мг/м}^3$  –  $45 \text{ мг/м}^3$ , має виражену дисбіотичну дію, яка проявляється зменшенням індексу домінування молочнокислих бактерій в 1,13 і 1,14 разів ( $p < 0,02-0,001$ ) та зростанням колонізаційної активності умовно-патогенних видів: гемолітичних коків ( $p < 0,02$ ), грибів роду кандіда ( $p < 0,05$ ), плісневих грибів ( $p < 0,01$ ). Самовідновлення мікроценозу уrogenітального тракту у відновний період відбувається лише при концентрації впливу ЛЗ  $5 \text{ мг/м}^3$ , що дає підставу вважати дану концентрацію нітроксоліну пороговою ( $\text{Lim}_{\text{ch am}}$ ) за дисбіотичною дією, а  $15 \text{ мг/м}^3$  діючою за цим ефектом..

Нітроксолін у діапазоні концентрацій  $15 \text{ мг/м}^3$  –  $45 \text{ мг/м}^3$  при інгаляційному шляху поступлення, після двох тижнів експонування, викликає у тварин дисбіотичні порушення структури та популяційного рівня фекального біотопу прямого відділу товстого кишківника. Порушення є максимальними у місячний термін експерименту й характеризуються достовірним зниженням нормальної мікрофлори кишківника: молочно-кислих бактерій, непатогенної *E. coli*, ентерококів, спільноти коків з не гемолітичними властивостями і, відповідно, зростанням популяції умовно-патогенних мікроорганізмів: гемолітичних ешеріхій, стафілококів, протею, грибів роду кандіда, плісневих грибів.

Вивчення процесів самовідновлення фекальної мікробіоти після припинення токсичного впливу ЛЗ визначило порогову концентрацію дісбіотичної дії нітроксоліну, яка становить  $15 \text{ мг/м}^3$  і є помірною, а  $45 \text{ мг/м}^3$  - діючою за цим ефектом.

На основі оцінки дисбіотичної дії нітроксоліну на мікроценози уrogenітального тракту та товстого кишківника при субхронічному інгаляційному шляху надходження встановлено поріг специфічної дії сполуки ( $\text{Lim}_{\text{ch am}}$ ) –  $5 \text{ мг/м}^3$ , що нижче розрахункового ( $45 \text{ мг/м}^3$ ) та експериментально отриманого порогу хронічної дії за загально токсичним ефектом –  $15 \text{ мг/м}^3$ .

Результати комплексних токсиколого-гігієнічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних та бактеріологічних досліджень з урахуванням специфічних ефектів дозволили науково обґрунтувати гранично допусту концентрацію (ГДК) ЛЗ у повітрі робочої зони виробничих приміщень фармацевтичних підприємств на рівні  $0,5 \text{ мг/м}^3$  з позначкою «А».

Експериментальні дослідження та узагальнення даних, які характеризують потенційну небезпеку впливу нітроксоліну в умовах виробництва є підґрунтям для аргументації комплексу профілактичних заходів для працівників, задіяних на його виробництві.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горохова Л.Г. Гигиеническое регламентирование соединений бензофуранового ряда в воздухе рабочей зоне с оценкой риска для здоровья работающих : дис. канд. биол. наук: 14.02.01. ИГМУ. Иркутск, 2009. 153 с.

2. Профілактична токсикологія та медична екологія / за ред. академіка НАМН України І.М. Трахтенберга - К.: ВД «Авіцена», 2010. 246 с.
3. Кундиев Ю.И., Нагорная А.М., Варивончик Д.В. Профессиональное здоровье в Украине. – К.: ВД «Авіцена». 2007. 396 с.
4. Сердюк А.М. Скалецький Ю.М. Біологічна безпека України: реалії та проблеми. Україна. *Здоров'я нації*. 2016. №4 (1). С. 7–12.
5. Кузьмінов Б.П., Кузьмінов О.Б., Зазуляк Т.С. Хімічні небезпечні чинники виробничого середовища фармацевтичних підприємств України: Блокатори H1 гістамінових рецепторів (токсичність, гігієнічні регламенти, методи контролю). Львів : Коло, 2016. 78 с.
6. Шевляков В.В., Филонюк В.А., Рыбина Т.М. и др. Состояние здоровья работников биотехнологических производств. *Вестник ВГМУ*. 2014. Т. 13, №3. С. 127–138.
7. Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць. Методичні вказівки / Укл.: МОЗ України. К., 2005. 19 с.
8. Kahlmeter G. In international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 51. P. 69–76. doi: 10.1093/jac/dkg028.
9. Kahlmeter G, Poulsen H.O, Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO SENS Study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012. Vol. 39, №1. P. 45–51. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.
10. Naber K.G., Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54, №5. P. 1164–1175. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.
11. Gupta K, Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infections Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, №5. P. e103-e120. doi:10.1093/cid/ciq257.
12. Wagenlehner F.M., Schmiemann G., Hoyme U., Funfstuck R., Hummers-Pradier E., Kaase M., Kniehl E., Selbach I., Sester U., Vahlensieck W. et al. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. *Der Urologe Ausg A.* 2011. Vol. 50, №2. P. 153–169. doi: 10.1007/s00120-011-2512-z.
13. Kurt G, Naber K.G, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated

urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol.14. P. 628. URL: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0628-7>.

14. Rosen Pharma: Summary of Product Characteristics (SPC) of Nitroxolin Forte [Article in German] [Electronic resource] URL : <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009370>.

15. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Weidner W, Wagenlehner CM et al. Urinary concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. Vol. 58, №2. P. 713–21. doi: 10.1128/AAC.02147-13.

16. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны: МУ № 2163-80 [Утв. МЗ СССР 04.04.80]. – М., 1980. – 20 с.

17. МУ 5051-89 Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны.

18. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах / Офіційний вісник України. – Офіц. Вид. – 2012 р. - № 24. – С. 82. (Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249.

19. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.

## REFERENCES

1. Gorokhova L.G. Gigiyenicheskoye reglamentirovaniye soyedineniy benzofuranovogo ryada v vozdukhie rabochey zoni s otsenkoy riska dlya zdorov'ya robotayushchikh : dis. kand. biol. nauk: 14.02.01. IGMU. Irkutsk, 2009. 153 s.

2. Profilyaktychna toksykolohiya ta medychna ekolohiya / za red. akademika NAMN Ukrayiny I.M. Trakhtenberha - K.: VD «Avitsena», 2010. 246 s.

3. Kundiyev YU.I., Nagornaya A.M., Varivonchik D.V. Professional'noye zdorov'ye v Ukraine. – K.: VD «Avitsena»

4. Serdyuk A.M. Skalets'kyu YU.M. Biologichna bezpeka Ukrayiny: realiyi ta problemy. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2016. №4 (1). S. 7–12.

5. Kuz'minov B.P., Kuz'minov O.B., Zazulyak T.S. Khimichni nebezpechni chynnyky vyrobnychoho seredovyscha farmatsevychnykh pidpryyemstv Ukrayiny: Blokatory N1 histaminovykh retseptoriv (toksychnist', hihiyenichni rehlamenti, metody kontrolyu). L'viv : Kolo, 2016. 78 s.

6. Shevlyakov V.V., Filonyuk V.A., Rybina T.M. i dr. Sostoyaniye zdorov'ya robotnikov biotekhnologicheskikh proizvodstv. Vesnik VGMU. 2014. T. 13, №3. S. 127–138.

7. Obgruntuvannya hranychno dopustymykh kontsentratsiy likars'kykh zasobiv u povitri robochoyi zony i v atmosferному povitri naselenykh mist'. *Metodychni vkazivky / Ukl.: MOZ Ukrayiny. K., 2005. 19 s.*
8. Kahlmeter G. In international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 51. P. 69–76. doi: 10.1093/jac/dkg028.
9. Kahlmeter G, Poulsen H.O, Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO SENS Study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012. Vol. 39, №1. P. 45–51. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.
10. Naber K.G., Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54, №5. P. 1164–1175. doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.010.
11. Gupta K, Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infections Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, №5. P. e103-e120. doi:10.1093/cid/ciq257.
12. Wagenlehner F.M., Schmiemann G., Hoyme U., Funfstuck R., Hummers-Pradier E., Kaase M., Kniehl E., Selbach I., Sester U., Vahlensieck W. et al. National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. *Der Urologe Ausg A.* 2011. Vol. 50, №2. P. 153–169. doi: 10.1007/s00120-011-2512-z.
13. Kurt G, Naber K.G, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein et al. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases.* 2014. Vol.14. P. 628. URL: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-014-0628-7>.
14. Rosen Pharma: Summary of Product Characteristics (SPC) of Nitroxolin Forte [Article in German] [Electronic resource] URL : <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009370>.
15. Wagenlehner FM, Münch F, Pilatz A, Weidner W, Wagenlehner CM et al. Urinari concentrations and antibacterial activities of nitroxoline at 250 milligrams versus trimethoprim at 200 milligrams against uropathogens in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. Vol. 58, №2. P. 713–21. doi: 10.1128/AAC.02147-13.
16. Metodicheskiye ukazaniya k postanovke issledovaniy dlya obosnovaniya sanitarnykh standartov vrednykh veshchestv v vozdukh rabochoy zony: MU № 2163-80 [Utv. MZ SSSR 04.04.80]. – M., 1980. – 20 s.

17. MU 5051-89 Postanovka issledovaniy dlya obosnovaniya predel'no dopustimyykh kontsentratsiy antibiotikov v vozdukh rabochey zony.

18. Poryadok provedennya naukovyimi ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh / Ofitsiynny visnyk Ukrayiny. – Ofits. Vyd. – 2012 r. - № 24. – S. 82. (Normatyvnyy dokument Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrayiny. Nakaz vid 01.03.2012 № 249.

20. Yunkerov V.I. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy / V.I. Yunkerov, S.G. Grigor'yev, M.V. Rezvantsev. – SPb.: VMedA, 2011. – 318 s.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НИТРОКСОЛИНА НА ОРГАНИЗМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

Кузьминов Б.П., Яськив Г.И., Платонова И.Л.

*Аннотация. На основе комплекса токсиколого-гигиенических, гематологических, биохимических, иммунологических, микробиологических исследований, в условиях острых и подострых экспериментов установлена степень токсичности и характер биологического действия нитроксолина на организм лабораторных животных.*

*Изучено резорбтивно-токсическое и местно-раздражающее действие при нанесении на кожу и слизистые оболочки, кумулятивные свойства и иммуносенсибилизирующий эффект. Исследовано антимикробное действие нитроксолина на микрофлору урогенитального тракта и толстого кишечника животных при длительном ингаляционном пути поступления.*

**Ключевые слова:** нитроксолин, степень токсичности, антимикробное действие

## **STUDY OF TOXIC EFFECT OF EXTERNAL INFLUENCE OF THE NITROXOLINE ON THE EXPERIMENTAL POISONING LABORATORY ANIMALS**

Kuzminov B.P., Yaskiv G.I., Platonova I.L

*Abstract. Based on a set of studies: toxicological, hygienic, hematological, biochemical, immunological, microbiological, in acute and subacute experiments, the degree of toxicity and the nature of the biological effect of nitroxoline on the body of laboratory animals have been established.*

*The resorptive-toxic and local irritant effect when applied to the skin and mucous membranes, cumulative properties and immunosensitizing effect were studied. The antimicrobial effect of nitroxoline with a long inhalation route of animal urogenital tract and large intestine entering the microflora was investigated.*

**Key words:** nitroxoline, toxicological properties, antimicrobial action

Кузьминов Борис ORCID ID 0000-0002-8693-1046; +38 (098)019 68 89;  
kuzminovborys@gmail.com

Яськів Ганна ORCID ID 0000-0001-6440-0335

Платонова Ірина ORCID ID 0000-0001-9980-9093

## ВИЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ ЕКСПОЗИЦІЇ ПОХІДНОГО ЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ З АНТИДІАБЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Лалименко О.С., Завгородній І.В.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

*Анотація. Статтю присвячено обґрунтуванню критеріїв для проведення біологічного моніторингу людини – біомаркерів експозиції, шляхом виявлення нових моделей причинно-наслідкових взаємозв'язків між рівнем екзогенної дози антидіабетичного засобу похідного янтарної кислоти, кількісним вмістом цієї сполуки та її метаболітів у біологічному субстраті і визначенням їх в якості патогномонічних критеріїв субхронічного впливу антидіабетичного засобу незалежно від шляхів надходження до організму*

**Ключові слова:** *біомаркер експозиції, біологічний моніторинг, похідне янтарної кислоти*

**Вступ.** На сьогодні залишається актуальною проблема оцінки ризику хімічного впливу на стан здоров'я персоналу підприємств та населення, які піддаються підвищеному техногенному навантаженню, з метою розробки профілактичних заходів щодо попередження їх негативного впливу [1].

Гігієнічна ідентифікація небезпечних хімічних факторів та критеріальна оцінка їх ефектів за умов хронічної дії є важливою складовою системи доказів причинно-наслідкових зв'язків між дією хімічних факторів виробничого середовища на здоров'я працюючих/ населення та формуванням небажаних відхилень у стані здоров'я. Даний аспект, в свою чергу, дозволяє проводити більш поглиблене оцінювання реальної небезпеки впливу ксенобіотиків на організм персоналу підприємств або населення [2-3].

Оцінка експозиції (міри зовнішньої дії) хімічного чинника є складовою кількісної оцінки ризику дії ксенобіотиків на здоров'я працюючих або населення. Узагальнюючими способами оцінювання експозиції небезпечного хімічного фактора – є характеристика виробничого середовища з встановленням основних джерел забруднення, маршрутів розповсюдження ксенобіотика з урахуванням діючої концентрації (дозы), частоти і тривалості впливу на організм та вмісту речовини (метаболітів) в біологічних субстратах людини або рівнем біологічного ефекту, викликаного дією шкідливої речовини. Встановлення безпечних рівнів вмісту хімічних сполук в різних біологічних середовищах у працюючих/експонованого населення, як на етапі їх синтезу, так і подальшого промислового використання є виправданими та перспективними етапами гігієнічного регламентування ксенобіотиків у різних середовищах і одним із пріоритетних підходів біологічного моніторингу людини [4].

Біологічний моніторинг може бути визначений як метод оцінки експозиції (дії, впливу) небезпечних хімічних сполук на здоров'я людини шляхом вимірювання вмісту цих речовин або



продуктів їх біотрансформації в пробах біологічного матеріалу людини [5]. Біомаркер експозиції – це вміст/концентрація токсиканта або його метаболітів в біологічному субстраті (плазма і сироватка крові, сеча, слина, волосся тощо), що залежить від рівня екзогенної дози речовини, яка потрапила до організму людини. Застосування цього підходу в сфері медицини праці передбачає регулярний контроль величин біомаркерів експозиції на окремих особах та групах працюючих, сформованих з урахуванням професії, стажу, виробничого процесу та інших конкретних умов [6].

Підприємства хіміко-фармацевтичної промисловості є джерелами менш багатотонажних, але значно більш різноманітних за токсичними викидами у виробниче та навколишнє середовище. Провідним несприятливим чинником, зокрема при виробництві лікарських засобів, є забруднення шкідливими органічними та неорганічними речовинами повітря робочих приміщень, одягу, шкірних покривів працівників, поверхонь устаткування, будівельних конструкцій, території промислових майданчиків та довкілля [7-8].

Найважливішою умовою ефективності оцінювання ризиків впливу хімічних речовин є одночасне використання методів контролю якості повітря робочої зони (атмосферного повітря), тобто проведення хімічного моніторингу та біологічного моніторингу як інструментів доказової медицини професійних інтоксикацій для підвищення надійності захисту здоров'я працюючих. Тому, встановлення залежності між вмістом хімічної сполуки, зокрема, лікарського засобу в повітрі виробничих приміщень та рівнем самої сполуки (або її метаболітів) в біологічних субстратах працюючих залишається вельми актуальним [9-10].

Обраний для дослідження оригінальний антидіабетичний засіб  $\beta$ -фенілетиламід 2 - оксисукцинанілової кислоти – похідне янтарної кислоти (АДЗ-ПЯК), який синтезовано в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків), має широкий спектр фармакологічної активності [11]. Потенційними метаболітами антидіабетичного засобу є 2-гідроксифенілсукцинамід (2-ГФСА) та  $\beta$ -фенілетилсукцинамід ( $\beta$ -ФЕСА).

**Мета дослідження** полягала в обґрунтуванні біомаркерів експозиції на прикладі похідного янтарної кислоти з антидіабетичною активністю за умов субхронічного токсикологічного експерименту.

**Матеріали та методи досліджень.** Експерименти виконано на нелінійних щурах-самцях. Репрезентативну вибірку формували методом випадкового відбору тварин з генеральної сукупності, їх розподіл на експериментальні групи – методом рандомізації. Усі експериментальні дослідження проведені відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах». Проведено субхронічне внутрішньошлункове (30 - денне в дозі 100 мг/кг м. т.) та

інгаляційне (20 – денне) надходження АДЗ-ПЯК на рівні порогу гострої ( $Lim_{ac}$ ) – 27,9 мг/м<sup>3</sup> та хронічної інгаляційної дії ( $Lim_{ch}$ ) – 2,63 мг/м<sup>3</sup>.

Визначення біомаркерів експозиції, а саме, концентрації похідного янтарної кислоти з антидіабетичною активністю (АДЗ-ПЯК) та його метаболітів здійснено шляхом хроматографічного вимірювання концентрацій сполук у плазмі крові в термін 5, 15, 20, 30 днів на підставі розробленої біоаналітичної методики методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Хроматографічний аналіз біозразків проводили на рідинному хроматографі Agilent 1260 зі спектрофотометричним детектором (Agilent Technologies, США), автосамплером, колонкою сталевую розміром 250 × 4,0 мм Nucleosil 100-5 C18 та термостатом колонок. Обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення ChemStation (ver. B.04.03) (Agilent Technologies, США).

Фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики із застосуванням програмного забезпечення StatSoft 10 [220]. Для обґрунтування біомаркерів експозиції проведено математичне моделювання залежності «екзогенна доза антидіабетичного засобу – концентрація антидіабетичного засобу/його метаболітів в плазмі крові».

**Результати та їх обговорення.** Дослідження проведені на біозразках плазми крові щурів-самців, що внутрішньошлунково та інгаляційно отримували субстанцію антидіабетичного засобу. Біосубстрат інтактних тварин використовували для приготування калібрувальних розчинів. Зразки плазми крові тварин піддавались пробопідготовці: термоденатурації аліквот плазми крові, ферментативній декон'югації та етапу осадження протеїнів плазми крові розчином ацетонітрилу у кислому середовищі з наступним хроматографуванням проб, їх ідентифікацією та кількісним визначенням досліджуваних сполук. Отримано високий рівень повноти вилучення досліджуваних сполук з плазми крові, враховуючи їх одночасну присутність в біологічному субстраті. Кількісне хромаграфічне визначення досліджуваних сполук проведено на підставі валідаційно оціненої, селективної біоаналітичної методики кількісного визначення АДЗ-ПЯК та метаболітів у плазмі крові із внутрішньосерійною прецизійністю для концентрації антидіабетичного засобу – 6 %, для 2-ГФСА – 10 %, для β-ФЕСА – 5 %.

На підставі аналізу даних хроматографічного визначення концентрації досліджуваних сполук у плазмі крові за умов внутрішньошлункового та інгаляційного надходження в залежності від рівнів екзогенного впливу субстанції антидіабетичного засобу було проведено формування бази даних в яких зіставлено: рівень екзогенної дози сполуки (розрахунок об'єму та дози введення здійснено на кожен тварину та розраховано на кг маси тіла) із концентрацією АДЗ-ПЯК та його метаболітів в плазмі крові.

На підставі відповідних даних побудовано адекватні логістичні моделі, виявлені та оцінені

параметри залежності «екзогенна доза антидіабетичного засобу – концентрація АДЗ-ПЯК/метаболітів у плазмі крові».

Для встановлення біомаркера експозиції виявляли кореляційний зв'язок між зовнішньою експозицією і концентрацією речовини у біологічному субстраті, у нашому випадку плазмі крові. Для перевірки статистичних гіпотез щодо коефіцієнтів регресії у разі нормального розподілу показників використовується критерій Стюдента. Перевірку адекватності здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням критерію Фішера та рівнем статистичної значущості 0,05. При встановленні адекватної моделі, що відбиває досліджувану залежність, концентрацію хімічної речовини в плазмі крові приймали в якості біомаркера експозиції субхронічного впливу.

На підставі вищезначеного отримано математичну модель, що описує дані залежності і представляє собою рівняння лінійної регресії виду: а)  $y = 5,9153 \cdot x - 109,4$ , де  $y$  – концентрація АДЗ-ПЯК в плазмі крові нг/мкл;  $x$  – екзогена кількість субстанції АДЗ-ПЯК, мг; б)  $y_1 = 5,6587 \cdot x - 109,62$ , де  $y_1$  – концентрація 2-ГФСА в плазмі крові нг/мкл; в)  $y_2 = 10,808 \cdot x - 225,59$ , де  $y_2$  – концентрація  $\beta$ -ФЕСА в плазмі крові нг/мкл.

Рівняння лінійної регресії, що отримані при аналізі даних за умов інгаляційного впливу сполуки мають наступний вигляд: а)  $Y = 0,03 \cdot x + 9,2$ , де  $Y$  – концентрація АДЗ-ПЯК в плазмі крові нг/мкл,  $x$  – екзогенна кількість субстанції АДЗ-ПЯК, мкг; б)  $Y^1 = 0,007 \cdot x + 3,7$ , де  $Y^1$  – концентрація 2-ГФСА в плазмі крові нг/мкл; в)  $Y^2 = 0,04 \cdot x + 2,8$ , де  $Y^2$  – концентрація  $\beta$ -ФЕСА в плазмі крові нг/мкл.

Графіки залежностей між внутрішньошлунковою, інгаляційною дозою субстанції АДЗ-ПЯК та концентрацією вихідної речовини в плазмі крові представлено на рис. 1-2.

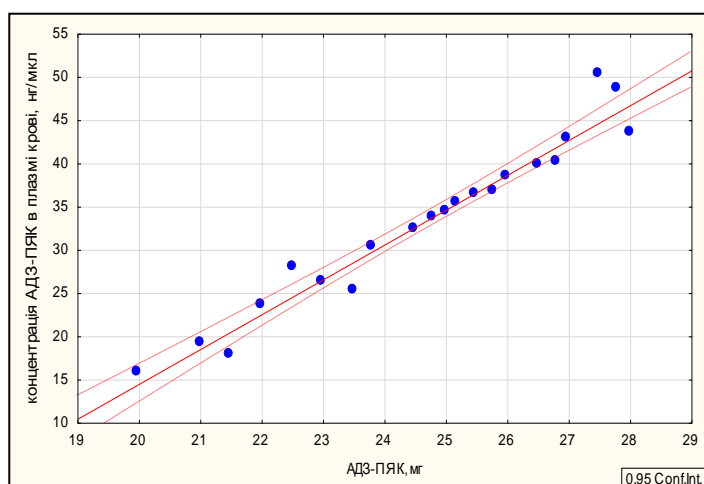


Рис. 1 Залежність між внутрішньошлунковою дозою субстанції АДЗ-ПЯК та його концентрацією в плазмі крові ( $r=0,87$ ,  $F= 14,2$ ,  $p \leq 0,0000$ )

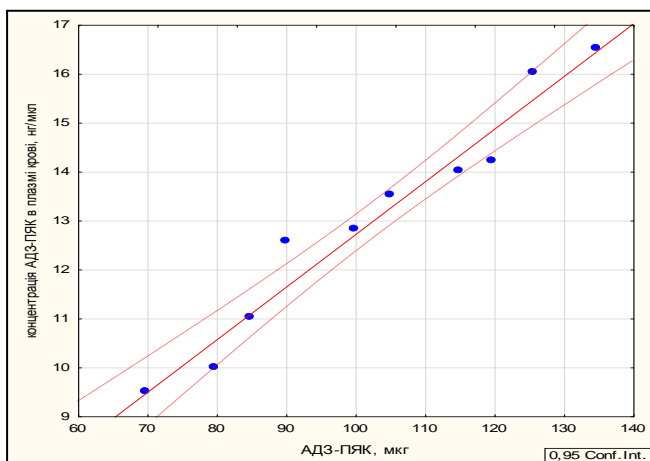


Рис. 2 Залежність між рівнем інгаляційного впливу субстанції АДЗ-ПЯК та його концентрацією в плазмі крові ( $r=0,89$ ;  $F= 20,5$ ;  $p\leq 0,0002$ )

Аналогічні графіки залежностей отримано при визначенні концентрацій метаболітів 2-ГФСА та  $\beta$ -ФЕСА в плазмі крові.

Виявлено, що після п'яти днів внутрішньошлункового надходження середня концентрація метаболіту  $\beta$ -ФЕСА становила  $41,7\pm 7,9$  нг/мкл, що перевищувало вміст вихідної сполуки ( $37,1\pm 3,6$  нг/мкл) та метаболіту 2-ГФСА ( $30,3\pm 4,6$  нг/мкл). Проте, при подовженні терміну спостереження до 15 днів відбувалось зниження концентрацій досліджуваних сполук в плазмі крові, що, можливо, пов'язано з прискоренням процесів біотрансформації у печінці та утворенням більш полярних та реакційноспроможних речовин, які швидко елімінуються із організму. Поряд з цим середні значення біомаркерів експозиції антидіабетичного засобу та його метаболіту  $\beta$ -ФЕСА після 5 та 30 днів знаходились практично на одному рівні.

При інгаляційній дії субстанції АДЗ-ПЯК на рівні  $Lim_{ac}$  концентрація  $\beta$ -ФЕСА в плазмі крові становила  $41,6\pm 2,1$  нг/мкл, що суттєво перевищувало рівні вихідної сполуки  $28,7\pm 4,5$  нг/мкл та метаболіту 2-ГФСА-  $9,2\pm 1,0$  нг/мкл. На відміну від цього при інгаляційній дії субстанції АДЗ-ПЯК на рівні порогу хронічної інгаляційної дії  $Lim_{ch}$ , у плазмі крові рівні АДЗ-ПЯК становили  $15,8\pm 2,5$  нг/мкл, що значно перевищувало концентрації його метаболітів, які розподілені з незначним переважанням у бік  $\beta$ -ФЕСА- $4,5\pm 0,7$  нг/мкл проти  $2,9\pm 0,6$  нг/мкл у 2-ГФСА.

Таким чином, в умовах субхронічного внутрішньошлункового та інгаляційного надходження субстанції АДЗ-ПЯК досліджувані сполуки ідентифікувалися у плазмі крові шурів протягом всього експерименту.

**Висновки та перспективи.** На підставі виявлених статистично значущих кореляційних зв'язків між екзогенним рівнем впливу антидіабетичного засобу і концентраціями АДЗ-ПЯК, метаболітів 2-ГФСА і  $\beta$ -ФЕСА в плазмі крові (коефіцієнти кореляції  $r=0,81$ ;  $0,74$ ;  $0,85$  при внутрішньошлунковій дії та  $r=0,89$ ;  $0,7$ ;  $0,80$  при інгаляційному надходженні) можна вважати ці сполуки біомаркерами експозиції субхронічного впливу похідного янтарної кислоти з антидіабетичною властивістю.

Зазначене направлення, а саме, застосування підходів біологічного моніторингу людини відкриває перспективи проведення більш ретельного, індивідуалізованого контролю впливу хімічних сполук, зокрема лікарських засобів, на працюючих в умовах відповідних промислових підприємств та створює передумови для поглибленого гігієнічного нормування хімічних чинників.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білецька Е, Онул Н, Головкова Т, Антонова О, Землякова Т. Еколого-гігієнічна детермінованість погіршення здоров'я населення промислового регіону. Довкілля та здоров'я. 2016; 4:15–8.
2. [Stahlmann R](#), [Horvath A](#). Risks, risk assessment and risk competence in toxicology. [Ger Med Sci](#). 2015; 9:13.
3. WHO. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 237) [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [cited 2014 March 19]. Available at: <http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc237.pdf>
4. Директива Комісії 2017/164/ЄС. Про встановлення третього списку індикативних значень меж професійної експозиції (впливу). [Internet]. Brussels: European commission; 2017 [cited 2011 March 1]. Available from: <https://osha.europa.eu/en/legislation/directive/directive-2017164eu-indicative-occupational-exposure-limit-values>
5. [Lowry L.K](#). How to promote the use of biological monitoring. [Toxicol. Lett](#). 2014;231(2):289–90.
6. [Persoons R](#), [Richard J](#), [Herve C](#), [Montlevier S](#), [Marques M](#), [Maitre A](#). Biomonitoring of styrene occupational exposures: Biomarkers and determinants. [Toxicol Lett](#). [Internet]. 2018 [cited 2016 Feb 12]; 291: S1066–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
7. Арустамян О, Ткачишин В, Кондратюк В, Корж А, Алексейчук О. Сучасні проблеми професійної патології в Україні. Довкілля та здоров'я. 2017; 4:62–7.
8. Вовк О, Бойченко М. Причинно-наслідковий аналіз стану екологічної безпеки під час виробництва та використання фармацевтичної продукції. Наукоємні технології . 2017;1(33):1-7.
9. Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants. Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. [Internet]. Washington: National Academies Press. NRC; 2006. Available from: [https://www.nap.edu/catalog/11700/human\\_biomonitoring\\_for\\_environmental\\_chemicals](https://www.nap.edu/catalog/11700/human_biomonitoring_for_environmental_chemicals)
10. [Pralong L](#), [Berthet A](#), [Vernez D](#), [Hopf N](#), [Benaroyo L](#). Biomonitoring information management and communication: an ethical and interdisciplinary perspective. [Rev Med Suisse](#). 2015;11(499):2400-3.

11. Горбенко Н. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження) [автореферат]. Харків: Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України. 2004. 36 с.

#### REFERENCES

1. Biletska E, Onul N, Golovkova T, Antonova O, Zemlyakova T. (2016), Ecological-hygienic determination of deterioration of health of the population of the industrial region, *Environment and health*, N 4, 15–18.
2. [Stahlmann R](#), [Horvath A](#). (2015), Risks, risk assessment and risk competence in toxicology, *Ger Med Sci*. N 9, 10-13.
3. WHO. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals (Environmental Health Criteria 237) [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [cited 2014 March 19]. Available at: <http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc237.pdf>
4. Commission Directive 2017/164 / EC. On establishing a third list of indicative occupational exposure limits. [Internet]. Brussels: European Commission; 2017 [cited 2011 March 1]. Available from: <https://osha.europa.eu/en/legislation/directive/directive-2017164eu-indicative-occupational-exposure-limit-values>
5. [Lowry L.K](#). (2014), How to promote the use of biological monitoring. *Toxicol. Lett.* 231(2):289–290.
6. [Persoons R](#), [Richard J](#), [Herve C](#), [Montlevier S](#), [Marques M](#), [Maitre A](#). Biomonitoring of styrene occupational exposures: Biomarkers and determinants. *Toxicol Lett.* [Internet]. 2018 [cited 2016 Feb 12]; 291: S1066–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
7. Arustamyan O, Tkachishin V, Kondratyuk V, Korzh A, Alekseychuk O. (2017), Modern problems of occupational pathology in Ukraine, *Environment and health*, N 4 , 62–67.
8. Vovk O, Boychenko M. (2017), Cause and effect analysis of environmental safety during the production and use of pharmaceutical products, *Technology-intensive* N 1 (33), 1-7.
9. Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants. Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. [Internet]. Washington: National Academies Press. NRC; 2006. Available from: [https://www.nap.edu/catalog/11700/human\\_biomonitoring\\_for\\_environmental\\_chemicals](https://www.nap.edu/catalog/11700/human_biomonitoring_for_environmental_chemicals)
10. [Pralong L](#), [Berthet A](#), [Vernez D](#), [Hopf N](#), [Benaroyo L](#). (2015), Biomonitoring information management and communication: an ethical and interdisciplinary perspective, *Rev Med Suisse*. N 11(499), 2400-2403.
11. Gorbenko NO. (2004) Pathogenetic substantiation of the effectiveness of succinic acid - fensuccinal derivative in the treatment of diabetes mellitus and its vascular complications (experimental

study) Kharkov Institute of Problems of Endocrine Pathology Danilevsky, National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ЭКСПОЗИЦИИ ПРОИЗВОДНОГО ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ С АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Лалыменко О.С., Завгородний И.В.

*Аннотация.* Статья посвящена обоснованию критериев для проведения биологического мониторинга человека – биомаркеров экспозиции, путем выявления новых моделей причинно-следственных взаимосвязей между уровнем экзогенной дозы антидиабетического средства производного янтарной кислоты и количественным содержанием этого соединения и его метаболитов в биологическом субстрате с определением их в качестве патогномоничных критериев субхронического влияния антидиабетического средства независимо от путей поступления в организм.

**Ключевые слова:** биомаркер экспозиции, биологический мониторинг, производное янтарной кислоты.

## DETERMINATION BIOMARKERS OF EXPOSURE OF SUCCINIC ACID DERIVATIVES WITH ANTIDIABETIC ACTIVITY

Lalymenko O. S., Zavgorodnii I.V.

*Abstract.* The article is devoted to the substantiation of criteria for conducting human biological monitoring - exposure biomarkers, by revealing new models of causal relationships between the level of exogenous dose of an anti-diabetic agent - succinic acid derivative and the quantitative content of this compound and its metabolites in the biological substrate, identifying them as pathognomonic criteria of subchronic impact of anti-diabetic agent regardless of the routes of its entry into the body.

**Key words:** biomarkers of exposure, human biomonitoring, succinic acid derivatives

Лалименко Ольга ORCID ID 0000-0002-9279-1377; 0661595653, [yaloposta@gmail.com](mailto:yaloposta@gmail.com)

Завгородній Ігор ORCID ID 0000-0001-7803-3505

## ЛІПІДНИЙ СКЛАД СИРОВАТКИ КРОВІ В УМОВАХ СПОЛУЧЕНОГО ВПЛИВУ ЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Літовченко О.Л.

*Харківський національний медичний університет,*

*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна*

*Анотація. Наразі спостерігається повсюдне збільшення числа серцево-судинних захворювань. Серед багатьох чинників, що можуть впливати на здоров'я людини та формують навколишнє середовище є екологічні фактори природного та техногенного походження. У експерименті було досліджено стан ліпідного спектра сироватки крові, як індикатора причин розвитку патологій з боку серцево-судинної системи, при сполученому впливі електромагнітного випромінювання промислової частоти та позитивних низьких температур. Результати дослідження свідчать про синергічний ефект у бік атерогенності, який проявлявся дисліпопротеїнемією, гіперхіломікронемією, гіпертригліцеридемією, що вказує на ризик розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним захворювань.*

**Ключові слова:** *ліпідний обмін, електромагнітне випромінювання, позитивні низькі температури, сполучена дія*

**Вступ.** Навколишнє середовище є життєво важливою складовою в житті людини, але недооціненим фактором ризику, який може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Серце та судинна система дуже вразливі до ряду екологічних факторів різної природи зокрема: перепадів температури, нестачі харчування, гіпероксії або гіпоксії, поллютантів, неіонізуючого та іонізуючого випромінювання та ін. Така кількість і різноманітність чинників також передбачає можливий взаємозв'язок їх між собою. Сполучена дія чинників може викликати багатонаправлені реакції різних функціональних систем організму у томи числі й серцево-судинній системі (ССС) також [1-3].

Відомо, що температура середовища впливає на всі обмінні процеси й, особливо, на обмін ліпідів. Позитивні низькі температури повітря як екологічний фактор викликає серцево-судинні реакції, які тісно пов'язані з розвитком гіпертензії і ССЗ [4]. У експериментальних дослідженнях продемонстровано, що хронічний переривчастий холодний стрес може збільшувати розмір атеросклеротичних бляшок і сприяти розвитку кальцинозу в аорті шляхом зміни балансу матричної металопротеїнази і тканинного інгібітору металопротеїнази [5]. Такі результати можуть дати пояснення раптової серцевої смерті в умовах холоду.

З іншого погляду упродовж еволюції всі живі організми пристосувалися до природного фону електромагнітних випромінювань (ЕМВ) й воно не несе ніякого негативного впливу. Штучні ЕМВ з'явилися унаслідок науково-технологічного розвитку суспільства. Джерела їх



випромінювання численні й вони значно підвищують природний фон [6]. З екологічної точки зору, ЕМВ на теперішній час є стрес-фактором, який став головним фізичним чинником впливу на організм. Колосальний зріст щільності ЕМВ вчені розглядають як стрімкий стрибок у масштабах еволюції, до якого організм не встиг адаптуватися.

Зростаючий рівень антропогенного впливу на всі біологічні об'єкти ставить проблему їх адаптивних можливостей. У зв'язку з цим особливо важливим є вивчення систем організму, які найбільш чутливі та швидко реагують на подразник [7].

За даними ВООЗ ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності населення в усьому світі, смертність від серцево-судинної патології складає більшу частину випадків в структурі загальної смертності [8]. Накопичені докази медико-біологічних досліджень підтверджують прямі кореляційні зв'язки між рівнем забруднення навколишнього середовища з підвищеним ризиком захворювання ССС [9,10].

Ліпіди вважаються незамінними компонентами в реалізації комплексу адаптаційних реакцій, що сформувалися в біохімічній еволюції, вони забезпечують різні відповідні реакції для підтримки біологічної рівноваги організму. Вивчення складу та обміну ліпідів, вказують на їх значну екологічну варіабельність, а їх метаболізм тісно пов'язаний з діяльністю ССС [11,12].

Розуміння того, наскільки фактори навколишнього середовища впливають на ризик виникнення ССЗ може призвести до кращої їх оцінки, що може допомогти у розробці нових профілактичних та терапевтичних заходів з метою зниження захворювання ССС [11].

Отже, орієнтиром для охорони здоров'я має бути спрямована робота на зменшення негативного впливу екологічних факторів, що може значно знизити тягар смерті та інвалідності спричинених захворюваннями серця та судин.

Дослідження щодо умов одночасного впливу ЕМВ низької частоти та помірно знижених температур висвітлено мало. У зв'язку з цим проблема аналізу реакцій організму на поєднаний вплив даних чинників є актуальною.

**Мета дослідження.** Встановити зміни ліпідного складу сироватки крові щурів за умов сполученої дії електромагнітного випромінювання низької частоти та позитивних низьких температур.

**Матеріали та методи дослідження.** Приймаючи до уваги, що в природних умовах ЕМВ впливає за різних кліматичних умов, було проведено серію лабораторних досліджень з вивчення сполученого впливу електромагнітного випромінювання низької частоти (ЕМВ НЧ) за параметрів електричної складової 70 кГц, 600 В/м та позитивних низьких температур (+4°C ± 2°C) у субхронічному досліді. Експериментальні дослідження виконувалися на лабораторних безпородних щурах-самцях лінії WAG (n=40), які були розподілені у відповідності до схеми експерименту (4 групи): група сполученого впливу факторів, по групі ізольованої дії кожного з

факторів та група контролю. Забір сироватки крові відбувався на етапах 5, 15 та 30 діб експерименту. Усі дослідження проводилися відповідно до міжнародних та державних вимог з біоетики. Загальний вміст холестерину в сироватці крові щурів визначення фотометричним методом з використанням тест-системи фірми «СплайнЛаб» (Україна). Визначення вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) проводили за преципітаційно/ферментативно-фотометричним методом з фосфоровольфрамат/ $Mg^{2+}$ -холестерин-оксидазою/пероксидазою тест-системи фірми «DAS-SpectroMed S.R.L.» (Молдова). Визначення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) проводили за формулою (1):

$$\text{ЛПНЩ} = \text{холестерин загальний} - \text{ЛПВЩ} - \text{тригліцериди} / 5 \quad (1);$$

Визначення вмісту холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) проводили за формулою (2):

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{тригліцериди} / 5 \quad (2);$$

Визначення вмісту тригліцеридів у сироватці крові лабораторних тварин проводили за допомогою ензиматичного колориметричного методу, що заснований на поступовому перетворенні тригліцеридів у хінонімін, концентрація якого пропорційна вмісту тригліцеридів, та визначали індекс атерогенності (ІА).

Статистичну значущість визначали за методом Манна-Уїтні на програмному забезпеченні Statistica 10.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У динаміці експерименту зміни у ліпідному спектрі сироватки крові щурів дослідних груп виглядають наступним чином. Концентрація холестерину усіх експериментальних групах зазнавала вірогідних змін протягом усього експериментального періоду. Найбільше підвищення даного показника відзначалося у групах ізольованої дії ПНТ (підвищення від 13% до 22 % відносно контролю) та сполученої дії факторів (підвищення від 15% до 20 % відносно контролю). Рівень ЛПВЩ вірогідно знижувався в групах ізольованої дії ПНТ (від 14% до 29% відносно контролю) та поєднаної дії ЕМВ НЧ і ПНТ (23% до 46% відносно контролю) на етапах 15 та 30 діб впливу. У групі ізольованої дії ЕМВ НЧ даний показник вірогідних змін не мав ( $p > 0,05$ ). ЛПНЩ – вірогідно зростали в групі лабораторних тварин, які знаходилися під ізольованим впливом ПНТ (на етапі 5 діб на 22%, 15 діб – 33%, 30 діб – 45%) при ізольованому впливі ЕМВ НЧ відзначалося вірогідне підвищення лише на етапі 15 діб (на 23%), а в групі сполученого впливу даний показник збільшувався суттєвіше (на етапі 5 діб на 41%, 15 діб – 47%, 30 діб – 46%) відносно контролю  $p \leq 0,05$  (Табл.1). Вираженими були зміни рівня ЛПДНЩ, а саме вірогідне підвищення в групі піддослідних тварин, які знаходилися під ізольованою дією ЕМВ НЧ (на етапі 30 діб до 60% відносно контролю), в групі ізольованої дії ПНТ протягом всього експерименту підвищення було від 30% до 52%, а в умовах сполученого

впливу факторів рівень ЛПНЩ зазнав найбільших змін, а саме: його концентрація збільшувалася від 39% на етапі 5 діб, до 76% на етапі 15 діб та в кінці експерименту до 59% ( $p \leq 0,05$ ) відносно контролю.

Таблиця 1.

**Біохімічні показники сироватки крові лабораторних щурів  
при ізольованій та поєднаній дії ЕМВ і ПНТ**

<b>Показники</b>	<b>ПНТ n=10 (<math>\bar{X} \pm S_x</math>)</b>	<b>ЕМВ n=10 (<math>\bar{X} \pm S_x</math>)</b>	<b>ЕМВ+ПНТ n=10 (<math>\bar{X} \pm S_x</math>)</b>
<b>5 доба експерименту</b>			
Холестерин, ммоль/л	1,84±0,05*	1,65±0,05*	1,17±0,06*
ЛПВЩ, ммоль/л	0,51±0,01	0,55±0,02	0,50±0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	1,19±0,05*	0,97±0,06	1,21±0,23*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,14±0,01*	0,13±0,01*	0,16±0,02*
Тригліцериди, ммоль/л	0,69±0,04*	0,63±0,02*	0,78±0,12*
ІА, у.о.	2,63±0,12*	2,02±0,17	2,50±0,35*
<b>15 доба експерименту</b>			
Холестерин, ммоль/л	1,84±0,04*	1,71±0,05*	1,75±0,01*
ЛПВЩ, ммоль/л	0,46±0,01*	0,51±0,01	0,44±0,04*
ЛПНЩ, ммоль/л	1,22±0,04*	1,08±0,06*	1,19±0,24*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,16±0,01*	0,12±0,01	0,14±0,02*
Тригліцериди, ммоль/л	0,81±0,03*	0,61±0,03	0,77±0,03*
ІА, у.о.	1,38±0,04*	2,39±0,14*	2,52±0,48*
<b>30 доба експерименту</b>			
Холестерин, ммоль/л	2,01±0,11*	1,81±0,10*	1,73±0,06*
ЛПВЩ, ммоль/л	0,41±0,02*	0,47±0,01	0,38±0,04*
ЛПНЩ, ммоль/л	1,43±0,11*	1,17±0,11	1,2±0,23*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,16±0,01*	0,16±0,01*	0,15±0,02*
Тригліцериди, ммоль/л	0,82±0,04*	0,82±0,03*	0,78±0,07*
ІА, у.о.	3,96±0,50*	2,87±0,27*	2,54±0,37*

Примітка:

\* – вірогідно відносно групи контролю;  $p < 0,05$

У групі лабораторних тварин, які знаходилися під ізольованою дією ПНТ вміст тригліцеридів збільшувався впродовж усього експериментального періоду від 30% на 5 добу до 52% на 30 добу ( $p \leq 0,05$ ). Під ізольованою дією ЕМВ НЧ, навпаки, концентрація тригліцеридів на 5 діб збільшилася на 13% і утримувалася в цих межах протягом експерименту, після чого на 30 добу відбулося підвищення цього показника на 60% ( $p \leq 0,05$ ). При поєднаному впливі ЕМВ НЧ і

ПНТ концентрація тригліцеридів вже з 5 діб експерименту набула підвищеної концентрації (на 48% відносно контролю ) і майже не змінювалася протягом експерименту ( $p < 0,05$ ). З метою повного аналізу атерогенності ліпопротеїдного профілю сироватки крові було визначено співвідношення загального холестерину до ЛПВЩ. ІА був підвищений у всіх піддослідних групах, а саме: у групі ізольованої дії ЕМВ НЧ співвідношення фракцій у бік атерогенності збільшувався з 15 діб на 32% до 44% на етапі 30 діб ( $p \leq 0,05$ ); у групі ізольованої дії ПНТ, ІА мав поступове підвищення протягом всього експерименту від 32% до 89% відносно контролю ( $p \leq 0,05$ ), зміни у групі сполученої дії факторів характеризувалися більш суттєвими проявами ефектів атерогенності, так ІА був більший на 50% на початку експерименту, а вже на етапі 30 діб він збільшився на 130% відносно контрольних значень ( $p \leq 0,05$ ).

**Висновки та перспективи.** Таким чином, за умов сполученого впливу ЕМВ НЧ та ПНТ у ліпідному складі сироватки крові щурів відзначалися більш виражені зміни відносно ізольованій дії зазначених факторів, які характеризувалися явищами дисліпопротеїнемії, проявами якої були: підвищення рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ з одночасним зниженням вмісту ЛПВЩ. Відзначене підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів та значення АІ свідчить про те, що дані зміни входять до провідних факторів з розвитку атеросклерозу і пов'язаних з ним ускладнень у ССС.

Отже розробка методів профілактики та корекції атерогенних порушень ліпідного складу крові за умов сполученої дії екологічних факторів має розглядатися як один з актуальних і пріоритетних напрямків клінічної медицини навколишнього середовища.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Belyaev I. Europaem EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses / I. Belyaev, A. Dean, H. Eger, et al. // *Rev Environ Health*. 2016. - Vol. - 31(3). - P. 363-97. doi: 10.1515/reveh-2016-0011
2. Piňosová M. Synergistic effect of risk factors and work environmental quality / M. Piňosová, M. Andrejiova, E. Lumnitzer // *Quality - Access to Success*. 2018/ Vol. 19 (165) P. 154-9. URL: [https://www.researchgate.net/publication/326849276\\_Synergistic\\_effect\\_of\\_risk\\_factors\\_and\\_work\\_environmental\\_quality](https://www.researchgate.net/publication/326849276_Synergistic_effect_of_risk_factors_and_work_environmental_quality)
3. Vasilyev A. Development of Methods for the Estimation of Impact of Physical Factors on the Health of Population / A. Vasilyev, V. Zabolotskikh, V. Vasilyev // *Safety of Technogenic Environment*. 2013. - Vol. 4. - P. 42-45.
4. Olaniyan T. Elevated Myocardial Oxygen Consumption During Cutaneous Cold Stress in Young Adult Overweight and Obese Africans. / T. Olaniyan, L.A. Olatunjiro // *J Public Health Afr*. 2015. - Vol. 6 (2). - P. 420. doi:10.4081/jphia.2015.420.

5. Zheng X. Intermittent cold stress enhances features of atherosclerotic plaque instability in apolipoprotein E-deficient mice / X. Zheng, Q. Wang, Y. Zhang, et al. // *Molecular Medicine Reports*. 2014. Vol. 10. – P. 1679-1684. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2464>
6. Directive 2013/35/EU of the European Parliament and of the Council of 26 June 2013 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:179:0001:0021:EN:PDF>.
7. Miah T. Current Understanding of the Health Effects of Electromagnetic Fields / T. Miah, D. Kamat // *Pediatric Annals*. 2017.- Vol. 46(4) –P.172-174. DOI: 10.3928/19382359-20170316-01.
8. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. - URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854\\_eng.pdf;jsessionid=6277C8893D4D030F00B45C56158C6712?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf;jsessionid=6277C8893D4D030F00B45C56158C6712?sequence=1)
9. Cosselman K.E. Environmental factors in cardiovascular disease / K.E. Cosselman, A. Navas-Acien, J.D. Kaufman // *Nature reviews. Cardiology*. 2015. - Nov. 12(11). – P. 627-42. doi: 10.1038/nrcardio.2015.152.
10. Sabzmakan, L. Environmental determinants of cardiovascular diseases risk factors: a qualitative directed content analysis / L. Sabzmakan, E. Mohammadi, M. A. Morowatisharifabad // *Iranian Red Crescent medical journal*. 2017. – Vol. 16(5). – P. 11573. <https://doi.org/10.5812/ircmj.11573>
11. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease / A. Bhatnagar // *Circulation research*. 2017. Vol. – 121(2). – P. 162–180. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.306458>
12. Alabdulkarim B. Role of some functional lipids in preventing diseases and promoting health / Badriah Alabdulkarim, Zubaida Abdel Nabi Bakeet, Shaista Arzoo // *Journal of King Saud University - Science*. 2012. – Vol. 24. – P. 319–329. 10.1016/j.jksus.2012.03.001.

#### REFERENCE

1. Belyaev I., Dean A., Eger H., et al. (2016) «*Europaem EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses*» *Rev Environ Health*. 2016 Sep 1;31(3):363-97. DOI: 10.1515/reveh-2016-0011
2. Piňosová M., Andrejiova M., Lumnitzer E. (2018) «*Synergistic effect of risk factors and work environmental quality*». *Quality - Access to Success*. 2018 Aug; 19(165):154-9 Available from URL:: [https://www.researchgate.net/publication/326849276\\_Synergistic\\_effect\\_of\\_risk\\_factors\\_and\\_work\\_environmental\\_quality](https://www.researchgate.net/publication/326849276_Synergistic_effect_of_risk_factors_and_work_environmental_quality)
3. Vasilye, A., Zabolotskikh V., Vasilyev V. (2013) «*Development of Methods for the Estimation of Impact of Physical Factors on the Health of Population*». *Safety of Technogenic Environment*. Vol.4, pp.42-45.

4. Olaniyan T., Olatunji L.A. (2015) «*Elevated Myocardial Oxygen Consumption During Cutaneous Cold Stress in Young Adult Overweight and Obese Africans*». Journal of Public Health in Africa. Aug;6(2):420. DOI: 10.4081/jphia.2015.420.
5. Zheng X., Wang Q., Zhang Y., et al. (2014). «*Intermittent cold stress enhances features of atherosclerotic plaque instability in apolipoprotein E-deficient mice*». Molecular Medicine Reports, 10, 1679-1684. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2464>
6. Directive 2013/35/EU of the European Parliament and of the Council of 26 June 2013 on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (electromagnetic fields). UR: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:179:0001:0021:EN:PDF>.
7. Miah T, Kamat D. (2017) «*Current Understanding of the Health Effects of Electromagnetic Fields*». Pediatric Annals. Apr;46(4):e172-e174. DOI: 10.3928/19382359-20170316-01.
8. World Health Organization. (2011) «*Global status report on noncommunicable diseases 2010*» URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854\\_eng.pdf;jsessionid=6277C8893D4D030F00B45C56158C6712?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf;jsessionid=6277C8893D4D030F00B45C56158C6712?sequence=1)
9. Cosselman, Kristen & Navas-Acien, Ana & Kaufman, Joel. (2015) «*Environmental factors in cardiovascular disease*». Nature reviews. Cardiology. 12. 10.1038/nrcardio.2015.152.
10. Sabzmakan, L., Mohammadi, E., Morowatisharifabad, M. A., Afaghi, A., Naseri, M. H., & Mirzaei, M. (2014) «*Environmental determinants of cardiovascular diseases risk factors: a qualitative directed content analysis*» Iranian Red Crescent medical journal, 16(5), e11573. <https://doi.org/10.5812/ircmj.11573>
11. Bhatnagar A. (2017) «*Environmental Determinants of Cardiovascular Disease*». Circulation research, 121(2), 162–180. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.306458>
12. Alabdulkarim, Badriah & Bakeet, Zubaida & Arzoo, Shaista. (2012) «*Role of some functional lipids in preventing diseases and promoting health*» Journal of King Saud University - Science. 24. 319–329. 10.1016/j.jksus.2012.03.001.

**ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО  
ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Литовченко Е.Л.

*Аннотация. Сейчас наблюдается повсеместное увеличение числа сердечно сосудистых заболеваний. Среди многих факторов, которые могут влиять на здоровье человека и формируют окружающую среду, являются экологические факторы природного и техногенного происхождения. В эксперименте было исследовано состояние липидного спектра сыворотки крови, как индикатора причин развития патологий со стороны сердечно сосудистой системы,*

при сочетанном воздействии электромагнитного излучения промышленной частоты и положительных низких температур. Результаты исследования свидетельствуют о синергическом эффекте в сторону атерогенности, который проявлялся дислиппротеинемией, гиперхиломикронемией, гипертриглицеридемией, что указывает на риск развития атеросклероза и связанных с ним заболеваний.

**Ключевые слова:** липидный спектр, электромагнитное излучение, позитивные низкие температуры, сочетанное воздействие.

## **LIPID COMPOSITION OF BLOOD SERUM IN CONDITIONS OF COMBINED EFFECT OF ECOLOGICAL FACTORS (EXPERIMENTAL RESEARCH)**

Litovchenko O.

*Abstract.* At present, there is a widespread increase in the number of cardiovascular diseases. Among numerous factors that can affect human health and form the environment are ecological factors of natural and man-caused origin. In the experiment, the state of the serum lipid spectrum was investigated as an indicator of the causes of pathologies of the cardiovascular system, under combined effect of electromagnetic radiation of industrial frequency and positive low temperatures. The results of the study demonstrate synergic effects towardz atherogenicity, manifested by dyslipoproteinemia, hyperchilomicronemia, hypertriglyceridemia, indicating a risk of atherosclerosis and related diseases.

**Keywords:** lipid spectrum, electromagnetic radiation, позитивні низькі температури, combined effect.

Літовченко Олена ORCID ID 0000-0002-5286-1705;

+38063-456-78-13, +3805078024-22, email: [latyshkaelena@gmail.com](mailto:latyshkaelena@gmail.com)

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ВЗУТТЄВИХ КЛЕЇВ ТА ЇХ СКЛАДОВИХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЧОГО СЕРЕДОВИЩА ВЗУТТЄВИХ ПІДПРИЄМСТВ

Лотоцька-Дудик У.Б.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. У статті проаналізовано основні види та склад клеїв, які використовуються у взуттєвому виробництві. Широке застосування клейових сполук практично на всіх етапах виготовлення взуття зумовлює їх потенційний негативний вплив на значний контингент працюючих за рахунок міграції у повітря виробничих приміщень хімічних речовин різного ступеня токсичності та небезпечності.*

*Приоритетними напрямками зменшення впливу компонентів клейових сполук є забезпечення суворого контролю щодо безпеки виробничого процесу виготовлення взуття, аналіз рівня забруднення повітря виробничих приміщень, оцінка доз надходження токсичних речовин у організм працівників.*

**Ключові слова:** *виробництво взуття, клейові сполуки, технологічні властивості, забруднення повітря робочої зони.*

**Вступ.** Технологія виробництва взуття пов'язана із застосуванням різних хімічних матеріалів і технологій, використання яких супроводжується виділенням шкідливих речовин у повітря робочої зони. У цьому переліку домінуючі позиції займають клейові композиції, які активно використовуються на різних етапах виготовлення взуття [6].

Так, сучасне взуттєве виробництво характеризується наявністю у повітрі робочої зони, часто у підвищених концентраціях, надзвичайно небезпечних (гексаметилендіамін, диметилтерефталат, хлористий вініл, хлоропрен), високо небезпечних (акрилонітрил, формальдегід, хлор тощо), помірно небезпечних (вінілацетат, ксилол, стирол, етиленгліколь тощо), мало небезпечні (аміак, ацетон, бензин, окис вуглецю, етил ацетат тощо) політантив. Ці хімічні сполуки можуть здійснювати на працюючих токсичну, канцерогенну та мутагенну дії [7, 14].

**Мета дослідження:** проаналізувати основні види та склад клеїв, які використовуються у виробництві взуття, дослідити потенційні ризики міграції їх компонентів у повітря робочої зони виробничих приміщень та визначити методи гігієнічного контролю.

**Матеріали та методи досліджень:** дослідження та аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових публікацій та нормативних документів. Використано методи системного і контент-аналізу.



**Результати та їх обговорення.** Клейові сполуки широко використовуються практично на всіх етапах виготовлення взуття, що зумовлює їх потенційний негативний вплив на значний контингент працюючих. До складу взуттєвого клею входять полімерна основа, розчинники, іноді розріджувачі, пластифікатори, наповнювачі, стабілізатори, затверджувачі, вулканізуючі агенти, пігменти тощо [1, 4].

Основним компонентом клею є адгезив (адгезійно-активний полімер) або плівкоутворювач, який забезпечує міцність клейового з'єднання. З цією метою застосовуються синтетичні і натуральні каучуки, високомолекулярні смоли та пластмаси.

Додаткові плівкоутворювачі застосовуються для модифікування властивостей клейових плівок: підвищення адгезії до матеріалів, що склеюються, липкості, еластичності плівок або когезії, швидкості схоплювання і початкової міцності клейових сполук, зниження в'язкості клеїв-розчинів і клеїв-розплавів, зміни в бажаному напрямку температури переходу клейовий плівки в в'язкотекучий стан, підвищення теплостійкості, скорочення часу сушіння клеїв-розчинів після нанесення на субстрат. З цією метою застосовують смоли олігомерного типу - алкілфенольні, інден-кумаронову, рідше гліфталеву, епоксидну, поліамідні, а також хлоровані каучуки або каучуки, які в інших клеях застосовуються в якості основного плівкоутворювача (наприклад, бутадієн-нітрильний каучук).

Наповнювачі застосовують переважно для підвищення когезії клейової плівки. Вони можуть покращувати й інші властивості клеїв, такі як адгезію до будь-якого субстрату, початкову міцність (завдяки підвищенню швидкості схоплювання), водо- і теплостійкість, стійкість до старіння. У клеях для виробів зі шкіри зазвичай застосовуються неорганічні наповнювачі, найчастіше оксиди цинку і магнію. Також застосовуються діоксид кремнію (біла сажа, аеросил, ультрас), каолін, карбонати кальцію і магнію.

Пластифікатори і добавки, що надають липкості. Перші застосовуються для зниження твердості і збільшення еластичності клейових плівок, другі - для збільшення клейкості. Такий поділ, однак, умовний, оскільки в багатьох випадках пластифікатор, збільшуючи еластичність клейових плівок, підвищує також їх пластичність і клейкість, і навпаки, добавки, що надають липкості одночасно збільшують і еластичність клейових плівок. З цією метою застосовують типові низькомолекулярні пластифікатори (дібутил- і діоктилфталат, дібутил- і діоктилсебацінати, трикрезилфосфат) або речовини типу олігомерів (полібутилен-адипінат, деякі інші складні поліефіри, а також низькомолекулярний поліізобутилен). Типовою добавкою, що надає липкості та може застосовуватися в клеях усіх типів є каніфоль. До складу клеїв входять і інші смоли типу олігомерів, наприклад інден-кумаронові; в липких стрічках застосовується вазелінове масло, ланолін, низькомолекулярний поліізобутилен.

Структуруючі добавки і прискорювачі структурування. Це високореакційноздатні речовини або ті, які вирізняються активною каталітичною дією. Проте, як правило, такі сполуки є реакційноздатні і відносно навколишнього середовища, тому їх промислове застосування допускається лише після ретельної токсикологічної перевірки. Асортимент речовин з підвищеною реакційною здатністю і допущених до застосування в взуттєвій промисловості не надто широкий. Окрім ізоціанатів досить активним структуруючим агентом є трихлорид заліза. Структуруючу або прискорюючу цей процес дію можуть проявляти деякі сірковмісні органічні сполуки (тіурам Д) та деякі аміни, наприклад гексаметилентетрамін (уроторопін).

Стабілізатори - речовини, що підвищують стійкість клейових плівок до впливів, здатних погіршувати їх властивості. Наприклад, для клеїв-розплавів, які наносяться на склеювані матеріали при високій температурі, застосовуються стабілізатори, що інгібують процеси термоокислюючої деструкції (антиоксиданти) і знижують горючість (антипірени). В якості антиоксидантів застосовують сполуки типу алкілфенолів, зокрема фенолальдегідні смоли олігомерного типу, ароматичні аміни тощо. Як антипірени використовують сполуки, що містять сурму, хлоровані парафіни. Ефіри фосфорної кислоти (трікрезил-фосфат та ін.) одночасно є стабілізаторами і пластифікаторами. Роль антиоксиданта у поліхлоропренових клеях виконує тіурам Д.

Поверхнево-активні речовини (ПАР). Це органічні сполуки, здатні до адсорбції, що призводить до різкого зниження поверхневого (міжфазного) натягу на поверхні розподілу двох фаз - рідини з газом, іншою рідиною або твердим тілом. Додавання невеликих кількостей ПАР в поліхлоропренові клеї-розчини істотно знижує в'язкість цих клеїв, що при застосуванні дає змогу знизити їх концентрації та відповідно негативний вплив на здоров'я робітників. У латексах ПАР виконує роль емульгатора, що забезпечує стабільність системи.

Розчинники. За функціональним призначенням вони розчиняють адгезив в клеях-розчинах. Розчиняюча здатність розчинника визначається його термодинамічною сумісністю з плівкоутворювачем. Вона може бути також оцінена за співвідношенням полярності розчинника і плівкоутворювача: сильно полярні розчинники (наприклад, нижчі спирти) найбільш придатні для сильно полярних плівкоутворювачів (наприклад, фенолформальдегідних смол); неполярні вуглеводні, особливо ароматичні, добре розчиняють неполярні або слабо полярні плівкоутворювачі; добрими розчинниками для плівкоутворювачів із середнім ступенем полярності (наприклад, поліхлоропрену, нітроцелюлози) є кетони.

Застосовуючи розчинники, можна, іноді і істотно, знизити в'язкість клеїв-розчинів. Дисперсійним середовищем в клеях-дисперсіях (латексах) є вода.

У сучасному виробництві взуття застосовують клеї на основі синтетичних клеючих речовин: хлоропренових (наїритові) і поліуретанових каучуків, хлоропренових латексів,

полівінілацетатних емульсій. У незначних кількостях застосовуються клеї з натурального каучуку, перхлорвініловий, нітроцелюлозний і традиційні клеї-розчини з адгезивами природного походження [9].

На основних операціях склеювання найбільш популярними є клеї на основі хлоропренових каучуків "Наїрит-НТ", а також сополімери хлоропрену з іншими мономерами: "Наїрит-НТ-С" (отримують сополімеризацією поліхлоропрену зі стиролом), "Наїрит-НТ-Н" (регульований дипроксидом, заправлений антиоксидантом і тіурамдісульфідом), "Наїрит-НП" (регульований меркаптанами, заправлений антиоксидантом і антистарювачем), "Наїрит-ПХК" (сополімер хлоропрену з диметилвінілетіленкарбінолом, слабокристалізуючий каучук, який регулюється меркаптаном), "Наїрит- КРНТ" (регульований в процесі полімеризації меркаптаном і сіркою).

Наїрит НТ міцно з'єднується з гумою, шкірою і текстильними матеріалами, тому його використовують для кріплення шкіряних і гумових підшов до заготовки верху взуття з натуральної шкіри і штучних матеріалів, шкіряних підкладок, гумових каблуків і набійок, рантових комбінованих устілок, обтягування пластмасових каблуків шкірою, клейового складання заготовок, а також для ручного затягування заготовки верху на колодку.

Технологічні режими склеювання поліхлоропреновими клеями-розчинами можуть варіювати в широких межах залежно від складу клею і виду матеріалів, що склеюються. Їх наносять на склеювані поверхні раз або двічі, при цьому концентрації клею 25-30% та 12-15% і 20-22% відповідно. Час сушіння клейової плівки при основному склеюванні становить до 1,5 год, а при термоактивації може становити 1-1,5 хв при температурі 80-110°C або 3-5 с при температурі 200-250°C. Час пресування деталей при цьому становить 20-40 с, а при підвищеній аутогезійній здатності клейових плівок, що досягається застосуванням в складі клею спеціальних хлоропренових каучуків (деяких неопренів, денка хлоропренів та ін.), він може становити 5-10 с.

Приклад складу наїритового клею (у %): НТ - 20,2; оксид цинку - 2,0; оксид магнію - 1,4; тіурам - 0,3; смола-101 «К» - 6,1; етилацетат - 35,0; бензин - 35,0.

Латексні клеї знайшли широке застосування в взуттєвому виробництві для другорядного склеювання. Так, для приклеювання внутрішніх деталей взуття латексні клеї використовують завдяки дешевизні, простоті складу і технологічності [12]. Після намазування латексним клеєм внутрішніх деталей (підносків, задників, межподкладкі, каркасних підкладок і т.п.) і вставки їх у виріб не потрібно ні спеціального сушіння, ні пресування.

Клеї на основі хлоропренового латексу є дисперсію хлоропренового каучуку у водному середовищі. Вони є висококонцентрованими, містять 45-50% сухої речовини і мають дуже малу в'язкість. Введенням в хлоропреновий латекс розчинників каучуку можна підвищити його липкість. Технологічні режими склеювання хлоропреновим латексом приблизно такі ж, що і для клеїв-розчинів на основі поліхлоропренів.

Застосування латексних клеїв дозволяє економити органічні розчинники, виключає процес розчинення каучуку, робить виробництво пожегобезпечним, менш токсичним. Незважаючи на те, що хлоропренові латекси не містять органічних розчинників, вони можуть володіти деякою токсичністю за рахунок присутності в них залишків мономеру хлоропрену, що необхідно враховувати при використанні клею: роботи необхідно виконувати під витяжкою, для уникнення подразнень шкіри рук застосовувати захисні рукавиці.

Для основного кріплення верху до підшав, виготовлених з поліуретанів, термоеластоластів, полівінілхлориду, пластиків та деяких гум застосовують поліуретанові клеї, найчастіше у вигляді одно- та двокомпонентних клеїв-розчинів. Найпростішим варіантом однокомпонентного клею є 18 - 20% розчин уретанового еластомеру. Для двокомпонентного клею перший склад представляє собою розчин уретанового еластомеру (18-20%-ої концентрації), а другий - розчин ізоціаната (цієї ж концентрації). Обидва складники змішують (в пропорції 10:1) безпосередньо перед застосуванням.

У поліуретанові клеї окрім основного плівкоутворювача - уретанового еластомеру вводять різні добавки, що поліпшують його адгезійні і технологічні властивості. Так, для підвищення адгезії до взуттєвих резин у поліуретановий клей додається хлорований поліхлоропрен (хлорнайрит, алопрен Р-40) у вигляді розчину, наприклад в ацетоні. Це дозволяє також скоротити час сушіння клейової плівки після нанесення клею.

Введення наповнювача діоксиду кремнію (наприклад, аеросилу-175) може трохи підвищити початкову міцність склеювання, а для однокомпонентного клею і теплостійкість. Відомі поліуретанові клеї, що містять в якості наповнювачів оксиди магнію і цинку. Введення в клей невеликих кількостей перхлорвінілової смоли підвищує його початкову липкість.

Хімічний склад однокомпонентних поліуретанових клеїв (у %): десмокол 530 - 18,0; аеросил 200 - 2,0; ацетон хімічно чистий - 60,0; етилацетат - 20,0.

Технологічні режими склеювання поліуретановими клеями-розчинами приблизно ті ж, що і для поліхлоропренових клеїв. Застосовується одно- і дворазове нанесення клею. Режими сушіння клейових плівок звичайні: 15-30 хв після першого нанесення клею і 1-1,5 год - після другого. При підвищеній (30-40° С) температурі і примусовій циркуляції повітря час може скорочуватися. Витримка деталей після нанесення однокомпонентних клеїв 3 доби. Для двокомпонентних клеїв застосовують термоактивацію (температура 70-90° С; час 1-2 хв) або режим теплового удару (температура 200-250° С, час 2-3 с). Режими пресування: час 40 - 60 с, питомий тиск 0,25-0,45 МПа.

Клеї-розплави для взуттєвої промисловості виготовляють на основі термопластичних полімерів з добавками, що регулюють їх властивості. Ці клеї надходять в готовому до застосування вигляді, тому їх склад на взуттєвих підприємствах не коригується. Клеї-розплави

виготовляють у вигляді гранул, крихти, блоків, джгутів залежно від призначення і обладнання, що застосовується [2].

Клеї-розплави можуть бути на основі поліамідів, поліефірів та сополімерів етилену та вінілацетату [11].

Температура плавлення поліамідних клеїв-розплавів в основному залежить від вихідних компонентів, що беруть участь в реакції отримання поліаміду. При використанні аліфатичних діамінів (наприклад, етилендіаміну) отримують клеї-розплави з температурою плавлення 100-120° С. Їх застосовують для загинання країв деталей верху, затягування гомілкової частини взуття, окантовки устілок, виготовлення підносків, підкладкових тканин з термопластичним клейовим шаром (для дублювання з зовнішніми деталями). Відомі поліамідні клеї-розплави з більш високою (150-160° С) температурою плавлення, які можна використовувати для клейового затягування шкарпеткової-пучкової частини взуття.

Для виробництва поліефірних клеїв-розплавів використовують складні поліефіри, які отримують поліконденсацією за участі дикарбонових кислот і багатоатомних спиртів. Порівняно з поліамідними, поліефірні клеї-розплави дають жорсткішу клейову плівку, мають вищу температуру плавлення (220-240° С і вище) та в'язкість, однак утворюють досить міцні і стійкі до повзучості клейові з'єднання. Їх застосовують переважно для клейового затягування взуття.

Клеї-розплави на основі сополімерів етилену і вінілацетату (ЕВА) отримують їх спільною полімеризацією за вільнорадикальним механізмом. Вони можуть містити значну кількість (до 50%) різних добавок, які вводяться для модифікування адгезійних і механічних властивостей клейових плівок, в'язкості клеїв. Це терпенові, інден-кумарононі, поліефірні смоли, а також ефіри каніфолі, парафін, віск, різні порошкоподібні наповнювачі. Завдяки таким широким можливостям модифікування етилен-вінілацетатні клеї-розплави можуть мати температуру плавлення від 50° С до понад 100° С і зберігати еластичність при температурі до мінус 40 -50° С. Можливість широкого діапазону змін технологічних і конструкційних властивостей цих клеїв дозволяє застосовувати їх при різних технологічних операціях: загинанні країв деталей верху, клейовому затягуванні, приклеюванні підшов і встановленні каблуків (з наступним закріпленням гвинтом).

Клеї-розплави за своїм санітарно-гігієнічними характеристиками також є небезпечними для людини. В результаті їх застосування у повітря робочої зони виділяються оксид вуглецю, пари метилового спирту, формальдегід, вуглеводні аліфатичного ряду, яким притаманна токсична і канцерогенна дія [10].

Хімізація взуттєвої галузі підвищує ефективність виробництва, але в той же час призводить до збільшення вмісту шкідливих речовин у повітря робочої зони підприємств [3, 14]. У зоні дихання заготівельників і збиральників виявляють пари етил-, бутилацетату (40,0-96,0 мг/м<sup>3</sup>),

метилового спирту (середня концентрація 4,6-4,9 мг/м<sup>3</sup>), формальдегіду (0,2- 0,3 мг/м<sup>3</sup>), бензину (40,0-60,0 мг/м<sup>3</sup>), у ряді випадків їх вміст є вище нормованих рівнів. Це, як правило, пов'язано з порушенням виконання технологічних операцій (намазування та сушіння деталей клеєм поза витяжними шафами), а також з неефективною роботою місцевої вентиляції [8].

Виробництво взуття МАВР віднесено до канцерогенонебезпечних, на робочих місцях робітники зазнають впливу 16 канцерогенних факторів. Домінуючими є тетрахлоретилен (21,1% працівників), трихлоретилен (20,9%), формальдегід (10,4%) [10]. Доведено канцерогенну небезпечність хлоропрену, який входить до складу клейових композицій [13].

На основі аналізу складу клеєвих композицій, що використовуються у технології виготовлення взуття, було складено перелік шкідливих компонентів, які містяться в них та підлягають гігієнічному контролю (табл.).

Таблиця

**Перелік шкідливих речовин у повітрі робочої зони, що містяться в клейових композиціях**

Речовина	ГДК,* мг/м <sup>3</sup>	Агрегатний стан	Клас небезпеки, дія на організм	Метод дослідження
1	2	3	4	5
Аміак	20	п	4	МВ 1637-77 (ФМ)
Ацетон	200	п	4	МВ 1648-77 (ФМ)
Бензин	100	п	4	МВ 4167-86, 4474-87, 5064-89, 5095-89, 5910-91 (ГХ)
1,3-Бутадиєн (дивініл)	100	п	4	МВ 3119-84 (ГХ) МВ 1459-76 (ФМ)
Бутилацетат	200	п	4	МВ 1689-77 (ФМ)
Вуглецю оксид	20	п	4, Г	Паспорт г/а «Аквілон 1-1» (ЕХ)
1,6-діаміногексан (гексаметилендіамін)	0,1	п	1, А	МВ 1656-77 (ФМ)
Дибутилбензол-1,2-дикарбонат (дибутилфталат)	0,5	п+а	2	МВ 2221-80 (ТШХ) МВ 2889-83 (ГМ) МВ 2222-80, 5287-90 (ГХ)
Диметилтерефталат	0,1	п+а	2	МВ 2576-82 (ФМ)
Дифенілметандіізоціанат	0,5	п+а	2, А	МВ 2000-79 (ФМ)
Етенілацетат (вінілацетат)	10	п	3	МВ 1689-77 (ФМ)
Етенілбензол (стирол)	30/10	п	3	МВ 4191-86 (ПГ) МВ 4192-86 (ТШХ)
Етилацетат	200	п	4	МВ 1689-77 (ФМ)
Метанол (спирт метиловий)	5	п	3	МВ 1674-77 (ФМ)
Метилбензол (толуол)	50	п	3	МВ 1650-77 (ФМ)
Спирти аліфатичного ряду	300	п		МВ 4470-87 (ГХ)
Толуїлендіізоціанат	0,05	п	1, Г, А	МВ 1695-77 (ФМ)
Формальдегід	0,5	п	2, Г, А	МВ 4524-87 (ФМ)

1	2	3	4	5
2-хлорбута-1,3-діен (хлоропрен)	0,05	п	1	МВ 1491-76 (ГХ)
Хлоретен (вінілу хлорид)	5/1	п	1, К	МВ 4174-86 (ГХ) МВ 5884-91 (СФ)

Примітка: \* згідно ГОСТ 12.1.005-88.

**Умовні позначення :** п – пари і /або газу; а+п – суміш парів та аерозолі;

Г – речовини з гостронапрямленим механізмом дії, які вимагають автоматичного контролю за їх вмістом в повітрі; А – речовини, які здатні викликати алергічні захворювання у виробничих умовах; К – канцерогени;

Якщо в графі «ГДК» наведено 2 величини, то це значить, що в чисельнику максимальна, а в знаменнику – середньо змінна ГДК.

ГХ - газорідний метод; СФ – спектрофотометричний метод; ФМ – фотометричний метод; ПГ – полярографічний метод; ТШХ – тонкошарово-хроматографічний метод; ЕХ – електрохімічний метод.

**Висновки.** Проведений аналіз літературних даних показав, що на підприємствах із виготовлення взуття застосовують достатньо широкий асортимент клеїв, які виділяють у повітря виробничих приміщень хімічні речовини різного ступеня токсичності та небезпечності.

Приоритетними напрямками зменшення впливу компонентів клейових сполук є забезпечення суворого контролю щодо безпеки виробничого процесу виготовлення взуття, аналіз рівня забруднення повітря виробничих приміщень, оцінка доз надходження токсичних речовин у організм працівників.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абуталипова Л.Н. Традиционные и инновационные подходы в производстве обуви: учебное пособие / Л.Н. Абуталипова, Л.Г. Хисамиева, Д.Р. Фархутдинова; М-во образ. и науки России, Казан. нац. исслед. технолог. ун-т. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2014. – 80с.
2. Андринская Ю.А. Разработка состава композиций клеев-расплавов на основе термопластичных полимеров для клеевого бесшвейного скрепления: Автореф. дисс. ... канд. тех. наук: 05.02.13/ Ю.А. Андринская; Омск, 2005.- 24 с.
3. Богданов О.И. Оценка и моделирование состояния воздуха рабочей зоны в производственных цехах рабочей зоны обувных предприятий: Автореф. дис. ... канд. техн. наук: спец 05.19.05 «Технология кожи, меха, обувных и кожевенно-галантерейных изделий» / О.И. Богданов. – Москва, 2012. – 21с.
4. Вишнес Эльжбета. Комплексный анализ современных клеевых соединений для обувной промышленности: Автореф. дис. ... канд. техн. наук: спец 05.19.06 «Технология обувных и кожевенно-галантерейных изделий» / Э. Вишнес – Радом, 2003. – 18с.
5. Гарипова Г.И. Современные клеевые системы в обувном и кожгалантерейном производстве / Г.И. Гарипова // Вестник Казанского тех. университета. – 2013. – № 23, Т.16. – С.90-91.

6. Загайгора, К. А. Проектирование технологического процесса сборки обуви : учебное пособие / К. А. Загайгора, З. Г. Максина. – Ви-тебск : УО «ВГТУ», 2011. – 145 с.
7. Ильинская А. В. Система автоматизированного мониторинга качества воздуха рабочей зоны предприятий лёгкой промышленности: Автореф. дис. ... канд. техн. наук: спец 05.13.06 «Автоматизация и управление технологическими процессами и производствами» / А. В. Ильинская. – Москва, 2013. – 21с.
8. Моргачева В.И. Условия труда и здоровье работников обувного производства. / В.И. Моргачева, Л.Г. Кондакова, Н.А. Дзыгал [и др.] // Український журнал з проблем медицини праці. – 2007. – № 2 (10). – С. 31-40.
9. Пустыльник Я.И. Клеи для обуви: какие лучше? / Я.И. Пустыльник // Кожа и обувь. – 2003. – №1. – С. 31-35.
10. Орехова О.В. Сучасна модель оцінки та керування професійним ризиком від хімічних факторів виробничого середовища / О.В. Орехова, О.І. Павленко, А.В. Орехов // Вісник проблем біології і медицини – 2019 – Вип. 1, Т. 2 (149). – С. 90-94.
11. Технология изготовления обуви с использованием клеев-расплавов повышенной экологичности / Прохоров В.Т. [и др.]; под общ. ред. В.Т. Прохорова;. – Шахты: ФГБОУ ВПО «ЮРГУЭС», 2012. – 169 с.
12. Торосян Ю.В. Разработка технологии производства обуви с использованием клеевых композиций повышенной экологичности: Автореф. дис. ... канд. техн. наук: спец 05.19.06 «Технология обувных и кожевенно-галантерейных изделий» / Ю.В. Торосян – Санкт-Петербург, 2011. – 20с.
13. Шаньгина О.В. Эпидемиология злокачественных новообразований у рабочих обувных производств, имевших контакт с хлоропреном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец 14.00.14 «Онкология» / О. В. Шаньгина. – Москва, 1996. – 20с.
14. Szadkowska-Stańczyk I. Skutki zdrowotne ekspozycji na czynniki szkodliwe pracowników produkcji i naprawy obuwia / I. Szadkowska-Stańczyk, H. Woźniak, G. Stroszejn-Mrowca // Medycyna pracy. – 2003. – no. 54 (1): 67. – pp. 67-71.



## REFERENCES

1. Abutalipova L.N., Khisamiyeva L.G., Farkhutdinova D.R. Traditional and innovative approaches in the manufacture of shoes: manual / M-vo obraz. I nauki Rossii. Kazan. nats. issled. tekhnolog. un-t. – Kazan: Izd-vo KNITU, 2014, 80p.(in Russian)
2. Andrinskaya Yu.A. Development of composition of glue-melt compositions on the basis of thermoplastic polymers for adhesive bonding: Avtoref. dys. ... kand. tekhn. nauk: spets 05. 02.13 «Tehnologiya obuvnyih i kozhevenno-galantereynyih izdeliy», Omsk, 2005, 24p. (in Russian).
3. Bohdanov O.Y. An estimation and design of the state of air of working zone in the productive workshops of shoe enterprises: Avtoref. dys. ... kand. tekhn. nauk: spets 05.19.05 «Tekhnolohiya kozhy, mekha, obuvnykh y kozhevenno-halantereynykh yzdelyj», Moskva, 2012, 21p. (in Russian).
4. Vishnes Elzhibeta. Complex analysis of modern glue compositions for shoe industry: Avtoref. dys. ... kand. tekhn. nauk: spets 05.19.06 «Tehnologiya obuvnyih i kozhevenno-galantereynyih izdeliy», Radom, 2003, 18p. (in Russian).
5. Garipova G.I., 2013 Modern glue systems in shoe and leather goods production. Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta. no 23, T.16, pp.90-91. (in Russian)
6. Zagaygora K. A., Maksina Z. G., 2011. Designing of technological assembly process of shoe : manual, Vitebsk : UO «VGTU». 145 p. (in Russian).
7. Yl'ynskaia A. V. System of the automated monitoring of quality of air of working zone of light industry enterprises: Avtoref. dys. ... kand. tekhn. nauk: spets 05.13.06 «Avtomatyzatsiya y upravlenye tekhnolohycheskymy protsessamy y proyzvodstvamy», Moskva, 2013, 21p. (in Russian).
8. Morhacheva V.Y., Kondakova L.H., Dzyhal N.A. [et al.] 2007, “Work conditions and health of workers in shoe production”. Ukrains'kyj zhurnal z problem medytsyny pratsi. no. 2 (10), pp. 31-40. (in Russian).
9. Pustyl'nik Ya.I., 2003. “Adhesives for shoes: which is better? ” Kozha i obuv. no 1, pp. 31-35. (in Russian).
10. Oriekhova O.V., Pavlenko O.I., Oriekhov A. V., 2019, “Modern model of professional risk management from factors of the production environment and labor process”. VIsnik problem biolohiyi i meditsini. vip. 1, T. 2 (149), pp. 90-94.(in Ukrainian).
11. Technology of making of shoe with the use of glues-fusions of enhanceable ecological properties / Prohorov V.T. [i dr.]; pod obsch. red. V.T. Prohorova;. - Shahtyi: FGBOU VPO «YuRGUES», 2012. - 169 p.(in Russian).
12. Torosyan Yu.V. Development of technology of bootmaking with the use of glue compositions of enhanceable ecological characteristics: Avtoref. dis. ... kand. tehn. nauk: spets 05.19.06 «Tehnologiya obuvnyih i kozhevenno-galantereynyih izdeliy», Sankt-Peterburg, 2011, 20p. (in Russian).

13. Shan'hyna O. V. Epidemiology of cancer in the workers of shoe productions, that had a contact with chloropren: Avtoref. dys. ... kand. med. nauk: spets 14.00.14 «Onkolohiya», Moskva, 1996, 20 p. (in Russian).

14. Szadkowska-Stańczyk I., Woźniak H., Stroszejn-Mrowca G. 2003, “Skutki zdrowotne ekspozycji na czynniki szkodliwe pracowników produkcji i naprawy obuwia”, Medycyna pracy, no. 54 (1): 67, pp. 67-71. (in Polish).

## **ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ОБУВНЫХ КЛЕЕВ И ИХ КОМПОНЕНТОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНО ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ ОБУВНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

Лотоцкая-Дудык У.Б.

*Аннотация. В статье проанализированы основные виды и состав клеев, используемых в обувном производстве. Применение клеевых соединений на всех этапах изготовления обуви обуславливает их потенциальное негативное влияние на значительный контингент работающих за счет миграции в воздух производственных помещений химических веществ разной степени токсичности и опасности.*

*Приоритетными направлениями уменьшения влияния компонентов клеевых соединений является обеспечение строгого контроля безопасности производственного процесса изготовления обуви, анализ уровня загрязнения воздуха производственных помещений, оценка доз поступления токсичных веществ в организм работников.*

**Ключевые слова:** производство обуви, клеевые соединения, технологические свойства, загрязнение воздуха рабочей зоны

## **RESEARCH OF THE ASSORTMENT OF SHOES GLUES AND THEIR COMPONENTS AS POTENTIAL HARMFUL FACTORS OF THE PRODUCTION ENVIRONMENT OF FOOTWEAR INDUSTRY**

Lototska-Dudyk U.B.

*Abstract. The main types and composition of glues used in the shoe industry are analyzed in the article. The widespread use of glues components at many stages in the manufacture of footwear causes their potential negative impact on a significant contingent of workers due to the migration into the industrial premises of chemicals of varying degrees of toxicity and danger.*

*Provision of control over the safety of the production process of footwear manufacturing, analysis of the level of air pollution in industrial premises, assessment of doses of toxic substances in the workers organism are priority directions for reducing the impact of components of glues components*

**Keywords:** footwear industry, glues components, technological properties, air pollution of the work area

Лотоцька-Дудик Уляна ORCID ID 0000-0001-7587-8457; +38 (050) 519 14 55,

[ulyanalot@gmail.com](mailto:ulyanalot@gmail.com)

**ОЦІНКА НАНОСПЕЦИФІЧНОГО РИЗИКУ  
ПРИ ЗВАРЮВАННІ ПОКРИТИМИ ЕЛЕКТРОДАМИ ЗІ ЗНИЖЕНИМ ВМІСТОМ  
ХРОМУ (VI)**

Луговський С.П., Демецька О.В., Мовчан В.О., Палійчук С.П.

*Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії  
медичних наук України», м. Київ, Україна*

*Анотація. Зварники належать до групи високого професійного ризику, при цьому одним з найбільш чутливих параметрів для оцінки ризику є концентрації хрому шестивалентного (Cr (VI)) у зоні дихання зварника. Відомо, що емісією наночастинок в повітря робочої зони можуть супроводжуватися як виробничі процеси, кінцевим продуктом яких є наноматеріали, так і процеси, що безпосередньо не пов'язані з нанотехнологіями, зокрема електрозварювання. Було оцінено «наноспецифічний» ризик при використанні експериментальних покритих електродів зі зниженим вмістом Cr (VI). Встановлено, що зниження в покритті електродів для зварювання високолегованих хромонікелевих сталей вмісту Cr (VI) дозволяє зменшити рівень виділення в повітря робочої зони Cr (VI), а також позитивно відбивається на показниках цитотоксичності твердої складової зварювального аерозолю (ТСЗА) та супроводжується зниженням ризику несприятливого впливу нанорозмірних фракцій ТСЗА.*

***Ключові слова:** зварники, зварювальні аерозолі, хром шестивалентний, наноспецифічний ризик.*

**Вступ.** У світі налічується близько 5 млн осіб, що зазнають впливу зварювальних аерозолів (ЗА), тоді як в Україні до початку ХХІ ст. налічувалось 1,65 тис підприємств та організацій, на яких було зайнято 72,1 тис зварників. На жаль, протягом останніх десятиріч спостерігається спад виробництва, скорочення підприємств машино- та судобудівництва, відсутність якісного контролю умов праці. Своєю чергою, незадовільні умови праці представників зварювальних професій обумовлені тривалим впливом шкідливих факторів виробничого середовища, у першу чергу, компонентами ЗА [1].

Незважаючи на те, що ЗА як професійна шкідливість вивчаються досить давно, до цих пір залишаються не з'ясованими багато питань стосовно залежності їх біологічної агресивності від основних фізико-хімічних властивостей. До останніх можна віднести дисперсність частинок твердої складової зварювальних аерозолів (ТСЗА), їх структурні параметри, розчинність окремих сполук тощо.

Зварники належать до групи високого ризику захворювання на рак, при цьому одним з найбільш чутливих параметрів для оцінки ризику є концентрації хрому шестивалентного (Cr (VI)) у зоні дихання зварника. Як відомо, у 2017 році Міжнародна Агенція з Вивчення Раку (МАВР)

класифікувала ЗА як канцероген 1-ї групи [2]. Епідеміологічні дослідження сполук хрому продемонстрували сильний зв'язок між впливом Cr (VI) і смертністю від раку легенів, а також позитивні асоціації з раком носа та носової порожнини [3, 4].

Також слід зазначити, що концентрація пилу ЗА в повітрі робочих приміщень більшості збірно-зварювальних виробництв не відповідає гігієнічним регламентам, при цьому провідна фракція ЗА представлена наночастинками [3, 5]. Як відомо, в останні роки накопичено достатньо експериментальних даних, які свідчать на користь того, що речовинам в нанодіапазоні властива значна біологічна активність і пошкоджувальна дія [4].

Зокрема, результати досліджень свідчать про однакову природу та схожі механізми утворення ТСЗА при зварюванні електродами з різними видами покриттів. Головними складовими всіх ТСЗА є частинки нанорозмірів. Переважно, вони згруповані в агломерати, що налічують від декількох до тисяч частинок, які складаються переважно зі сполук лужних металів, силікатів і оксидів заліза. При цьому, інтегральний хімічний склад нанорозмірних частинок ТСЗА суттєво залежить від виду електродного покриття [5]. Зазначена обставина є надзвичайно важливою з точки зору потенційно небезпечної взаємодії ЗА з організмом людини та обумовлює необхідність досліджень нанорозмірних фракцій ТСЗА.

**Мета дослідження** полягала в оцінці «наноспецифічного» ризику при використанні експериментальних покритих електродів зі зниженим вмістом Cr (VI).

**Матеріали та методи досліджень.** З метою оцінки емісії наночастинок в повітря робочої зони при зварюванні високолегованими марками дослідних електродів з рутиловим видом покриття (дві марки: «14-25» та «14-32») зі зниженим вмістом Cr (VI) (Табл.1.), використовували дифузійний аерозольний спектрометр ДАС 2702, «АероНаноТех». Цитотоксичність оцінювали за допомогою способу експрес-оцінки токсичності ЗА *in vitro* на підставі експериментально визначеного індексу цитотоксичності ( $I_c$ ) на серійному аналізаторі АТ-05 [6].

Наноспецифічний ризик розраховували за допомогою підходу «контрольних смуг» [7, 8].

**Результати та їх обговорення.** Попередніми дослідженнями встановлено, що зварювання експериментальними електродами зі зниженим вмістом Cr (VI) супроводжується емісією в повітря робочої зони частинок нанодіапазону (1-100 нм), що відрізняється вмістом нанорозмірних металів в різний період часу (Рис.1, 2).

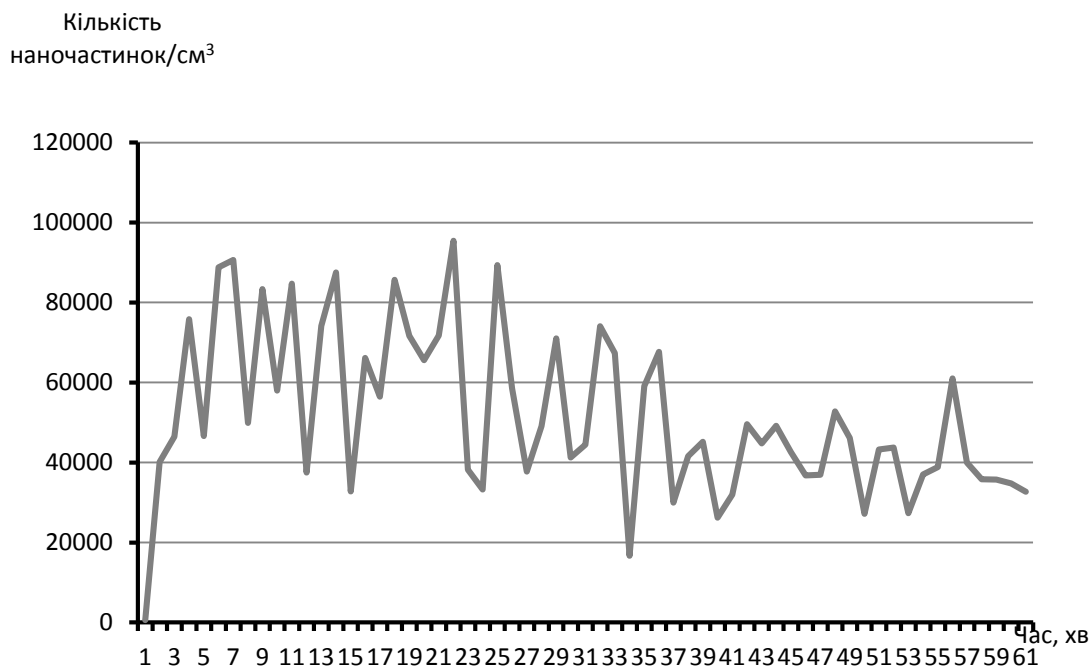


Рис. 1. Динаміка концентрації частинок 1-100 нм в повітрі робочої зони після зварювання електродом «14-25»

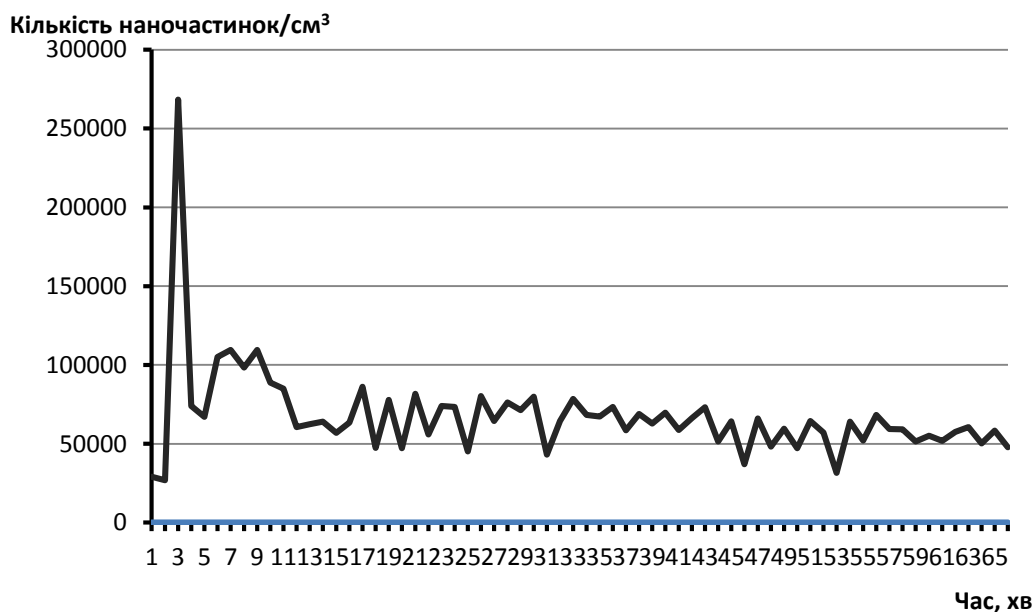


Рис. 2. Динаміка концентрації частинок 1-100 нм в повітрі робочої зони після зварювання електродом «14-32»

Дослідні електроди при зварюванні продемонстрували тенденцію щодо зменшення емісії в повітря робочої зони нанорозмірних металів, зокрема, хрому, що кореспондує зі зниженням вмісту цього елементу в їхньому складі.

Зокрема, в повітрі робочої зони при зварюванні дослідним електродом «14-25» методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП) виявлено нанорозмірні хром, марганець, цинк, залізо, кобальт, мідь, кремній, магній, алюміній, кадмій, фосфор. Своєю чергою, при зварюванні дослідним електродом «14-32» в повітрі робочої зони виявлено нанорозмірний цинк, кремній, магній, алюміній, кадмій, натомість, не виявлено хром [9].

Обидва досліджувані зразки ТСЗА виявили цитотоксичну дію *in vitro*. Значення індексу токсичності ТСЗА дослідного електроду «14-25» становили 31,3%, натомість  $I_t$  ТСЗА дослідного електроду «14-32» становив 66% та наближався до значення, при якому зразок вважається нетоксичним (70-120%) (табл.1).

Таблиця 1

**Гігієнічна характеристика ЗА, що утворюються при застосуванні електродів для зварювання високолегованих сталей, та індекс токсичності ТСЗА ( $I_t$ , %)**

Марка електроду	$I_t$ , %	Масова частка основних компонентів ЗА, %					
		$Cr^{+6}$	$Cr^{+3}$	<i>Ni</i>	<i>Mn</i>	$F_D^-$	$F_H^-$
14-25	31,3	1,96	2,62	1,47	4,81	11,68	1,30
14-32	66,2	не виявл.	3,91	1,39	5,20	5,76	1,56

Отже, зниження в покритті електродів для зварювання високолегованих хромонікелевих сталей вмісту Cr (VI) дозволяє зменшити рівень виділення в повітря Cr (VI) та впливає на цитотоксичність ТСЗА.

На думку експертів Наукового Комітету з вперше ідентифікованих ризиків для здоров'я Європейської Комісії, слід розмежовувати ситуації, коли необхідним є традиційний підхід до оцінки ризику, або потрібно проводити «наноспецифічну» оцінку ризику. Зокрема, проведення «наноспецифічної» оцінки ризику доцільно у випадках, коли виробнича діяльність супроводжується емісією в повітря робочої зони частинок розміром 1-100 нм [10]. Доступною та доцільною альтернативою аналізу потенційного ризику з подальшим керуванням ним є підхід

«контрольних смуг» (*control banding*), що базується на використанні доступної інформації щодо токсичності матеріалу, який використовується, та рівнів експозиції на робочому місці. Кожна «контрольна смуга» є результатом поєднання розрахункових значень різних аспектів токсичності (як «батьківського» матеріалу, так і самого наноматеріалу) та експозиції (рівні запиленості, кількість та тривалість виробничих операцій, кількість працюючих тощо), та виводить на практичні шляхи щодо керування ризиком з метою його мінімізації. В основу «контрольних смуг» покладено консервативний підхід, відповідно до якого невідомий ризик є ризиком високим, — на невідомий фактор закладено 75% від максимального значення кожного з факторів, що аналізуються. Останнім кроком є використання так званої матриці смуг контролю, за допомогою якої можна запропонувати ті чи інші інженерні чи управлінські заходи щодо зниження ризику [7, 8]. Використання підходу «контрольних смуг» дозволило оцінити ризик при зварюванні високолегованими марками дослідних електродів з рутиловим видом покриття (дві марки) зі зниженим вмістом Cr (VI).

Так, за показниками токсичності електроду «14-25» було нараховано 66,8 балів, тоді як електрод «14-32» отримав за цим показником 50 балів. Своєю чергою, сумарна кількість балів, розрахованих за показниками експозиції, становила 28,75 для електроду «14-25» та 36,25 - для електроду «14-32». Таким чином, якщо зіставити одержані бали за показниками токсичності та експозиції в матриці «смуг контролю», то для електроду «14-25» на перетині отриманих значень є «смуга контролю» СК 2 («місцева вентиляція»), а для електроду «14-32» - «смуга контролю» СК 1 («загальна вентиляція»), яка умовно відповідає відповідно мінімальному ризику (табл. 2).

Таблиця 2

**Матриця смуг контролю в залежності від показників токсичності наноматеріалів та експозиції на робочому місці**

Експозиція	Малоймовірно (0-25)	Менш ймовірно (26-50)	Ймовірно (51-75)	Більш ймовірно (76-100)
Токсичність				
Дуже висока (76-100)	СК 3	СК 3	СК 4	СК 4
Висока (51-75)	СК 2	СК 2 Електрод «14-25»	СК 3	СК 4
Середня (26-50)	СК 1	СК 1 Електрод «14-32»	СК 2	СК 3
Низька (0-25)	СК 1	СК 1	СК 1	СК 2

З цього приводу слід зазначити, що контрольна смуга СК 4 («консультація фахівця») умовно відповідає найвищому ризику та передбачає прийняття широко кола рішень щодо зниження ризику, починаючи з тих, які притаманні контрольним смугам СК 1 («загальна вентиляція»), СК 2 («місцева витяжна вентиляція»), СК 3 («ізоляція та обмеження»), і закінчуючи

адміністративними заходами (тривалість зміни, часті вологі прибирання, провітрювання приміщення, заміна наноматеріалу та ін.), а також рекомендаціями щодо засобів індивідуального захисту.

**Висновки.** Встановлено, що зниження в покритті електродів для зварювання високолегованих хромонікелевих сталей вмісту Cr (VI) дозволяє зменшити рівень виділення в повітря робочої зони хрому, позитивно відбивається на показниках цитотоксичності ТСЗА та супроводжується зниженням ризику несприятливого впливу нанорозмірних фракцій ТСЗА.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лубянова И.П. Избыточное железо и патологии у рабочих сварочных профессий /за ред. Ю.И. Кундієва. Киев: Авиценна, 2013. 238 с.
2. Guha N., Loomis D., Guyton KZ., Grosse Y., El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *The Lancet Oncology*. 2017.18(5). 581–582.
3. Yatera K., Morimoto Y., Ueno S., Noguchi S., Kawaguchi T. et al. Cancer Risks of Hexavalent Chromium in the Respiratory Tract. *J UOEH*. 2018. 40(2).
4. Yang S.Y., Lin J.M., Lin W.Y., Chang C.W. Cancer risk assessment for occupational exposure to chromium and nickel in welding fumes from pipeline construction, pressure container manufacturing, and shipyard building in Taiwan. *J Occup Health*. 2018. 60(6). 515-524.
5. Straif K., Benbrahim-Tallaa L., Baan R., Grosse Y., Secretan B., et al. A review of human carcinogens-Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*. 2009. 10(5). 453-4.
6. Спосіб експрес-оцінки токсичності зварювальних аерозолів in vitro пат. **110801**Україна : МПК: G01N 21/01, G01N 33/48; заявл. 29.03.2016 ; опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20.
7. Brouwer DH. Control Banding Approaches for Nanomaterials. *Ann Occup Hyg*. 2012. 56 (5). 506-514.
8. Zalk DM., Heussen GH. Banding the world together; the global growth of control banding and qualitative occupational risk management. *Safety Health Work*. 2011. 4. 375-379.
9. Рязанов А. В., Андрусишина І.М., Демецька О.В. Методологічні аспекти оцінки емісії нанорозмірних фракцій твердої складової зварювальних аерозолів, що утворюються при зварюванні покритими електродами. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2018. 1. 32-37.
10. Kuempel E.D. Geraci C.L., Schulte P.A. Risk assessment and risk management of nanomaterials in the workplace: translating research to practice . *Ann Occup Hyg*. 2012. 56 (5). 491-505.

#### REFERENCES

1. Lubyanova I.P., Kundiev Yu.I (Ed) (2013) Excess iron and pathologists in welding professions. Kyiv: Avicenna.



2. Guha N., Loomis D., Guyton KZ., Grosse Y., El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *The Lancet Oncology*. 2017.18(5). 581–582.
3. Yatera K., Morimoto Y., Ueno S., Noguchi S., Kawaguchi T. et al. Cancer Risks of Hexavalent Chromium in the Respiratory Tract. *J UOEH*. 2018. 40(2).
4. Yang S.Y., Lin J.M., Lin W.Y., Chang C.W. Cancer risk assessment for occupational exposure to chromium and nickel in welding fumes from pipeline construction, pressure container manufacturing, and shipyard building in Taiwan. *J Occup Health*. 2018. 60(6). 515-524.
5. Straif K., Benbrahim-Tallaa L., Baan R., Grosse Y., Secretan B., et al. A review of human carcinogens-Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*. 2009. 10(5). 453-4.
6. Method for express evaluation of toxicity of inert aerosol in vitro Pat. 110801 Ukraine: IPC: G01N 21/01, G01N 33/48; declared 03/29/2016; publ. 10/25/2016, Bull. Number 20.
7. Brouwer DH. Control Banding Approaches for Nanomaterials. *Ann Occup Hyg*. 2012. 56 (5). 506-514.
8. Zalk DM., Heussen GH. Banding the world together; the global growth of control banding and qualitative occupational risk management. *Safety Health Work*. 2011. 4. 375-379.
9. Ryazanov A. V., Andrusyshyna I. M., Demetska O. V. Methodological aspects of assessing the emission of nanosized fractions of the welding aerosol solid component forming during welding with coated electrodes. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2018. 1. 32-37.
10. Kuempel E.D. Geraci C.L., Schulte P.A. Risk assessment and risk management of nanomaterials in the workplace: translating research to practice. *Ann Occup Hyg*. 2012. 56 (5). 491-505.

## **ОЦЕНКА НАНОСПЕЦИФИЧНОГО РИСКА ПРИ СВАРКЕ ПОКРЫТЫМИ ЭЛЕКТРОДАМИ С ПОНИЖЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ХРОМА (VI)**

Луговской С.П., Демецкая А.В., Мовчан В.А., Палийчук С.П.

*Аннотация. Сварщики относятся к группе высокого профессионального риска, при этом одним из самых чувствительных параметров для оценки риска является концентрации хрома шестивалентного (Cr (VI) в зоне дыхания сварщика. Известно, что эмиссией наночастиц в воздух рабочей зоны могут сопровождаться как производственные процессы, конечным продуктом которых есть наноматериалы, так и процессы, которые непосредственно не связаны с нанотехнологиями, в частности электросварки. Было оценено «наноспецифичный» риск при использовании экспериментальных покрытых электродов с пониженным содержанием Cr (VI). Установлено, что снижение в покрытии электродов для сварки высоколегированных хромоникелевых сталей содержания Cr (VI) позволяет уменьшить уровень выделения в воздух рабочей зоны Cr (VI), а также положительно отражается на показателях цитотоксичности твердой составляющей сварочного аэрозоля (ТСЗА) и сопровождается снижением риска неблагоприятного влияния наноразмерных фракций ТСЗА.*

*Ключевые слова: сварщики, сварочные аэрозоли, хром шестивалентный, наноспецифичный риск.*

## **NANOSPECIFIC RISK ASSESSMENT DURING WELDING WITH COATED ELECTRODES WITH REDUCED Cr (VI) CONTENT**

Lugovskiy S.P., Demetska O.V., Movchan V.O., Paliichuk S.P.

*Abstract. Welders belong to the high risk of cancer, with one of the most sensitive parameters for assessing the risk is the concentration of chromium hexavalent (Cr (VI) in the breathing zone of the welder. It is known that the emission of nanoparticles into the air of the working area can be accompanied as production processes, finite the product is nanomaterials and processes that are not directly related to nanotechnology, in particular electrical welding.*

*The "nanospecific" risk was assessed during the use experimental coated electrodes with low Cr (VI) content. It has been found that the reduction Cr (VI) content in the coating of electrodes for welding high-alloy chromium-nickel steels reduces the level of Cr (VI) in the working zone air and is accompanied by a lower risk of the adverse influence of nanoscale fractions of the solid welding component.*

*Keywords: welders, welding fumes, hexavalent chromium, nanospecific risk.*

Луговський Сергій ORCID ID 0000-0002-3948-7026; +38(066) 308 86 12, lugsp61@gmail.com

Демецька Олександра ORCID ID 0000-0002-8174-7813

Мовчан Валентина ORCID ID 0000-0002-6712-7976

Палійчук Сергій ORCID ID 0000-0001-9906-6525

## ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СПИРТОВМІСНИХ ДЕЗАСОБІВ «ДЕЗОДЕРМ» І «САНОБОРЕБРАД»

Лукаsevич Н.Ф., Геник І.Д.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. Представлені результати експериментальних досліджень з встановлення параметрів токсичності дезасобів «Дезодерм» і «Саноборобрад» при різних шляхах надходження в організм ссавців. Вивчені дезінфекційні засоби є помірно та мало небезпечними, відповідно, при пероральному поступленні, належать до малонебезпечних речовин при одноразовому епідермальному впливі. Подразнююча дія на слизові оболонки очей залежить від концентрації активної речовини і наповнювачів, які входять в їх рецептуру. Робочі концентрації при багаторазовому епідермальному впливі не викликають подразнюючої дії та несприятливого впливу на організм лабораторних тварин.*

**Ключові слова:** дезінфекційні засоби «Дезодерм» і «Саноборобрад», параметри токсичності, подразнююча дія

**Вступ.** Протягом усієї історії людство супроводжували інфекційні хвороби. Нормалізації ситуації, зниженню ризику поширення осередків інфекційних захворювань, крім ряду необхідних заходів, сприяє застосування дієвих антисептиків - дезінфекційних засобів. Сучасний арсенал дезінфекційних засобів нараховує значну кількість препаратів з різними комерційними назвами, біологічноактивними діючими речовинами, серед яких є хлороактивні сполуки, перекись водню, альдегіди, на основі спиртів та четвертинних амонієвих сполук. У зв'язку з цим, виникає потреба у пошуку дезінфекційних засобів, які були б високоефективними, але при цьому характеризувались низькою токсичністю та екологічною безпечністю для здоров'я людей в конкретних умовах використання. До таких препаратів належать спиртовмісні дезінфектанти [2,3].

Наведені дані свідчать про необхідність токсикологічного скринінгу дезінфікуючих засобів.

**Мета дослідження** — вивчити токсичні властивості дезінфекційних засобів «Дезодерм» і «Саноборобрад», їх вплив на організм ссавців при різних шляхах поступлення.

**Матеріали та методи досліджень.** Об'єктами досліджень були дезінфекційні засоби вітчизняного виробництва «Дезодерм» і «Саноборобрад», активною основою яких є ізопропіловий спирт. Дезінфекційний засіб «Дезодерм» використовується для гігієнічної та хірургічної дезінфекції (антисептики) рук медичного персоналу закладів охорони здоров'я, а саме дитячих стаціонарів, стоматологічних клінік, акушерсько-гінекологічних клінік, пологових будинків, відділень неонатології, палат, блоків і відділень реанімації та інтенсивної терапії

новонароджених, педіатричних відділень, клінік пластичної хірургії, хірургічних бригад тощо. Для дезінфекції шкіри пацієнта: операційне та ін'єкційне поле, інвазивне медичне втручання, щеплення, установка внутрішньо-судинних пристроїв, таких як центральний венозний катетер, катетер для спинальної або епідуральної анестезії, при внутрішньом'язових, внутрішньошкірних та інших маніпуляцій. Дезінфекційний засіб «Саноборебрад» застосовують для дезінфекції медичних стоматологічних свердел та інших обертових інструментів, інструментів, що застосовуються при кишкових і крапельних інфекціях бактеріальної (включаючи туберкульоз) етіології, вірусних інфекціях з парентеральним механізмом передачі збудника (гепатити, СНІД тощо) та кандидозах.

Для експерименту відбирали здорових тварин вагою: щурі - 150-200 г, мурчаки - 300-350 г. Піддослідні тварини були розділені на групи та ідентифіковані за допомогою індивідуальних міток. При пероральному надходженні препаратів схема експериментальних досліджень включала наступні етапи: визначення ступеню і характеру гострої ентеральної токсичності на безпородних білих щурах експрес-методом Дейхмана і Ле Бланка та за розширеною методикою пробіт-аналізу за В.Б. Прозоровським з наступним визначенням класу токсичності. Визначення середнього часу загибелі тварин  $ET_{50}$  проводили за методом Красовського Г.Н., токсично-кумулятивний ефект встановлювали за індексом кумуляції згідно методу Б.М.Штабського. В динаміці, протягом 14 діб, визначали інтегральні показники токсичної дії: поведінку, споживання корму і води, масу тіла щурів. Особливу увагу звертали на час виникнення і характер інтоксикації, терміни загибелі тварин. Загинувших тварин піддавали патологоанатомічному дослідженню. Для розтину відбирали тільки тих особин, загибель яких настала не пізніше, ніж за 3-5 годин після дослідження. Для оцінки токсичної дії препаратів використовували статистичну величину середньо-смертельну дозу - ЛД<sub>50</sub>, що являє собою кількість речовини, що викликає загибель 50% піддослідних тварин. Величина ЛД<sub>50</sub> розраховується за удосконаленим методом пробіт-аналізу В.Б. Прозоровського з подальшою статистичною обробкою одержаних даних.

Для токсикометричної оцінки шкірно-резорбтивної дії препарату проводились дослідження на білих щурах методом однократної та багатократної 4-х годинної аплікації речовини на шкіру хвоста (пробірко-хвостова проба) в нативному вигляді і в розведенні 1:1. Тварин поміщали в «будиночки» з отворами для хвоста. Хвіст занурювали в дезрозчини на 2/3 довжини в пробірку на 4 години, виключаючи можливість інгаляції препарату (випаровування з пробірки). Про ступінь шкірно-резорбтивної дії робили висновок за токсикологічними показниками (летальний ефект, час та ступінь прояву ознак інтоксикації, зміна приросту маси тіла тощо).

Оцінка можливості провокування шкірно-подразнюючого ефекту деззасобів проведена із застосуванням комплексної схеми обліку ушкодження шкіри. Найбільш наближеною до реальних умов використання досліджуваного препарату та зручною для виявлення шкірно

подразнюючого ефекту є метод щоденних аплікацій на депільовані ділянки шкіри бокової поверхні тулуба мурчаків в дозі 2500 мг/кг. Вплив на стан шкіри оцінювали за наявністю гіперемії, набряку, виразок, тріщин, потовщення шкіри, ороговіння епітелію та ступеню прояву ознак подразнення.

Вивчення подразнюючої дії на слизову оболонку очей проводили на кролях, яким одноразово в кон'юнктивальний мішок правого ока вносили 50-100 мкл засобів в нативному вигляді, ліве око (контроль) - вносились 1 крапля дистильованої води. За кон'юнктивою піддослідних тварин спостерігали 48 годин: через 5 хвилин, через 24 і 48 ч, відзначаючи появу і вираженість гіперемії кон'юнктиви, інтенсивність набряку, виділення. Ступінь подразнюючої дії на слизову оболонку оцінювали в балах.

Після закінчення досліджень проводили макроскопічне обстеження внутрішніх органів тварин. Визначали середньо-смертельну дозу (ЛД<sub>50</sub>) засобів при пероральному і дермальному впливі, місцево-подразнюючі властивості при аплікації на шкіру і слизові оболонки очей.

**Результати та їх обговорення.** Проведена токсиколого-гігієнічна оцінка деззасобу «Дезодерм». Засіб вводили перорально білим безпородним щурам (самцям) в шлунок за допомогою металевого зонда. Для визначення орієнтовно найменшої летальної дози попередні дослідження були проведені за методом V. Deichmann, T. LeBlanc. Характер токсичної дії визначали за показником виживання, поведінкою тварин, споживанням їжі та води. На наступному етапі, в умовах розгорнутого гострого досліду, дослідження проводились на 42 білих щурах в діапазоні доз: 1000-7000 мг/кг, з подальшим визначенням ступеню і характеру гострої ентеральної токсичності. В клінічній картині відмічались симптоми гальмівних процесів, задишка, слабке подразнення слизових оболонок рота. Затруєння в дозах 2000-5000 г/кг викликало загибель тварин протягом першої доби досліду. Загибель тварин фіксувалась на фоні важкого дихання та арефлексії. Стан загального пригнічення щурів тривав – упродовж 1 доби. Реконвалесценція тварин фіксувалась упродовж першого тижня спостереження.

Експрес-методика визначення індексу кумуляції (I<sub>кум</sub>) за методом Б.М.Штабського базується на визначенні часу напівіснування ефекту, виходячи з обліку загибелі піддослідних тварин та середньо-смертельної дози (ЛД<sub>50</sub>) в першу добу та протягом всього періоду спостереження. Всі основні токсикометричні параметри, встановлені на основі експериментальних досліджень та статистично оброблені, склали: ЛД<sub>50</sub> = 3950 мг/кг, ЛД<sub>50/1</sub> = 3950 мг/кг, середній час загибелі щурів ET<sub>50</sub> = 22 год, I кумуляції = 0. Таким чином, за результатами гострих експериментальних досліджень відноситься до помірно токсичних сполук 3 класу небезпеки із слабким ступенем ступенем кумулятивної дії.

При проведенні патологоанатомічного розтину у тварин, які піддавались дії летальних доз (2000 - 7000 мг/кг), видимих змін внутрішніх органів не виявили, за винятком незначного здуття порожнинних органів.

Токсикологічні дослідження деззасобу «Саноборебрад» проводили в розгорнутому гострому досліді з введенням щурам (по 6 особин в групі) доз в діапазоні: 1000- 7000 мг/кг з подальшим визначенням ступеню і характеру гострої ентеральної токсичності. Клінічні ознаки токсичного ефекту (найбільш виражені у тварин, які отримали речовину в дозах 5-7 г/кг): короткочасне початкове збудження (до 3-5 хв.), що змінювалось загальною загальмованістю, затрудненим хрипким диханням, слабким подразненням слизових оболонок рота. Загибель тварин в дозах 5 та 7 г/кг фіксувалась протягом 1 –ї доби. Нормалізація стану та поведінки піддослідних тварин реєструвалось упродовж другої доби. На основі експериментальних та статистично оброблених даних, встановили середньо-смертельну дозу ( $LD_{50}$ ) на рівні 5270 мг/кг.  $LD_{50/1} = 5270$  мг/кг, середній час загибелі щурів  $ET_{50} = 18$  год, І кумуляції = 0. Таким чином, за результатами гострих експериментальних досліджень відноситься до малотоксичних сполук 4 класу небезпеки із слабким ступенем кумулятивної дії.

Токсичний вплив на лабораторних тварин вивчався при інгаляційному впливі засобів «Дезодерм» та «Саноборебрад». Інгаляційне статичне затруєння білих мишей (експериментальне моделювання) за нормальних умов, до загибелі тварин не призводило. В клінічній картині отруєння спостерігалися однотипні симптоми інтоксикації: незначне пригнічення, кволість, подразнення слизової очей (сльозотечія) та дихальних шляхів. Нормалізація загального стану тварин спостерігалась через 4-5 годин після впливу.

При проведенні токсикологічних досліджень препаратів щодо, шкірно-резорбтивного впливу, за результатами 5 пробірково-хвостових проб на білих щурах не відмічали візуальних ознак отруєння організму, клінічних симптомів інтоксикації та летальності тварин не реєструвалось. Приріст маси тіла піддослідних тварин у порівнянні з контролем не змінювався.

Препарати в нативному вигляді було протестовано на гостру нашкірну токсичність на 10 морських свинках. При одно та багаторазовому нанесенні (10 аплікацій) нативних взірців на попередньо депільовану ділянку шкіри бокової поверхні тіла мурчаків (площа 5x5 см, експозиція 4 години) не викликало ознак функціонального порушення шкірних покривів. Спостереження проводились протягом 14 днів. За результатами проведених досліджень встановлено дермальна середньо-летальна доза ( $LD_{50} > 2500$  мг/кг).

Подразнююча дія на слизові оболонки у засобу «Саноборебрад» проявлялась гіперемією і незначним набряком кон'юнктиви. Ці явища проходили через 2 доби після впливу. Більш виражені зміни відзначалися при впливі деззасобу «Дезодерм». Через 3-4 години після внесення в око нативної речовини спостерігались зімкнення очної щілини, через добу з'явилася гіперемія

кон'юнктиви (2 бали), невелика кількість виділень (1 бал). Таким чином, проведені дослідження показали, що ступінь вираженості подразнюючих властивостей залежить від величини концентрації активного інгредієнту.

**Висновки.** Аналізуючи результати вивчення токсичності препаратів за показниками гострого перорального затруєння, деззасоби «Дезодерм» та «Саноборебрад» належать до помірно та малотоксичних сполук, відповідно (III-IV клас небезпеки). Токсичність засобів залежить від кількості активної речовини. Обидва препарати володіють слабкою здатністю до функціональної кумуляції. Препарати не володіють шкірно-резорбтивною та шкірно-подразнюючою дією, проявляють слабо виражені подразнюючі властивості на слизову оболонку очей. За параметрами місцево-подразнюючої дії на шкірні покриви та слизову оболонку деззасоби відносяться до малотоксичних речовин.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сурмашева О.В. Інфекційна захворюваність в Україні/ О.В.Сурмашева, Е.П.Бернасавська, М.О.Росада //Довкілля та здоров'я. 2003. – С. 49–52.
2. Современный подход к выбору дезинфицирующих средств в системе профилактики внутрибольничных инфекций (ВБИ) / И.Ф.Веткина, Л.В.Комаринская [и др.] // ФАРМиндекс Практик. – 2005. – Вып. 7. –С.13–20.
3. Шандала М.Г. Актуальные вопросы общей дезинфектологии / М.Г. Шандала – Избранные лекции. – М. Медицина, 2009 – 111 с.
4. Методические указания. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи. – М. – 1980. – 25 с.
5. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих веществ в воздухе рабочей зоны. – М.– 1980. – С.17.

### REFERENCES

1. Surmasheva O. V. and Bernasavska E. P. (2003), *Infectious Disease Incidence in Ukraine, Dovkillia ta zdorovia*, Kiev, Ukraine
2. Vietkina I. F. and Komarinskaia L. V. (2005), A modern approach to the selection of disinfectants in the system of prevention of hospital-acquired infection (HAI), Vol. 7, Pharmindex Practitioner.
3. Shandala M. G. (2009), Actual issues of general disinfectology, Meditsina, Moscow, Russia.
4. I approve eputy Chief state sanitary doctor of the USSR ZAICHENKO A.I. (1980), Assessment of the Effect of Hazardous Chemical Compounds on the Skin and Substantiation of the Maximum Permissible Levels of Skin Contamination Methodology Guidelines.

5. I approve eputy Chief state sanitary doctor of the USSR ZAICHENKO A.I. (1980), *Methodology guidelines regarding* formulation of studies on the irritant properties and the substantiation of the maximum permissible concentrations of selective substances in the working zone air.

### **ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПИРТОСОДЕРЖАЩИХ ДЕЗСРЕДСТВ «ДЕЗОДЕРМ» И «САНОБОРЕБРАД»**

*Аннотация. Представлены результаты экспериментальных исследований по установлению параметров токсичности дезсасобив «Дезодерм» и «Саноборобрад» при различных путях поступления в организм млекопитающих. Изучены дезинфекционные средства умеренно и мало опасными, соответственно, при пероральном поступлении, относятся к малоопасных веществ при однократном эпидермальном воздействии. Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз зависит от концентрации активного вещества и наполнителей, которые входят в их рецептуру. Рабочие концентрации при многократном эпидермальном воздействии не вызывают раздражающего действия и неблагоприятного воздействия на организм лабораторных животных.*

**Ключевые слова:** дезинфицирующие средства «Дезодерм» и «Саноборобрад», параметры токсичности, раздражающее действие

### **TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SPIRITUALLY DISABLED DESODM AND SANOBORBRAD**

Lukasiewicz N.F., Henyk I.D.

*Abstract. The results of experimental studies on the determination of the toxicity parameters of desoderms "Desoderm" and "Sanoborebrad" in different ways of entering the body of mammals are presented. The disinfectants studied are moderate and low-risk, respectively, when administered orally, belong to low-risk substances with single epidermal exposure. Irritating effect on the mucous membranes of the eyes depends on the concentration of the active substance and the fillers that are included in their formulation. Working concentrations at repeated epidermal action do not cause irritating effect and adverse effect on the body of laboratory animals.*

**Keywords:** *desoderm and Sanoborebrad disinfectants, toxicological studies, mammals.*

Лукаевич Надія ORCID ID 0000-0002-0610-1254; +38(067) 851 06 14, toxicol@ukr.net.

Геник Ігор ORCID ID 0000-0001-8877-1982



## УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ ПИРЕТРОЇДІВ У ХАРЧОВИХ ПРОДУКТАХ МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Мисак Л.М., Шевчук Л.П.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

*Анотація. Необхідність у проведенні скринінгу забруднювачів у харчових продуктах (зокрема пестицидів) вимагає ефективної та чутливої методики аналізу. Існує проблема контролю по визначенню пестицидів в продуктах харчування. Складність здійснення такого контролю пов'язана з необхідністю проведення якісної пробопідготовки, ідентифікації і визначення вмісту мікрокількостей пестицидів в харчовій продукції на рівні гігієнічних нормативів. В даній роботі пропонується оптимізована методика газохроматографічного визначення синтетичних пиретроїдів(перметрин, циперметрин, суміцидин, дельтаметрин) при їх сумісній присутності в продуктах харчування та сировині з використанням капілярної колонки та програмування температури.*

**Ключові слова:** синтетичні пиретроїди, газова хроматографія, продукти харчування.

**Вступ.** Препарати на основі синтетичних пиретроїдів (перметрину, циперметрину, суміцидину та ін.) широко використовуються для обробки сільськогосподарських тварин та рослин, а також садів. Крім цього їх використовують для обробки тканин. Залишки пестицидів потрапляють в корми і в кінцевому результаті в продукти харчування тваринного і рослинного походження. При обробках худоби та птиці пестициди виявляють в молоці, м'ясі, яйцях і жири тварин. Синтетичні пиретроїди дуже токсичні для риб і особливо для бджіл.

Завдання забезпечення харчової безпеки є дуже актуальним для здоров'я населення. Одним із основних напрямів вирішення цього завдання є розробка сучасних аналітичних методів аналізу якості і безпеки харчової продукції. Для аналітичного контролю залишкових кількостей пиретроїдних інсектицидів в їжі, об'єктах сільського господарства та навколишнього середовища використовують методи хроматомаспектрометрії [1, 2, 3], високоефективної рідинної хроматографії [1, 2, 3], тонкошарової хроматографії і газової хроматографії [4, 5, 6-12], капілярного електрофорезу [13]. У зазначених роботах запропоновані методики визначення одиничних пестицидів, і взаємний вплив пестицидів при їх спільному застосуванні не вивчено.

**Мета роботи.** Метою роботи було удосконалення методики газохроматографічного визначення суми пиретроїдів при їх одночасній присутності в пробах харчових продуктів, підбір оптимальних умов для розділення, ідентифікації та їх кількісного визначення.

**Матеріали та методи досліджень.** Матеріали - стандартні зразки розчинів пиретроїдів у гексані з концентрацією 0,1 мг/мл; гексан для хроматографії. Газ-носій - азот високої чистоти для хроматографії.

Метод - газохроматографічний, обладнання: газовий хроматограф «Кристал- 2000» з капілярною колонкою DB -5 ( 30 X 0.32 X 0,5) та електронно-захоплювальним детектором (ДЕЗ). Програмне забезпечення для обробки даних на базі персонального компютера ІВМ.

**Результати та їх обговорення.** Складність ідентифікації пиретроїдів полягає в тому , що кожен з них складається з кількох ізомерів і на хроматограмі виходить 2-4 піками (рис. 1, табл. 1), а для кількісного їх визначення необхідно сумувати площі піків ізомерів. Для розділення суми пиретроїдів та їх ідентифікації застосовано капілярну колонку та програмування температури колонки.

Умови хроматографування: температура випарника - 290°C, температура детектора: 330 °С, темпкратура колонки: ТК1 100°C t1 2°хв. V2 15°C/хв. ТК2 280°C t2 27°хв. V3 0°C/хв. ТК3 0°C, час аналізу - 42 хв. Розхід азоту - Гн1: 40мл/хв. Гн2: 50мл/хв.У випаровувач хроматографа вводили 1 мкл проби.

На рис. 1 представлена хроматограма розділення суміші пиретроїдів методом газової хроматографії на хроматографі з електронно-захоплювальним детектором (ДЕЗ).

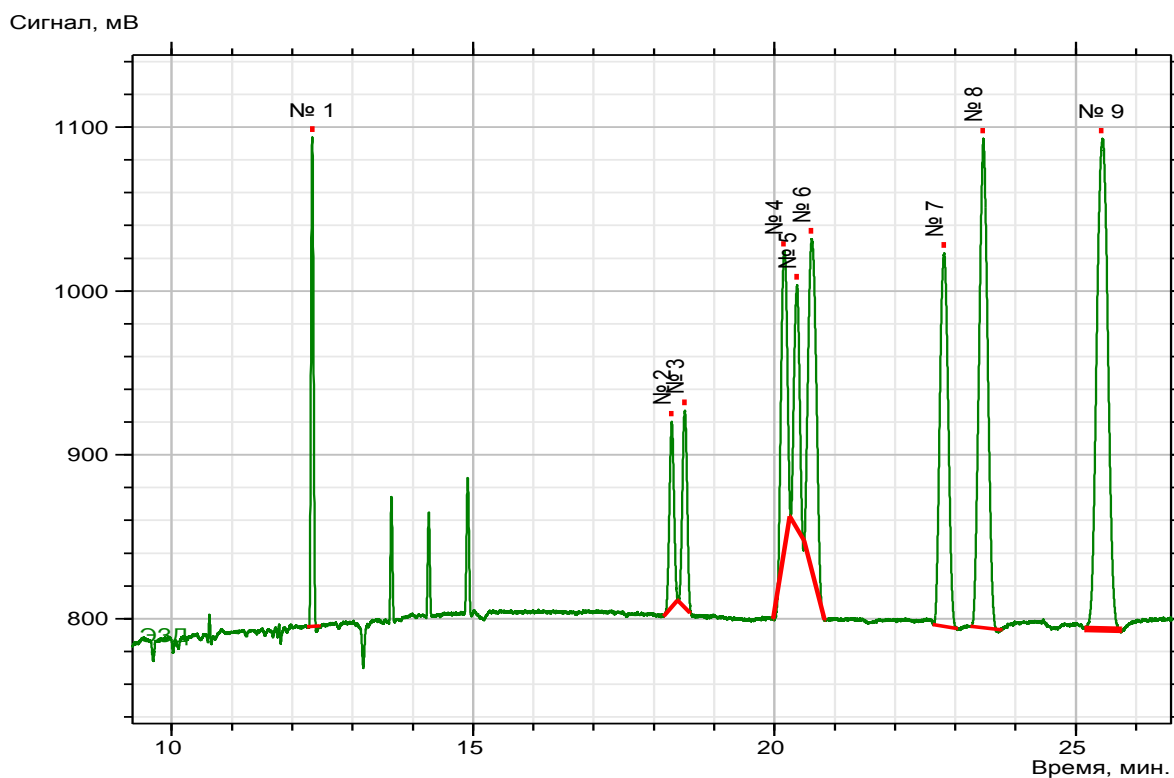


Рис. 1. Хроматограма пиретроїдів

1, 2, 3 - ізомери амбушу (перметрину); 4, 5 ,6 - ізомери цимбушу (циперметрину);

7, 8 - ізомери суміцидину (фенвалерату);9 - дельтаметрин (децис)

**Параметри сигналу при аналізуванні пиретроїдів**

№	Речовина	Концентрація введеної проби, мкг/мл	Час утримування, хв.	Висота піків (ум. од.)	Площа піків (ум. од.)
1	Амбуш (ізомер)	25,0	12,328	298,55	14,846
2	Амбуш (ізомер)		18,288	113,41	9,983
3	Амбуш (ізомер)		18,506	120,13	10,941
4	Цимбуш (ізомер)	25,0	20,151	184,50	21,788
5	Цимбуш (ізомер)		20,367	148,29	15,434
6	Цимбуш (ізомер)		20,608	200,99	31,100
7	Суміцидин (ізомер)	25,0	22,805	227,61	36,349
8	Суміцидин (ізомер)		23,455	298,37	49,067
9	Децис	25,0	25,425	299,40	64,448

В результаті роботи було проаналізовано отримані хроматограми і встановлено: один пиретроїд може виходити кількома піками, що пояснюється тим, що пиретроїди складаються з кількох ізомерів. Тому для кількісного визначення пиретроїдів необхідно добитися ефективного розділення піків ізомерів під час хроматографування. При цьому встановлено такі оптимальні умови: газовий хроматограф «Кристал- 2000» з електрозахватним детектором; колонка DB -5 ( 30 X 0.32 X 0,5 ) ; температури: випарника - 290°C, детектора: 330°C , колонки: ТК1 100°C t1 2°хв. V2 15°C/хв. ТК2 280°C t2 27°хв. V3 0°C/хв. ТК3 0°C, час аналізу- 42 хв. Розхід азоту - Гн1: 40мл/хв. Гн2: 50мл/хв. Об'єм проби, яка вводилася в хроматограф - 1 мкл.

Таким чином, було досягнуто умов, при яких досліджувані пиретроїди (перметрин, циперметрин, суміцидин, дельтаметрин) добре розділяються і мають достатню різницю у часі утримання.

**Висновки.** Розроблено оптимізовану методику газохроматографічного визначення суми пиретроїдів в пробі, яка може бути використаною для скринінгу пестицидів у різних матрицях при їх сумісній присутності.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амелин В.Г., Лаврухин Д.К., Третьяков А.В. Определение пестицидов различных классов в пищевых продуктах методами газожидкостной хроматографии. -2013 г.
2. В.Д. Чмиль. Современные тенденции развития методов анализа остатков пестицидов ( по материалам 10 Международного Конгресса ИЮПАК по химии защиты растений.) Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев
3. Амелин В.Г., Большаков Д.С., Третьяков А.В. Идентификация и определение синтетических пиретроидов , хлорпирифоса и неоникотиноидов в воде методами газовой и жидкостной хроматографии. *Журнал аналитической химии* , 2012, стр.398, Москва.
4. Lambda-cyhalotrin; Pesticide Information Profile / EXTOXNET, (<http://pmep.cce.carnele.edu/profiles/extoxnet/haloxyp-methylparathion/lambda-cyhalo-trin-ext.html>).
5. The pesticide Manual. Inearparating The Agrochemical Handbook/Editor: Clive Tomlin.-Tenth Edition.- erop Protection Publications, 1194.
6. Сравнительная характеристика новых неоникотиноидных инсектицидов. Ермолова Л.В., Проданчук Н.Г, Жминько П.Г., Лепешкин И.В. *Современные проблемы токсикологии.*- 2004.- № 2.- С. 4-7.
7. Методические указания по определению новой группы синтетических пиретроидов (карате, циболт, децис, фастак, данитол) в растениях, почве, воде водоемов хроматографическими методами № 4344-87: Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде: Справочник.Т 1.- М.: Колос, 1992.- С. 301-307.
8. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: *ДСанПіН 8.8.1.2.3.4.-0002001*; Затв. МОЗ України 20.09.01.- К., 2001.- 245 с.
9. Tomlin, C.D.S *The Pesticide Manual .World Compendium.10th ed.,UK: The British Crop Protection Council , Surrey, 1994.p.1001*
10. Руденко, Б.А. Высокоэффективные хроматографические процессы. Газовая хроматография - М.: Наука, 2013. - 405 с.
11. Беляев, А.Г. *Современные приборы и методы исследований в технологии продуктов питания* - Курск, 2016. - 184 с.

12. Медянцев, В.Е. Газохроматографическое определение хлорорганических пестицидов в некоторых сельскохозяйственных продуктах . *Вестник Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского*, - 2015,- № 5 - С. 50- 53.

13. Амелин В.Г. , Большаков Д.С., Третьяков А.В. Разделение и определение полярных пестицидов в грунтовых , поверхностных и питьевых водах методом капиллярного электрофореза.-2012. г.

## REFERENCES

1. Amelin V.G., Lavrukhin D.K, Tretyakov A.V(2013), *Opredeleniye pestitsidov razlichnykh klassov v pishchevykh produktakh metodami gazozhidkostnoy khromatografii*. [ Determination of pesticides of different classes in foodstuffs by gas-liquid chromatography.]

2. Chmil V.D.,( 2016), *Sovremennyye tendentsii razvitiya metodov analiza ostatkov pestitsidov* [ Current trends in the development of pesticide residue analysis methods (based on the materials of the 10th International IUPAC Congress on Plant Protection Chemistry.)] Institut ekogigiyeny i toksikologii im. L.I. Medvedya, Kyiv

3. Amelin V.G. , Bolshakov D.S. , Tretyakov A.V. (2012,) *Identifikatsiya i opredeleniye sinteticheskikh piretroidov , khlorpirifosa i neonikotinoïdov v vode metodami gazovoy i zhidkostnoy khromatografii*. [Identification and determination of synthetic pyrethroids, chlorpyrifos and neonicotinoids in water by gas and liquid chromatography] . Journal of Analytical Chemistry, p.398, Moscow.

4. Lambda-cyhalotrin; Pesticide Information Profile / EXTOUNET, available at : <http://pmep.cce.carnele.edu/profiles/extounet/haloxyp-methylparathion/lambda-cyhalo-trin-ext.html>.

5.The pesticide Manual. Inearparating The Agrochemical Handbook/Editor: Clive Tomlin.-Tenth Edition.- erop Protection Publications, 1994.

6. Yermolova LV, Prodanchuk NG, Zhminko PG, Lepeshkin( 2004), *Sravnitel'naya kharakteristika novykh neonikotinoïdnykh insektitsidov* [ Comparative characteristics of new neonicotinoid insecticides. ], IV Modern problems of toxicology.-.- № 2.- P. 4-7.

7. Metodicheskiye ukazaniya (1992) № 4344-87 *Metodicheskiye ukazaniya po opredeleniyu novoy gruppy sinteticheskikh piretroidov (karate, tsibolt, detsis, fastak, danitol) v rasteniyakh, pochve, vode vodoyemov khromatograficheskimi metodami* [ No. 4344-87 Methodical guidelines for the determination of a new group of synthetic pyrethroids (karate, cybolt, decis, fastak, danitol) in plants, soil, water bodies by chromatographic methods] M.: Kolos, 301-307.

8. DSanPiN 8.8.1.2.3.4.-0002001( 2001) , *Dopustymi dozy, kontsentratsiyi, kil'kosti ta rivni vmistu pestytsydiv u sil's'kohospodars'kiy syrovyni, kharchovykh produktakh, povitri robochoyi zony, atmosfernomu povitri, vodi vodoyemshch, grunti* [ Permissible doses, concentrations, quantities and levels of pesticide content in agricultural raw materials, foodstuffs, working zone air, atmospheric air,

water of reservoirs, soils] DSanPiN 8.8.1.2.3.4.-0002001; Zatv. MOZ Ukrayiny 20.09.01.- K., 2001.- 245 .

9. Tomlin, C.D.S *The Pesticide Manual .World Compendium.10th ed.,UK: The British Crop Protection Council , Surrey, 1994.p.1001*

10. Rudenko B.A. ( 2013.) *Vysokoeffektivnyye khromatograficheskiye protsessy. Gazovaya khromatografiya* [ High-performance chromatographic processes. Gas chromatography] - M .: Science, 405 p.

11. Belyaev, A.G.( 2016), *Sovremennyye pribory i metody issledovaniy v tekhnologii produktov pitaniya* [Modern instruments and methods of research in technology of Food] - Kursk,.184 p.

12. Mediantsev, V.E.( 2015), *Gazokhromatograficheskoye opredeleniye khlororganicheskikh pestitsidov v nekotorykh sel'skokhozyaystvennykh produktakh* [Gas chromatographic determination of organochlorine pesticides in some agricultural products.] Bulletin of the NI Nizhny Novgorod University Lobachevsky, № 5 - P. 50- 53.

13. Amelin V.G. , Bolshakov D.S. , Tretyakov A.V. ( 2012) , *Razdeleniye i opredeleniye polyarnykh pestitsidov v gruntovykh , poverkhnostnykh i pit'yevykh vodakh metodom kapillyarnogo élektroforeza.* [ Division and definition polar pesticides in groundwater, surface water and drinking water by capillary electrophoresis.

## **СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИНТЕТИЧНЫХ ПИРЕТРОИДОВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**

Мысак Л.М., Шевчук Л.П.

*Аннотация. Необходимость в проведении скрининга загрязнителей в пищевых продуктах (в частности пестицидов) требует эффективной и чувствительной методики анализа. Существует проблема контроля по определению пестицидов в продуктах питания. Сложность осуществления такого контроля связана с необходимостью проведения качественной пробоподготовки, идентификации и определения содержания микроколичеств пестицидов в пищевой продукции на уровне гигиенических нормативов. В данной работе предлагается оптимизированная методика газохроматографического определения синтетических пиретроиды (перметрин, циперметрин, сумицидин, дельтаметрин) при их совместном присутствии в продуктах питания и сырье с использованием капиллярной колонки и программирования температуры.*

*Ключевые слова: синтетические пиретроиды, газовая хроматография, продукты питания.*

## IMPROVEMENT OF METHODOLOGY DETERMINATION OF SYNTHETIC PYRETHROIDS IN FOOD PRODUCTS METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY

Mysak L.M., Shevchuk L.P.

*Abstract. The need for screening for contaminants in food (including pesticides) requires an effective and sensitive method of analysis. There is a problem of control over the determination of pesticides in food. The complexity of such controls is due to the need for quality sample preparation, identification and determination of the content of micro-quantities of pesticides in food at the level of hygiene standards. This paper proposes an optimized gas chromatographic method for the determination of synthetic pyrethroids (permethrin, cypermethrin, sumicidin, deltamethrin) in their joint presence in food and raw materials using a capillary column and temperature programming*

***Keywords: synthetic pyrethroids, gas chromatography, food.***

Мисак Лариса ORCID ID 0000-0003-4628-0418; (032) 260 09 06; expertiza39@gmail.com

Шевчук Любов ORCID ID 0000-0001-6812-4649

## НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ ТРИАДИМЕФОНУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Призиглей Г.В.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*  
*Анотація. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що*  
*тріадимефон за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу небезпеки,*  
*за параметрами гострої інгаляційної токсичності — до 2 класу небезпеки. Препарат володіє*  
*вираженою кумулятивною активністю, проявляє місцево-подразнюючою дію при нанесенні на*  
*шкіру та слизові оболонки очей, викликає шкірно-резорбтивний ефект.*

*На підставі встановлених параметрів токсичності рекомендовано величину орієнтовно*  
*безпечного рівня впливу (ОБРВ) для тріадимефону у повітрі робочої зони 0,5 мг/м<sup>3</sup>, аерозоль.*

**Ключові слова:** *тріадимефон, параметри токсичності, ОБРВ, повітря робочої зони*

**Вступ.** В сучасному світі гостро стоїть проблема насиченості ринку продуктами рослинного сільськогосподарського виробництва, тому проблема підвищення захисту рослин, в тому числі фунгіцидного напрямку, ще довго не буде втрачати актуальності. При цьому одним з найбільш поширених і ефективних є хімічний метод, який, не зважаючи на свої недоліки, ще тривалий час відіграватиме важливу роль у збереженні врожаю основних сільськогосподарських культур [1]. Тому виробництво та застосування пестицидів не сповільнюється, висуваючи проблему безпеки людей, що з ними мають безпосередній контакт.

Серед великої кількості фунгіцидів, що пропонуються на ринку України, одним з найпоширеніших виявляється клас триазолів, яскравим представником якого є тріадимефон. Механізм дії триазолів полягає в інгібуванні біосинтезу ергостерину в мембранах клітин грибів. Ця реакція в бінарній системі рослина-живитель-патоген досить специфічна, тому що рослини не містять ергостерину. Завдяки високій специфічності й ефективності речовин-інгібіторів триазоли стали найбільш поширеними серед фунгіцидів останнього покоління. [2].

Тріадимефон - фунгіцид системної дії, що проявляє захисний (попереджає зараження) та лікувальний (пригнічує розвиток вже наявного зараження) ефект. Загибель грибів проходить на стадії гаусторій і запобігає розвитку міжклітинних гіфів всередині листків, а також пригнічує брунькування споридій, коли дочерні клітини не відділяються від материнської, що призводить до порушення циклу їх розвитку. При обробці насіння препарат пригнічує насінинну та ґрунтову інфекцію, проявляючи викорінюючу дію. Має широкий спектр активної дії на гриби класів аскоміцети, базидіоміцети, в тому числі на збудників септоріозу, борошнистої роси, бурої листової іржі, ринхоспоріозу, фузаріозу. А також виявилися інсектицидні і акарицидні

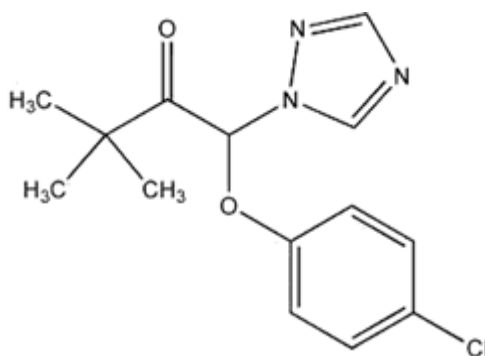


властивості препарату при спостереженні за загибеллю личинок жука-листоїда, що харчувалися листками спориша, обробленими суспензією тріадимефону в концентрації 0, 05% [3].

**Мета дослідження.** Експериментальне встановлення параметрів токсичності тріадимефону та визначення характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин з подальшим розрахунком ОБРВ для повітря робочої зони.

**Матеріали і методи досліджень.** Хімічна назва: Тріадимефон, 1-(4-chlorophenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanone (за CAS ), (RS)-1-(4-chlorophenoxy)-3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one (за IUPAC), Тріадимефон (Байлетон), Тріадимефон (Байтан), байлетон, тозовіт, азовіт, азоцен. Реєстраційний номер: CAS № 43121-43-3. Емпірична формула:  $C_{14}H_{16}ClN_3O_2$

Структурна формула:



Агрегатний стан: кристалічна тверда речовина. Колір: безколірна. Запах: слабкий. Молекулярна маса Mr: 294,7 а.о.м. Температура плавлення 82,3°C. Тиск парів при 20°C менше 0,1 мПа. Розчинність: в воді 0,26 г/л; в ізопропанолі 20-40%; в толуолі 40-60%; в циклогексаноні 60-120%; в метиленхлориді 120%. Стабільність: не розкладається на протязі доби в 0,1 Н розчині соляної кислоти; стабільний до 7 днів при рН 1 і 13. [3]

Робота була проведена на білих беспородних щурах-самицях віком 3-3,5 місяці і масою тіла 180-200 г, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальні тварини отримували стандартний гранульований корм з необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм та вимог згідно з положеннями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” [4] та “Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах” [5].

Гостру токсичність препарату визначали на білих щурах [6]. Попередні дослідження для визначення орієнтовно найменшої летальної дози були проведені за методом V. Deichmann, T. LeBlanc. Препарат вводили перорально за допомогою металевого зонда натще у вигляді суспензії з додаванням розчинника олії. За тваринами спостерігали впродовж 14 діб. Клінічні спостереження включали: контроль інтенсивності та характеру рухової активності, стану шкірного покриву, зміни дихання, вживання їжі та води. Визначення індексу кумуляції ( $I_{\text{кум}}$ ) проводили за експрес-методикою Б.М. Штабського, що базується на визначенні часу напівіснування ефекту, виходячи з обліку загибелі піддослідних тварин та  $LD_{50}$  в першу добу та на протязі всього періоду спостереження [7]. Резорбтивно-токсичну і місцево-подразнювальну дію встановлювали на білих щурах методом хвостової проби. Можливість впливу на слизову оболонку визначали шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Упродовж 4-х тижнів проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали за класифікацією A. Majda, K. Chrusaielska [8].

**Результати та їх обговорення.** Пероральне введення білим щурам тріадимефону в дозах 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 мг/кг показало, що у тварин клінічні ознаки токсичного ефекту найбільш виражені у тварин, які отримали препарат в дозах 2000-4000 мг/кг. Клінічна картина отруєння характеризувалась наступними симптомами: гіперактивність, підвищена хаотична рухливість, агресія (позиція бійця), часте дихання, відмова від їжі, спрага, ціаноз лапок та хвостів, геморагічні виділення з носа. Ці симптоми спостерігались протягом 1-ї доби. Загибель тварин в дозах 2000 та 4000 мг/кг фіксувалась на фоні важкого дихання, бокового положення, арефлексії. Значення  $LD_{50}$  для білих щурів знаходиться на рівні 1890 мг/кг.

Є кілька публікацій, що повідомляють про індуковану нейротоксичність тріадимефону у щурів, про що свідчить підвищена рухова активність і стереотипні зміни поведінки. Інтенсивність клінічних ефектів і час відновлення були пов'язані з величиною отриманої дози. У дослідженні щури-самці лінії Long Evans отримували тріадимефон в дозах 0, 50, 100, 200 та 400 мг/кг. Ознаки нейротоксичності проявлялись у вигляді гіперактивності, яка була статистично значущою для проміжних і найвищих доз [9]. Ряд досліджень припускає, що механізм, за допомогою якого тріадимефон викликає нейротоксичність, полягає в його потенціюванні дофамінергічної активності [10].

Індекс кумуляції, встановлений на основі експериментальних досліджень та статистичної обробки, складає 0,23, що відповідає сильному ступеню кумулятивної дії.

Гостра інгаляційна токсичність сполуки досить низька.  $LC_{50}$  перевищує 291 мг/л для щурів, які піддавались впливу речовини протягом чотирьох годинного затруєння [11]. За іншими даними літератури  $LC_{50}$  для щурів коливається від 3,27 мг/л до 3,57 мг/л, а для мишей складає 2,34 мг/л [12].

Препарат викликає подразнення шкірних покривів та слизових оболонок очей, володіє шкірно-резорбтивною активністю, що також підтверджується літературними даними [10,11,12,13].

Гостра токсичність при нашкірному надхоженні також досить низька. Значення LD<sub>50</sub> для шкірної токсичності тріадимефону (Bayleton технічного) більше 1000 мг/кг для щурів і 2000 мг/кг для кролів [13].

У субхронічному 30-денному експерименті щури отримували перорально тріадимефон в дозах 0, 3, 10 та 30 мг/кг/добу. За результатами досліджень було встановлено, що NOAEL (максимальна недіюча доза) відповідає дозі 10 мг/кг/добу, а LOAEL (мінімальна діюча доза) - 30 мг/кг/добу на основі збільшення ваги печінки [10].

Препарат може проникати через непошкоджені шкірні покриви. Молодим дорослим щурам наносили на дорсальні і бічні ділянки спини 0, 100, 300 та 1000 мг/кг/добу тріадимефону (95,9%) 5 разів на тиждень протягом 3 тижнів. Тривалість експозиції склала 6 год. Тварин забивали через 24 години після останньої експозиції. У самок високі дози викликали клінічні ознаки "підвищеної реактивності". Дві самки із групи, що піддавалась впливу високих доз, мали дифузний акантоз. Одна з них також мала незначну гіпертрофію сальних залоз. Інших ефектів не було відмічено, так що значення NOAEL встановили на рівні 300 мг/кг для самок і 1000 мг/кг/добу для самців [10].

При дослідженні репродуктивної токсичності самки щурів, які отримували до 90 мг/кг/добу тріадимефону (Bayleton) протягом трьох поколінь, показали ряд несприятливих ефектів. Не було відзначено жодних ефектів у плодів у дозах, що становлять менше 2,5 мг/кг/добу. При випробуванні середніх доз (близько 15 мг/кг/добу) потомство другого покоління зазнало зменшення приросту ваги. У найвищій дозі у самок спостерігалось зменшення маси тіла та зниження фертильності. В іншому дослідженні, проведеному лише протягом двох поколінь, у щурів-самок виявилось зниження ваги яєчників при дозі 2,5 мг/кг/добу. При 90 мг/кг/добу спостерігалось зниження розміру посліду і життєздатності потомства, поєднане із меншою вагою народженого потомства другого покоління [13].

Тератогенний потенціал тріадимефону (Байлетона) є відносно низьким. Концентрації препарату, що викликали вроджені дефекти у щурів, були досить високими, тому також проявлялися токсичні ефекти для матерів-щурів. Розщелини піднебіння були відзначені у нащадків щурів, які отримували помірну дозу 75 мг/кг/добу (проміжок часу не відзначався). В іншому дослідженні не було відзначено тератогенних ефектів у потомства щурів-самок, які отримували 50 мг/кг/добу тріадимефону (Bayleton) у вигляді емульсії [13].

Розрахунок орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) проводили у відповідності з Методическими указаниями № 4000-85 [14], 4263-87 [15].

Для розрахунку величини ОБРВ використані формули кореляційної регресії № 13, 14 [14] і 71, 72, 73 [15].

$$\text{ОБРВ} = \text{EXP}(0,58 * \text{LN}(\text{LD50}) - 4,51)$$

(13) [14]

$$\text{ОБРВ} = 0,87 \text{ мг/м}^3$$

$$\text{ОБРВ} = \text{EXP}(0,47 * \text{LN}(\text{LD50}) + 0,11 * \text{LN}(\text{LD50}_{\text{шк}}) - 4,66) \quad (14) [14]$$

$$\text{ОБРВ} = 0,70 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБРВ} = 0,58 * \lg(\text{LD50}) - 1,96$$

(71) [15]

$$\text{ОБРВ} = 0,87 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБРВ} = 0,47 * \lg(\text{LD50}) + 0,11 * \lg(\text{LD50}_{\text{шк}}) - 2,02 \quad (72) [15]$$

$$\text{ОБРВ} = 0,87 \text{ мг/м}^3$$

$$\lg \text{ОБРВ} = 0,52 * \lg(\text{LD50}) + 0,04 - 2,1 \quad (73) [15]$$

$$\text{ОБРВ} = 2,2 \text{ мг/м}^3$$

Середня розрахункова величина ОБРВ триадимефону у повітрі робочої зони складає 0,7 мг/м<sup>3</sup>.

Враховуючи виражені кумулятивні властивості сполуки, наявність шкірно-резорбтивної активності, пропонується затвердити значення ОБРВ триадимефону у повітрі робочої зони на рівні 0,5 мг/м<sup>3</sup>, аерозоль.

**Висновки.** Проведеними дослідженнями встановлено, що триадимефон за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу, а за параметрами гострої інгаляційної токсичності — до 2 класу. Володіє вираженою кумулятивною активністю.

Триадимефон проявляє місцево-подразнюючу дію при нанесенні на шкіру та слизові оболонки очей, володіє шкірно-резорбтивною активністю.

Розрахункова величина ОБРВ у повітрі робочої зони для триадимефону складає 0,7 мг/м<sup>3</sup>. Гігієнічний регламент допустимого вмісту у повітрі робочої зони триадимефону рекомендується на рівні 0,5 мг/м<sup>3</sup>, аерозоль.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Попов С.Я., Дорожжина Л.А., Калинин В.А. Основы химической защиты растений: учеб. пособие / Под ред. профессора С.Я Попова. - М.: Арт-Лион, 2003. - 208 с.
2. Андреева Е.И., Зинченко В.А. Системные фунгициды – ингибиторы биосинтеза эргостерина. *Журнал «АгроXXI»*. 2002. №4. с.14-15
3. Триадимефон. URL: [http://www.pesticidy.ru/active\\_substance/triadimefon](http://www.pesticidy.ru/active_substance/triadimefon)

4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series No. 123*. URL: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm> (accessed on 11 April 2005)
5. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 № 249. *Офіційний вісник України*. 2012 р. № 24. с. 82.
6. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1959. 112с.
7. Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 2. Методы исследования). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2013. № 3. с. 8 – 15
8. МУ № 2102-79: Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи [Утв. МЗ СССР 01.11.1979] Изд. офиц. Москва. 1980. 22 с.
9. TRIADIMEFON. *National Library of Medicine HSDB Database*. URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs>.
10. USEPA, Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances; Revised HED Human Health Risk Assessment for Triadimefone (43121-43-3) (February 2006). EPA Docket No.: EPA-HQ-OPP-2005-0258-0003.) URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs>.
11. The Agrochemicals Handbook: Third Edition. Royal Society of Chemistry, Unwin Brothers Ltd., Surrey, England, 1991.
12. The Pesticide Manual. World Compendium. 10th ed. / Tomlin, C.D.S. (ed.). Surrey, UK: The British Crop Protection Council, 1994. p. 1001
13. Triadimefon. U.S. Environmental Protection Agency. (1993). *Office of Pesticides/ HED/SACB. Tox Oneliners*. 3/12/93. URL: <https://archive.epa.gov/pesticides/.../chemical/.../109901.htm>
14. МУ № 4000–85: Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Изд. офиц. Москва. 1985.
15. МУ № 4263- 87: Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: [утв. МЗ СССР 13.03.87] Изд. офиц. Киев, 1988.

#### REFERENCES

1. Popov, S.Y., Dorozhkina, L.A. and Kalinin, V.A. (2003), *Osnovyi himicheskoy zaschityi rasteniy: ucheb. posobie* [Fundamentals of chemical plant protection: textbook. allowance], Art-Lyon, Moscow, Russia.
2. Andreeva E.I and Zinchenko V.A. (2002), “Systemic fungicides are ergosterol biosynthesis inhibitors”, *Zhurnal «AgroXXI»* [Magazine "AgroXXI"], 4, 14-15.

3. *TRIADIMEFON*, available at: [http://www.pesticity.ru/active\\_substance/triadimefon](http://www.pesticity.ru/active_substance/triadimefon)
4. European Communities (EC) (1986), *No. 123: European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*, European Treaty Series, Strasbourg, available at: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>, (accessed on 11 April 2005).
5. Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine (2012), *№249: Poryadok provedennya naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh* [No 249: The procedure for conducting scientific experiments, experiments on animals], Official Bulletin of Ukraine, № 24, p. 82.
6. Belen'kiy M.L. (1959), *Elementy kolichestvennoy otsenki farmakologicheskogo effekta* [Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect], Publishing House of the Academy of Sciences of Latvia, Riga, Latvia.
7. Shtabskiy B.M. (2013), “The doctrine of cumulation and its application in preventive toxicology (Part 2. Research methods)”, *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny* [Actual problems of transport medicine], 3, 8 - 15.
8. Metodicheskiye ukazaniya (1980), *№ 2102-79: Otsenka vozdeystviya vrednykh khimicheskikh soyedineniy na kozhnyye pokrovy i obosnovaniye predel'no dopustimykh urovney zagryazneniya kozh* [MU No. 2102-79: Assessment of the effect of harmful chemical compounds on the skin and substantiation of the maximum permissible levels of skin contamination], Moscow, USSR, (Approve MH USSR 01.11.1979).
9. National Library of Medicine, *TRIADIMEFON*, HSDB Database, available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs>.
10. USEPA, Office of Prevention (2006), *Pesticides, and Toxic Substances; Revised HED Human Health Risk Assessment for Triadimefone (43121-43-3)*, EPA Docket No.: EPA-HQ-OPP-2005-0258-0003), available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs>.
11. *The Agrochemicals Handbook: Third Edition* (1991), Royal Society of Chemistry, Unwin Brothers Ltd., Surrey, England.
12. Tomlin, C.D.S. (ed.) (1994) *The Pesticide Manual. World Compendium. 10th ed.*, The British Crop Protection Council, Surrey, UK.
13. U.S. Environmental Protection Agency (1993), *Office of Pesticides: Triadimefon HED/SACB. Tox Oneliners*, available at: <https://archive.epa.gov/pesticides/.../chemical/.../109901.htm>.
14. Metodicheskiye ukazaniya (1985), *№ 4000–85: Metodicheskiye ukazaniya po ustanovleniyu oriyentirovochnykh bezopasnykh urovney vozdeystviya vrednykh veshchestv v vozdukhke rabochey zony* [No. 4000–85: Guidelines for establishing indicative safe levels of exposure to harmful substances in the air of the working area], Moscow, USSR.

15. Metodicheskiye ukazaniya (1988), № 4263-87: *Metodicheskiye ukazaniya po gigiyenicheskoy otsenke novykh pestitsidov* [No. 4263- 87: Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides, Kiev, Ukraine, (Approved MH USSR 13.03.87).

## **НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВЛИЯНИЯ ТРИАДИМЕФОНА В ВОЗДУХЕ РОБОЧОЇ ЗОНИ**

Призиглей А.В.

*Аннотация. Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что триадимефон по критерию острой пероральной токсичности относится к 3 классу опасности по параметрам острой ингаляционной токсичности - до 2 класса опасности. Препарат обладает выраженным кумулятивным активностью, проявляет местно-раздражающим действием при нанесении на кожу и слизистые оболочки глаз, вызывает кожно-резорбтивного эффекта.*

*На основании установленных параметров токсичности рекомендуется величину ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) для триадимефону в воздухе рабочей зоны 0,5 мг / м<sup>3</sup>, аэрозоль.*

**Ключевые слова:** триадимефон, параметры токсичности, ОБУВ, воздуха рабочей зоны

## **SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE SAFE REFERENCE LEVEL OF IMPACT FOR TRIADIMEFON IN THE AIR OF THE WORKING AREA**

H. V. Pryzhlei

*Abstract/ Triadimefone toxicity parameters were investigated. It was established that according to the criterion of acute oral toxicity, the drug belongs to class 3, and according to the parameters of acute inhalation toxicity - to class 2. Has a pronounced cumulative activity. Has local irritant effect when applied to the skin and mucous membranes of the eyes, has a skin-resorptive effect.*

*According to the data obtained in the experiment, the value of SRLI for triadimefon in the air of the working area, which is 0.7 mg / m<sup>3</sup>, was calculated. Hygienic regulation of the admissible content in the air of the working area of the triadimefone is recommended at the level of 0.5 mg / m<sup>3</sup>, aerosol.*

**Keywords:** triadimefone , SRLI, working area air

Ганна Призиглей ORCID 0000-0003-2939-4595; +38 (067) 853 31 98,

[apryzyglei@yahoo.com](mailto:apryzyglei@yahoo.com)

## ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ СПОЛУК ГАФНІЮ ЯК ОСНОВА ГІГІЄНИЧНОГО РЕГЛАМЕНТУВАННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Туркіна В.А.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького м. Львів, Україна*

*Анотація. Зважаючи на розширення галузі застосування, і відповідно, обсягів виробництва сполук гафнію постає питання про оцінку його небезпеки для працівників в умовах виробництва. Аналіз опублікованих результатів наукових досліджень з питань вивчення токсичних ефектів сполук гафнію показав їх багатовекторність. Враховуючи, що більшість даних було опрелюднено у середині минулого століття, для отримання релевантних даних щодо безпеки даних сполук для працюючого контингенту необхідно проведення токсикологічних досліджень з врахуванням сучасних теоретичних та практичних наукових досягнень у галузі регламентації шкідливих сполук у виробничому середовищі.*

**Ключові слова:** гафній, токсичність, лабораторні тварини

**Вступ.** Гафній вважається стратегічним матеріалом і відомості про масштаби і структуру його сучасного споживання обмежені. Відомо, що світовий попит на гафній зростає, оскільки його унікальні властивості роблять гафній важливим в ключових галузях виробництва. На даний час до найактивніших споживачів сполук гафнію слід віднести атомну, авіаційну, ракетно-космічну, військову, електронну техніку. У ядерній техніці гафній застосовується для систем регулювання ядерних реакторів, а також для виготовлення ядерно-безпечної, корозійностійкої апаратури для переробки та транспортування відпрацьованого ядерного палива. Головним неядерним напрямком використання гафнію є виробництво спеціальних, в тому числі тугоплавких та жароміцних сплавів, де він знаходить застосування як легуюча добавка або в якості основного компонента. В даний час перспективним вважається застосування гафнійвмісних сплавів і композицій у виробництві ріжучих інструментів, спеціальної і вогнетривкої кераміки, спеціальних стекол (замість танталу), конденсаторів тощо. В останні роки з'явилася інформація про перехід на нове покоління мікрочіпів, в яких використовуються напівпровідники на основі оксидів і силіцидів гафнію і, відповідно, передбачається значне збільшення обсягів використання даних сполук [16].

Зважаючи на розширення галузі застосування, і відповідно, обсягів виробництва сполук гафнію постає питання про оцінку його небезпеки для працівників в умовах виробництва.

**Мета дослідження.** Проаналізувати наявні дані щодо токсичності сполук гафнію. З'ясувати невирішені питання даного напрямку досліджень.



**Матеріали і методи досліджень.** Інформаційно-аналітичний пошук проведений у базах MEDLINE, Embase, TOXNET, спеціалізованих журналах України, Росії та Білорусі. Також використовувались посилання, цитовані в ідентифікованих статтях.

**Результати та обговорення.** Дані літератури щодо токсикологічної оцінки сполук гафнію досить обмежені. Переважна більшість наукових даних датується 60-70-ми роками минулого сторіччя.

У літературі зазначається, що сполуки гафнію [2]: токсичні при вдиханні і можуть викликати подразнення слизових; можуть викликати подразнення шкіри; можуть викликати подразнення очей; можуть викликати ураження печінки.

За даними публікацій  $^{181}\text{Hf}$  в складі гідроксіфенілацетату гафнію-натрію після внутрішньовенного введення препарату щурам найбільшу активність проявляв в селезінці, потім в печінці, кістках і нирках. Наднирники, щитоподібна, підшлункова і слинні залози, яєчка виявляли слабку активність. У крові  $^{181}\text{Hf}$  знаходиться у плазмі (95%) і визначається протягом перших 4 днів. Близько 7% дози виділилося упродовж 16 днів, виділення з сечею та калом становили відповідно 2% та 4% [9]. Зазначається, що абсорбція перорально введеного  $^{181}\text{Hf}$  у різних хімічних формах становить 0,04% - 0,13% від отриманої дози. Це пояснюється їх низькою розчинністю у воді [12].

У 60-90х роках минулого століття метаболізм радіогафнію ( $^{175}\text{Hf} + ^{181}\text{Hf}$ ) вивчали методом авторадіографії у самців щурів Sprague-Dawley упродовж 168 днів. Приблизно через 7 днів після ін'єкції сполука у органах за інтенсивністю розподілялась наступним чином: скелет>шкіра>м'язи>печінка. Абсорбція радіогафнію зі шлунково-кишкового тракту щурів становила менше 0,05%. Біохімічні дослідження показали, що радіогафній (приблизно 98,5% іонів металу) зв'язувався переважно з залізотранспортним білком, трансферином, у плазмі крові та в цитозолі печінки [1; 11].

Після внутрішньовенного введення щурам комплексу манделату гафнію відбувалось виведення 5% від дози протягом 4 днів та 7% - протягом 16 днів (5% у сечі, 2% з фекаліями). Накопичення виявлено в селезінці, печінці, скелеті, м'язах і покривних тканинах [5].

Після внутрішньовенного введення колоїдного діоксиду гафнію щурам не спостерігалось значної екскреції протягом 90 днів. За допомогою авторадіографії сполуку виявлено переважно в печінці, значно меншою мірою в селезінці, але не в легенях [9].

Трьохкратне інтродитонеальне введення розчинного оксиду дихлориду гафнію щурам протягом одного тижня (еквівалентно 3,4 мг Hf) викликало накопичення речовини в лімфатичних вузлах [3].

Загалом вважається, що токсиканти, які утворюють колоїдні частинки, зокрема це три- і чотиривалентні катіони (лантан, цезій, гафній) захоплюються спеціалізованими клітинами

ретикулоендотеліальної системи органів і тканин. Для більших частинок більш характерне їх наступне утримання в печінці [7].

Результати дослідження середньо смертельних доз сполук гафнію при внутрішньочеревному введенні щурам наведені у публікації Овецкої Н. М. [17]:

Гафнію діацетатоксид 758 мг/кг

гафнію динітратоксид 560 мг/кг

гафнію дихлоридоксид 850/732 \* мг/кг

\*В знаменнику ЛД50 для мишей.

При введенні гафнію гідриду інтратрахеально щурам в дозі 50 мг; через 1, 3 і 6 міс. встановлено слабо виражену фіброгенну і загальнотоксичну дію, збільшення вмісту оксипроліну в легенях, зниження рівня SH-груп в крові і тканинах внутрішніх органів. Патоморфологічно - потовщення міжальвеолярних перегородок, жирова дистрофія в печінці, в нирках - набухання епітелію звивистих каналців, ендотелію капілярів ниркових клубочків, гіперплазія інтрафолікулярної тканини в селезінці [19]. У щурів через 3 - 6 місяців після інтратрахеальної інстиляції 50 мг гафнію дигідриду (приблизно 200 мг/кг) спостерігалось підвищення рівня ферментів у сироватці крові, які характеризують стан печінки та через 3 місяці відмічались зміни білкового обміну у серці та мозку. Через 6 місяців були помічені біохімічні ознаки легкого легеневого фіброзу. Мікроскопічно спостерігалось потовщення м'язів серця, ознаки жирової дистрофії печінки, пошкодження легенів, нирок та селезінки [13].

Внутрішньошлункове та внутрішньочеревне введення карбиду гафнію карбиду у дозах від 10 до 10000 мг/кг не викликало загибелі мишей Після одноразової внутрішньотрахеальної інстиляції 50 мг гафнію карбиду або гафнію діоксиду (140-200 мг/кг) у щурів через 6 місяців у легенях виявлено дуже незначну реакцію клітин на відкладення пилу та незначне потовщення альвеолярної перегородки. Через дев'ять місяців легені тварин, які піддавались впливу гафнію, виявляли виражену клітинну реакцію навколо пилу, що супроводжувалася помірним виробленням колагенових волокон в альвеолярних стінках. У тварин, що піддавались впливу гафнію карбиду, були ознаки початку фіброзу альвеолярної перегородки та стінок бронхів [14]. Середньосмертельна доза гафнію хлориду при внутрішньочеревному введенні дорівнює 112 (93,3–134,4) мг/кг, загибель тварин відбувалась упродовж 7 днів після введення. У кішок при внутрішньошлунковому введенні гафнію дихлориду в дозах 0,5-2 мг/ кг не спостерігалось помітних ефектів. Препарат в дозі 5 мг/кг знижував артеріальний тиск і викликав зміни ЕКГ. Рівень впливу 10 мг/кг призводив до загибелі експериментальних тварин [4].

Після внутрішньочеревого введення 20 мг/кг гафнію дихлориду мишам відмічено м'язеву слабкість, знижену активність, закриття очей та втрату ваги [6].

У літературі вказується доза 500 мг гафнію тетрахлориду як мінімальна летальна доза при нашкірному шляху нанесення (кролі) [8]. Внутрішньошкірне однократне введення 0,02 мл 0,001% розчину гафнію октагідрату дихлориду у фізіологічному розчині мишам ICR та СВА не призвело до місцевих ефектів, але викликало дисплазію хряща зовнішнього вуха [10]. Місцеве застосування кристалів гафнію тетрахлориду на непошкоджену шкіру кролика протягом 24 годин викликало тимчасове подразнення, ознаки якого зникали через 3 дні. На пошкодженій шкірі (штучно викликані потертості), проте, були глибокі виразки, що не загоювались. Обговорюється, що відмінності між реакцією непошкодженої та пошкодженої шкіри можуть бути пов'язані з утворенням HCl тканинною рідиною. Внутрішньошкірне введення гафнію дихлориду (розведення від 1:10 до 1:100) призводило у мурчаків до подразнення та рубцювання у високих концентраціях. Випробування сполуки при всенні у око викликало транзиторний кон'юнктивіт [4].

Щурам в шлунок протягом 3 тижнів вводили гафнію хлорид в дозі 1/5 від ЛД50. При цьому встановлено слабку загальнотоксичну дію: зміни білкового обміну, зернисту дистрофію печінки і нирок. Відзначено місцевоподразнювальну дію - некротичні і запальні процеси в тонкому кішківник. Введення сполуки аналогічним шляхом в дозі, що дорівнює ЛД50 викликало сильно виражений токсичний ефект і специфічний подразнювальний ефект [18].

При щоденному 5-годинному інгаляційному впливі пилу гафнію карбїду і гафнію нітриду в концентраціях 10,8 мг/м<sup>3</sup> протягом 6 і 9 міс. патоморфологічно встановлено: збільшення відносної маси легень і надниркових залоз; поверхневі гнійні кісти в печінці і іноді в легенях; потовщення міжальвеолярних перегородок з помірним емфізематозом і судинними порушеннями у вигляді еритростазів, хронічна інтерстиціальна пневмонія з вираженим фіброзом, поширений гнійний бронхіт, бронхоектази. У печінці - циркуляторні розлади, зерниста дистрофія, в нирках - зерниста дистрофія епітелію звивистих каналців, в міокарді - еозинофільна і зерниста дистрофія м'язових волокон; повнокров'я і гіперплазія ретикулоендотелію в селезінці [15].

Самці мурчаків отримували перорально гафнію діоксид в загальній дозі близько 20 мг протягом одного місяця. Показники: приріст маси тіла, концентрація лейкоцитів, еритроцитів, амінокислот у сечі та протромбіновий час після закінчення експерименту суттєво не відрізнялись від контролю. Мікроскопічно спостерігали дифузне потовщення епітелію у легенях, інфільтрацію макрофагів та лейкоцитів, а також цитоплазматичну грануляцію в клітинах печінки [14].

Щурам-самцям упродовж 12 тижнів згодовували гафнію тетрахлорид з часткою 0,01; 0,1 або 1% в раціоні (максимум близько 500 мг/кг на день). Впливу на ріст або показники крові не відмічено. З точки зору патологічних змін виявлено ураження печінки. Перинуклеарна

вакуолізація клітин паренхіми та зернистість цитоплазми зареєстровано переважно для тварин, що отримували 1% препарату у раціоні (5/6 тварин обох статей), меншою мірою у експериментальній групі тварин, які отримували раціон із вмістом 0,1% препарату (2/6 самців, 1/6 самиць) [5].

Трьохкратне внутрішньочеревне введення дихлориду гафнію упродовж одного тижня щурам-самцям (еквівалентно 3,4 мг Hf) викликало зміни у грудних та черевних лімфатичних вузлах через наявність багаточисленних макрофагів. Лізосоми макрофагів були виявлені за допомогою електронної мікроскопії. При мікроаналізі виявлено нерозчинні осадки. Нирки, печінка, селезінка, виличкова залоза, кістковий мозок та легені не мали макроскопічних змін [3].

Хронічне згодовування гафнію хлориду експериментальним тваринам протягом 90 днів на рівнях 1,0, 0,1 і 0,01% від загального раціону викликало зміни у печінці при вмісті препарату на рівні 1,0%. Не спостерігалось змін у вагових показниках або гемограмі. Гафній хлорид справляв депресивну дію на ізольовану клубову кишку кролів та морської свинки. Сполука не впливала на активність ацетилхоліну, епінефрину чи гістаміну або ферментів, що викликають стимуляцію шийних симпатичних або блукаючих нервів [4].

**Висновки.** Аналіз доступної літератури свідчить про багатовекторність токсичних ефектів сполук гафнію в умовах експерименту для теплокровних тварин. Більша частина літературних джерел є середини минулого сторіччя. Для отримання релевантних даних щодо безпеки даних сполук для працюючого контингенту необхідно проведення токсикологічних досліджень з врахуванням сучасних теоретичних та практичних наукових досягнень у галузі регламентації шкідливих сполук у виробничому середовищі.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Appel H. et all. TDPAC studies of the metal-binding sites in serum transferrin: comparison between  $^{181}\text{Hf}$ -labeled human-and rat-serum transferrin. *Journal of inorganic biochemistry*. 1987. 31, 4. P. 229-239.
2. Benson JM. Safety consideration when handling metal powders. *The Journal of The Southern African Institute of Mining and Metallurgy*. 2012. Vol. 112. P.1-13.
3. Berry JP. Preferential localization of hafnium in nodular lymphatic cells. Study by electron microprobe. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1992. 24. P. 15-18.
4. Haley TJ, Raymond K, Komesu N, Upham HC. The toxicologic and pharmacologic effects of hafnium salts. *Toxicology and applied pharmacology*. 1962. 4, 2. P. 238-246.
5. Kittle CF, King ER, Brucer M. The tissue distribution and excretion of radioactive hafnium-181 mandelate in the rat. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*. 1951. Vol. 101, 1. P. 21.

6. Köpf-Maier P, Hesse B, Köpf H. Tumorhemmung durch Metallocene: Wirkung von Titanocen-, Zirconocen-und Hafnocen-dichlorid gegenüber Ehrlich-Aszites-Tumor der Maus. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1980. 96, 1. P. 43-51.
7. Lewis RJ, Sax's N. *Dangerous Properties of Industrial Materials*. 12<sup>th</sup> Edition. New York: 2012. 5772 p.
8. Luckey TD et all. Detoxication, Excretion, and Physiologic Homeostasis. *Physiologic and Chemical Basis for Metal Toxicity* / editor B. Venugopal. Boston: Springer, 1977. P. 93-102.
9. Riedel W. et all. Comparative investigations on the biokinetics of colloidal thorium, zirconium, and hafnium dioxides in animals. *Environmental research*. 1979. 18, 1. P. 127-139.
10. Shelley WB. Chondral dysplasia induced by zirconium and hafnium. *Cancer research*. 1973. 33, 2. P. 287-292.
11. Taylor DM, Lehmann M, Planas-Bohne F, Seidel A. The metabolism of radiohafnium in rats and hamsters: a possible analog of plutonium for metabolic studies. *Radiation research*. 1983. 95, 2. P. 339-358.
12. Taylor DM, Seidel A, Doerfel H. The metabolism of radiohafnium in marmosets and hamsters. *International journal of nuclear medicine and biology*. 1985. 12, 5. P. 387-391, [https://doi.org/10.1016/S0047-0740\(85\)80009-7](https://doi.org/10.1016/S0047-0740(85)80009-7).
13. Toxicity Profile : Hafnium and Its Compounds. Carshalton: BIBRA, Surrey, UK, 1994. P. 6.
14. Жилова Н. А. Гиг. и сан. 1964. № II. С. 114-116.
15. Жислин Л. Э., Овецкая Н. М. Гигиена труда. Киев: Здоровья. 1969. С. 36-40.
16. Копарулин И. Г. Разработка и внедрение малоотходной технологии получения высокочистых соединений гафния: диссертация...технических наук: 05.17.02. Екатеринбург, 2007. 144 с.
17. Овецкая Н. М. Актуальные пробл. гиг. и эпидемиол. Донбасса. Донецк. 1966. с. 73.
18. Автор: Призиглей Спиридонова В. С. Организм и среда: матер. 6-й науч. конф. гигиенических кафедр I ММИ. г. Москва. Ч. 1. 1970. С. 97-98ю
19. Шкурко Г. А. (1973), Гигиена труда. Вып. 9. Киев: Здоров'я. 19. С. 74-76.

#### **REFERENCES**

1. Appel, H., Duffield, J., Taylor, D.M., Then, G.M., Thies, W.-G. (1987), "TDPAC studies of the metal-binding sites in serum transferrin: comparison between 181Hf-labeled human-and rat-serum transferrin", *Journal of inorganic biochemistry*, vol. 31, no. 4, pp. 229-239.
2. Benson, JM. (2012), "Safety consideration when handling metal powders", *The Journal of The Southern African Institute of Mining and Metallurgy*, vol. 112, pp.1-13.
3. Berry, JP., (1992), "Preferential localization of hafnium in nodular lymphatic cells. Study by electron microprobe", *J Submicrosc Cytol Pathol*, vol. 24, pp. 15-18.

4. Haley, T.J., Raymond, K., Komesu, N., Upham, H.C. (1962), "The toxicologic and pharmacologic effects of hafnium salts", *Toxicology and applied pharmacology*, vol. 4, no. 2, pp. 238-246.
5. Kittle, C.F., King, E.R., Brucer, M. (1951), "The tissue distribution and excretion of radioactive hafnium-181 mandelate in the rat", *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, vol. 101, no. 1, pp. 21.
6. Köpf-Maier, P., Hesse, B., Köpf, H. (1980), "Tumorhemmung durch Metallocene: Wirkung von Titanocen-, Zirconocen-und Hafnocen-dichlorid gegenüber Ehrlich-Aszites-Tumor der Maus", *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 96, no. 1, pp. 43-51.
7. Lewis, R.J., Sax's, N. (2012), *Dangerous Properties of Industrial Materials*, 12<sup>th</sup> Ed., New York, USA.
8. Luckey, T.D. (1977), "Detoxication, Excretion, and Physiologic Homeostasis", in Venugopal, B. (ed.), *Physiologic and Chemical Basis for Metal Toxicity*, Springer, Boston, USA.
9. Riedel, W., Hirschberg, R., Kaul, A., Schmier, H., Walter U. (1979), "Comparative investigations on the biokinetics of colloidal thorium, zirconium, and hafnium dioxides in animals", *Environmental research*, vol. 18, no. 1, pp. 127-139.
10. Shelley, W.B. (1973), "Chondral dysplasia induced by zirconium and hafnium", *Cancer research*, vol. 33, no. 2, pp. 287-292.
11. Taylor, D.M., Lehmann, M., Planas-Bohne, F., Seidel, A. (1983), "The metabolism of radiohafnium in rats and hamsters: a possible analog of plutonium for metabolic studies", *Radiation research*, vol. 95, no. 2, pp. 339-358.
12. Taylor, D.M., Seidel, A., Doerfel, H. (1985), "The metabolism of radiohafnium in marmosets and hamsters", *International journal of nuclear medicine and biology*, vol. 12, no. 5, pp. 387-391.
13. BIBRA Working Group (1994), *Toxicity Profile: Hafnium and Its Compounds*, Carshalton, Surrey, UK.
14. Zhilova, N. A. (1964), *Hygiene and sanitation*, № II, pp. 114-116.
15. Zhislin, L. E., Ovetskaya, N. M. (1969), *Gigiena truda [Occupation Health]*, Zdorovya, Kiev, Ukraine, pp. 36-40.
16. Koparulin, I. G. (2007), *Development and implementation of low-waste technology for the production of high-purity hafnium compounds*, Ph.D. Thesis, Ekaterinburg, Russia.
17. Ovetskaya, N. M. (1966), *Actual problems. gig. and epidemiol. Donbass. Donetsk*, p. 73.
18. Spiridonova, V. S. (1970), *Proc. 6-й science conf. гигиенических кафедр I MMI Organism and environment: Moscow*. Ч. 1. pp. 97-98.
19. Shkurko G. A. (1973), *Gigiena truda [Occupation Health]*, vol. 9, pp. 74-76.

## ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОЕДИНЕНИЙ ГАФНИЯ КАК ОСНОВА ГИГИЕНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Туркина В.А.

*Аннотация.* Несмотря на расширение области применения и, соответственно, объемов производства соединений гафния возникает вопрос об оценке его опасности для работников в условиях производства. Анализ опубликованных результатов научных исследований по изучению токсических эффектов соединений гафния показал их многовекторность. Учитывая, что большинство данных было опрелюднено в середине прошлого века, для получения релевантных данных по безопасности данных соединений для работающего контингента необходимо проведение токсикологических исследований с учетом современных теоретических и практических научных достижений в области регламентации вредных соединений в производственной среде.

**Ключевые слова:** гафний, токсичность, лабораторные животные

## TOXIC EFFECTS OF HAFNIUM COMPOUNDS AS THE BASIS OF HYGIENIC REGULATION (REVIEW)

Turkina V.A.

*Abstract.* Taking into account the expansion of the scope and production volumes of hafnium compounds, it is important to assess its adverse health effects on workers and workplace environment. Analysis of published results of scientific studies in the field of toxic effects of hafnium compounds revealed their multifaceted nature. Given that most of the data were released in the middle of the last century, in order to obtain relevant data confirming that these compounds are not harmful to workers, it is necessary to conduct toxicological studies considering current theoretical and practical scientific achievements in the field of harmful compounds regulation in the workplace environment.

**Keywords:** hafnium, toxicity, laboratory animals.

Віра Туркіна ORCID ID 0000-0002-0660-8485; +38(097) 967 12 15, turkina\_vira@meduniv.lviv.ua

## К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ НОЧНЫХ РАБОТ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

Чернюк В.И., Мартыновская Т.Ю., Бобко Н.А., Гадаева Д.А.

*Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева*

*Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, Украина*

*Аннотация. Ночной труд ускоряет неблагоприятные возрастные изменения, происходящие в женском организме, начиная с 35 лет, которые уже к 50-ти годам приводят к значимым неблагоприятным сдвигам в функционировании системы кровообращения, занимающей ведущее место в физиологическом обеспечении трудовой деятельности человека. Наиболее проблематичны - нервная система (жалобы на сон), система кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), желудочно-кишечный тракт (язвенная болезнь), обмен веществ (ожирение), репродуктивное здоровье. Ночные работы являются доказанным фактором риска развития канцерогенеза. Научное обоснование рационализации организации ночного женского труда требует проведения комплексных физиолого-гигиенических и эпидемиологических исследований, разработки конкретных мер профилактики.*

**Ключевые слова:** *ночные работы, работающие женщины, патология системы кровообращения, репродуктивные нарушения, канцерогенез.*

**Вступление.** Ночной труд получает все большее распространение в мире современных технологий, в обществе «24/7» - функционирующем 24 часа в сутки и 7 дней в неделю. Сегодня 20-30% работающего населения Европы и Северной Америки работают по графикам, отличающимся от регулярных дневных смен (цит. по [39]), при этом более 20% - вовлечены в ночные работы (цит. по [9]). В частности, это касается промышленных предприятий, где занятость работающих в ночное время обусловлена непрерывным циклом производства (металлургия, нефтеперерабатывающая промышленность, энергетика, хлебопекарская промышленность и др.), служб немедленного реагирования (полиция, противопожарная служба, скорая медицинская помощь, спасательные службы), транспорта, животноводческих ферм. Использование сменного и ночного труда диктуется экономическими условиями и потребительским спросом, особенно – в сфере обслуживания (здравоохранение, связь, торговые предприятия, гостиницы, СМИ и пр.), где значительную часть работающих составляют женщины.

Первой и наиболее распространенной жалобой ночных и сменных рабочих является нарушение сна - сокращение продолжительности и ухудшение качества сна, трудности с засыпанием, чуткий, прерывистый сон, бессонница ночью и повышенная сонливость днем [24, 26]. Поскольку сон – состояние измененного метаболизма, то его сокращения, нарушения и



смещения во времени имеют далеко идущие последствия для эндокринной, иммунной систем и обмена веществ в целом, могут потенцировать заболевания системы кровообращения, диабет второго типа, хронические воспалительные процессы, ухудшение когнитивных функций [11, 39, 61, 62], что, в свою очередь, ведет к снижению безопасности, продуктивности трудовой деятельности, снижению качества и продолжительности жизни работающего человека.

Женщины хуже адаптируются к ночному и сменному труду, чем мужчины. и, в то же время, от состояния их здоровья зависит здоровье будущих поколений, репродуктивный и трудовой потенциал страны.

**Цель исследования** - выявить особенности влияния ночных работ на функциональное состояние и здоровье работающих женщин.

**Материалы и методы исследования.** Поиск и отбор источников литературы проведен методом структурно-логического анализа в фондах электронных баз научных источников медико-биологической информации – порталов Национальной научной медицинской библиотеки Украины, Национальной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского, Российской научной электронной библиотеки (e-library), Национальной медицинской библиотеки США (Medline, PubMed), информационных ресурсов МОТ по охране труда (CIS), баз данных издательского дома «Эльзевир» (Elsevier) (Embase, Scopus), платформы Web of Science. Использованы также поисковые компьютерные технологии (Google, Yahoo). Библиосемантический метод использован для обобщенного анализа литературных данных и собственного опыта исследований в области гигиены и физиологии сменного и женского труда.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

**Биологическая основа проблематики ночных работ.** Ночной труд является фактором социального происхождения, который изменяет нормальные суточные биоритмы человека и нарушает их согласованность с геофизическими факторами среды обитания и ритмами жизни общества поскольку вызывает необходимость рабочего напряжения в непредусмотренное природой время, когда требуемая активность физиологических систем не поддержана в должной мере геофизическими факторами. Организм преодолевает разницу между требуемым и естественно существующим уровнем активности функций через волевое повышение рабочего напряжения – большее, чем требуется для осуществления такой же деятельности в дневное время. Именно поэтому ночные смены наиболее утомительны, они же – наименее производительны и наиболее аварийно- и травмоопасны [12, 27, 62]. Цена, которую человек платит за такие усилия в скором будущем, достаточно высока – ухудшение здоровья [19, 40, 62].

Женщины хуже адаптируются к сменному труду, чем мужчины - как с точки зрения кратковременной "настройки" суточных ритмов, так и с точки зрения "цены" адаптации [36].

Так, среди женщин больше "жаворонков" [7, 8], которые хуже переносят ночной и сменный труд, чем "совы", так как их суточные ритмы более ригидны и тяжелее "настраиваются" на смещаемое время работы, качество их сна очень зависит от времени смены и лучшего качества бывает только в дни утренних смен [25, 58]. При последовательных ночных сменах у "жаворонков" фаза суточного ритма температуры тела если и изменяется, то очень незначительно, в то время как у "сов" - легко задерживается на 1 час в день [25]. У "жаворонков" ниже концентрация мелатонина (гормона сна) в моче, она медленнее снижается и медленнее нормализуется в ночное время в динамике чередования смен [51, 57]. При этом, известна положительная роль мелатонина в отношении улучшения качества сна и чувства бодрости, снижения артериального давления и концентрации катехоламинов, снижения риска коронарной и других видов патологии системы кровообращения [52]. Сокращение ночного сна на 2 часа приводит к ухудшению памяти у "жаворонков", в отличие от "сов" [41].

У женщин больше проблем со сном, так как изначально сон нарушен физиологическим циклом гормональной активности женского организма, репродуктивной функцией, семейными обязанностями [20, 30]. Плохое качество сна у женщин увеличивает риск рецидивов коронарных заболеваний в 2,5 раза [47]. Смертность женщин умственного труда, работающих в сменном режиме, в 2,6 раза выше, чем работающих только днем, в то время как у мужчин и представителей рабочих профессий промышленных предприятий сменный характер труда не влияет на смертность [13]. При этом, у женщин ночной пик аварийности на дорогах в 2 раза меньше, чем у мужчин [10], что отражает более качественное вождение автомашин женщинами при достаточно высокой его физиологической "цене".

С возрастом женщины больше страдают из-за ночных работ. Их сон более фрагментирован по сравнению с мужчинами, а увеличение бессонницы в 40-50 лет существенно выше, что связывают с большим кругом семейных и домашних обязанностей женщин, но не с фундаментальными различиями в контроле сна биологическими часами организма у лиц разного пола [25]. Общая работоспособность женщин, работающих по сменному графику, снижается по сравнению с работающими только днем – начиная с 35 лет, в то время как мужчин – после 45 лет [21]. В 45-55 лет относительный риск инфаркта миокарда у женщин, работающих по сменным графикам, в 3 раза выше среднепопуляционного, что почти вдвое выше, чем у мужчин (в 1,6 раза) [56].

***Особенности физиологического обеспечения ночных работ и нарушение здоровья у работающих женщин.*** Работа в ночное время нарушает циркадные ритмы человека и протекает на фоне снижения ряда показателей активности его организма [5, 68]. Снижается скорость реакций человека на раздражители, ухудшаются когнитивные функции и в результате снижается качество работы [32, 37]. Растет риск аварий, в том числе – на дорогах, и риск травматизма [24,

26]. Бодрствование и работа по ночам способствуют развитию рассогласования физиологических функций, что проявляется расстройствами сна, невротическими реакциями — повышенной тревожностью, депрессией, недомоганиями и др. [4, 44]. Расстройства сна носят как качественный, так и количественный характер [24, 26]. Нарушается эмоциональная сфера, что нередко приводит к конфликтам на работе и в семье [44]. Ускоряются темпы старения, что связывают, прежде всего, с недостаточной продукцией мелатонина, недостаточным восстановлением организма во время сна, и как следствие — повышенным риском формирования патологии широкого генеза, включая сердечно-сосудистую, нервную, метаболическую, онкологическую, а также отрицательное влияние на продолжительность жизни [2, 39, 54].

Общий относительный риск (OR) нарушения здоровья женщин, работающих в ночные смены на станциях питьевого водоснабжения, по сравнению с женщинами, работающими на том же предприятии только в дневные смены, составил 1,2 (95% доверительный интервал (CI): 1,09–1,28) [3]. Статистически значимым явился повышенный риск неорганических нарушений сна (OR=8,8; 95% CI: 2,6–29,8), гипертонической болезни (OR=1,2; 95% CI: 0,9–1,5), ожирения (OR=1,2; 95% CI: 0,97–1,39), а также сахарного диабета второго типа, заболеваний желудка, что согласуется с данными других исследователей [19, 39, 53].

На сегодняшний день является доказанной роль ночных работ как фактора риска развития гипертонической болезни, сахарного диабета второго типа, ожирения как у женщин, так и у мужчин [5, 15, 22, 39, 43, 50]. Работа с ночными сменами является более значимым фактором риска развития артериальной гипертонии, чем возраст [55]. Способствуют развитию гипертонии у лиц сменного и ночного труда часто наблюдаемые избыточный вес и нарушения липидного обмена, что проявляется увеличением общего холестерина и триглицеридов, в сочетании со снижением липопротеидов высокой плотности [22, 31, 38].

По нашим данным, у телефонисток, работающих по сменному графику с ночными сменами, переход функционального состояния сердечно-сосудистой системы из «среднего класса» в класс «ниже среднего» (по классификации В.А.Бузунова [1]) происходит в возрасте 48 лет, из класса «ниже среднего» в «низкий» — в 58 лет (до наступления пенсионного возраста) [29]. В эти же периоды значения систолического (в 48 лет) и диастолического (в 58 лет) артериального давления переходили в зону высокого нормального давления, которая по современным оценкам Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology) является 1 стадией гипертонической болезни, поскольку коэффициент риска коронарных заболеваний и инсультов составил 1,5–2,0 при сравнении АДС/АДД 130–139/85–89 мм. рт. ст. и <120/80 мм рт. ст. [66]. Согласно результатам полиномиальной регрессии, частота пульса у телефонисток в 48 лет превысила верхний предел физиологической нормы (80 уд./мин.), в 50 лет — превысила таковой для 50–60-летних (85 уд./мин.) и с годами продолжила стремительно расти. Такие данные

свидетельствуют не только о повышении риска развития заболеваний системы кровообращения у телефонисток уже после 48 лет, но и о снижении производительности их труда и его качества.

В литературе приводятся данные о повышенном риске развития других сердечно-сосудистых проблем, в частности, ишемической болезни сердца, смерти от сердечно-сосудистых катастроф, в том числе – внезапной сердечной смерти [16, 34, 40, 14]. Так, результаты исследований Torquati L. et al. [60], проанализировавших электронные базы данных более, чем 175 тысяч пациентов, показали, что риск развития всех возможных сердечно-сосудистых проблем у людей, занятых сменным трудом с работой в ночное время, увеличивается на 17% по сравнению с теми, кто работает только в дневное время. Особенно растет риск развития коронарогенных заболеваний сердца – в среднем на 26%. Отмечается, что связь между работой в ночные смены и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний носит нелинейный характер и проявляется после первых 5 лет работы, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых проблем на 7,1% за каждые последующие 5 лет экспозиции.

Исторически раньше других были описаны последствия негативного влияния ночных смен на состояние желудочно-кишечного тракта: появление диспепсических расстройств и увеличение риска развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (в 2-8 раз), усугубление течения язвенной болезни в виде частых обострений и осложнений, а также нарушение функции кишечника [5, 19, 63]. Однако, эту проблему научились контролировать с открытием роли *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни и способов подавления ее активности [6, 17].

Если оставить сменный труд означает в определенной мере улучшить состояние желудочно-кишечного тракта, нервной системы, то заболеваемость системы кровообращения остается высокой и после перехода на дневную работу, и после выхода на пенсию [35].

Работа в ночное время повышает риск возникновения нарушений репродуктивного здоровья у женщин. В этом смысле уязвимой когортой являются беременные женщины. У них повышается риск невынашивания беременности (выкидыши, преждевременные роды), нарушения развития плода [3, 40, 59]. Так, группой канадских исследователей во главе с Cai C. [59], по результатам сравнительного изучения электронной базы данных более 197 тыс. женщин, было установлено, что относительный риск невынашивания беременности у женщин, занятых сменным трудом с работой в ночную смену, был выше, чем у тех, кто работал только в дневные часы, и составил, в частности, для преждевременных родов  $OR=1,21$  (95% CI: 1,03-1,42), для выкидышей -  $OR=1,23$  (95% CI: 1,03-1,47).

Кухтина Е. и соавторы [3] приводят данные о том, что внематочная беременность у женщин, работающих по графикам с ночными сменами, встречалась в 6,6 раза чаще,

самопроизвольные аборты - в 1,7 раза чаще, чем в группе женщин, работающих только в дневные смены.

В связи с этим во многих странах мира и, в том числе, в Украине, на законодательном уровне запрещается использование труда беременных на ночных работах (КЗОТ, ст. 176).

У женщин, работающих в ночные смены, чаще выявляется гинекологическая патология [3, 33, 65]. В частности, повышается риск развития эндометриоза (OR=1,5; 95% ДИ: 0,98–2,16), мастопатий (OR=1,4; 95% ДИ: 1,2–1,6), миомы матки (OR=1,3; 95% ДИ: 1,06–1,54), а также кист яичников [3]. Достоверное повышение риска развития миомы матки объясняется результатом сбоя суточных ритмов и ациклической выработки половых гормонов, что ведет к гиперпластическим процессам в матке [3, 23, 33]. Вредные привычки усугубляют негативное влияние ночных работ на гинекологическое здоровье женщин. Так, риск миомы матки у курящих женщин, работающих по сменному графику с ночными сменами, в 2,7 раза выше, чем у курящих женщин, работающих только в дневное время [3]. Риск развития эндометриального рака значительно повышается у женщин, занятых в сменном труде, имеющих избыточный вес [64, 65].

IARC (Международное агентство по исследованию рака) относит ночную работу к вероятным канцерогенным факторам [23, 42, 65]. У женщин такая работа способствует развитию, прежде всего, рака молочной железы [28, 48, 46]. Так, у медицинских сестер со стажем сменной работы с ночными сменами более 30 лет риск развития рака молочной железы составляет OR=2,2 (95% CI: 1,4-4,5) [18]. В Дании 38 случаев рака молочной железы были признаны профессиональными заболеваниями у женщин, имевших стаж работы с ночными сменами 20 и более лет и не имевших других факторов риска [67].

Выявлена связь гинекологических опухолей (рак яичников, опухоль эндометрия, рак цервикального канала) с работой в ночные смены [64]. У лиц, работающих в ночные смены, описаны также опухоли кишечника и злокачественные лимфомы [45, 49].

Наблюдаемое у лиц сменного труда (с работой в ночную смену) увеличение риска канцерогенеза исследователи связывают, прежде всего, со снижением в ночное время продукции мелатонина – гормона, который является биологическим блокатором развития злокачественных опухолей благодаря своему антиоксидантному и антимиотическому действию, а также способности повышать иммунную активность организма [18, 64, 68].

К проканцерогенным факторам относят и метаболический синдром, часто наблюдаемый у людей, работающих в ночные смены [31, 38]. Как отмечает Цфасман А., при изучении путей неблагоприятного влияния ночных смен на здоровье, в частности, на возникновение метаболического синдрома, следует учитывать и такие факторы как нарушение питания, табакокурение, неблагоприятные социальные факторы и др., однако ведущим, по мнению автора, является развитие дисинхроноза [5].

Таким образом, как свидетельствуют данные литературы, сбой биоритмов человека вплоть до развития дисинхроноза, отражается прямо или опосредованно на работе всех функциональных систем организма, и, в конечном счете, может приводить к развитию заболеваний [4, 5, 18, 23, 43, 14]. Адаптация к бодрствованию по ночам во время выполнения производственных операций зависит также от индивидуальных особенностей организма. По данным литературы, лишь около 20% людей, работающих в ночные смены, удовлетворительно адаптируется к ним, у остальных же приемлемой адаптации не происходит [40].

**Выводы и перспективы.** Ночной труд ускоряет неблагоприятные возрастные изменения, происходящие в женском организме, начиная с 35 лет, которые уже к 50-ти годам приводят к значимым неблагоприятным сдвигам в функционировании системы кровообращения - занимающей ведущее место в физиологическом обеспечении трудовой деятельности человека. В соответствии с синдромогеронтологическим подходом, наиболее быстро стареющими при сменном труде являются нервная, пищеварительная и сердечно-сосудистая системы. При этом, ускоренное старение сердечно-сосудистой системы является наименее обратимым процессом. У женщин ночные работы повышают риск возникновения нарушений репродуктивного здоровья, гинекологических заболеваний, в том числе - канцерогенеза - после 20 лет стажа работ с ночными сменами.

Проведенное исследование показывает проблематичность нерационального использования ночного женского труда как для здоровья самих женщин, так и для их потомков. Научное обоснование рационализации организации ночного женского труда требует проведения комплексных физиолого-гигиенических и эпидемиологических исследований, учитывающих особенности условий труда в конкретной профессии, а также условий жизни работающих, в частности - их жизненных стандартов; физиолого-гигиенического, медицинского мониторинга; разработки конкретных мер профилактики и принятия управленческих решений по снижению риска здоровью работающих женщин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бузунов В.А. Производственные факторы и возрастная работоспособность. К.: Здоровья, 1991. 160 с.
2. Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2010. № 3. С. 26-30.
3. Кухтина Е. Г., Соленова Л.Г., Федичкина Т.П., Зыкова И.Е. Ночные смены и риск нарушения здоровья женщин. Гигиена и санитария. 2015. №5. С.86-91.
4. Ластовченко В.Б., Ткаченко О.М. Нарушения фазовой структуры суточных биоритмов у операторов при сменном труде. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2009. № 3. С. 46–

- 51.
5. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. Циркардная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни. М: РепроцентрМ, 2011. 144 с.
  6. Abadi A.T.B. Strategies Used by helicobacter pylori to Establish Persistent Infection. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. No. 16. P. 2870-2882. DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2870 (Last accessed: 10.04.2020).
  7. Adan A., Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol. Int.* 2002. Vol. 19, No. 4. P. 709–720.
  8. Adan A., Sanchez-Turet M. Gender differences in diurnal variations of subjective activation and mood. *Chronobiol. Int.* 2001. Vol. 18, No. 3. P. 491–502.
  9. Akerstedt T. Sleep Loss and Fatigue in Shift Work and Shift Work Disorder / T. Akerstedt, K. P. Wright. *Sleep Med. Clin.* 2009. Vol. 4, No. 2. P. 257–271.
  10. Akerstedt T., Kecklund G. Age, gender and early morning highway accidents. *J. Sleep Res.* 2001. Vol. 10, No. 2. P. 105–110.
  11. Akerstedt T., Kecklund G., Gillberg M. Sleep and sleepiness in relation to stress and displaced work hours. *Physiol. Behav.* 2007. Vol. 92, No. 1-2. P. 250–255.
  12. Akerstedt T., Kecklund G., Horte L. G. Night driving, season, and the risk of highway accidents. *Sleep.* 2001. Vol. 24, No. 4. P. 401–406.
  13. Akerstedt T., Kecklund G., Johansson S.E. Shift work and mortality. *Chronobiol. Int.* 2004. Vol. 21, No. 6. P. 1055–1061.
  14. Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women / Vetter C., Devore E.E., Wegrzyn L.R., Massa J., Speizer F.E., Kawachi I., Rosner B., Stampfer M.J., Schernhammer E.S. *JAMA.* 2016. Vol. 315, No. 16. P. 1726-1734. DOI: 10.1001/jama.2016.4454 (Last accessed: 10.04.2020).
  15. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis / Manohar S., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Mao M.A., Herrmann S.M. *J. Hypertens.* 2017. Vol. 35, No. 10. P.1929-1937. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001442 (Last accessed: 17.04.2020).
  16. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors, and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health.* 1999. Vol. 25. P. 85–89.
  17. Boschi D., Pippione A.C., Sainas S., Lolli M.L. Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors in Anti-Infective Drug Research. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 183. P. 111681. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111681. (Last accessed: 10.04.2020).
  18. Brudnowska J., Peplowska B. Pracazmianowanocna a ryzykochorobynowotworowej - przegladliteratury [Night shift work and cancer risk: a literature review]. *Med Pr.* 2011. Vol.62, No. 3. P.

- 323–338.
19. Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup. Med. (Lond)*. 2003. Vol. 53, No. 2. P.83-88. DOI: 10.1093/occmed/kqg045 (Last accessed: 10.04.2020).
  20. Costa G. Shiftwork and health: the heritage of the twentieth century. *Shiftwork in the 21st Century* / S. Hornberger, P. Knauth, G. Costa, S. Folkard (eds.). Frankfurt am Main; Berlin; Bern; Bruxelles; New York; Oxford; Wien: Lang, 2000. P. 155–160.
  21. Costa G., Sartori S. Work ability in ageing shift and day workers. *Shiftwork Int. Newsletter*. 2005. Vol. 22, No. 2. P. 42.
  22. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters / Morikawa Y., Nakagawa H., Miura K. et al. *Scand. J. Work Health*. 2007. Vol. 33, No.1. P. 45–50. DOI: 10.5271/sjweh.1063 (Last accessed: 10.04.2020).
  23. Erren T.C., Lewis P. Hypothesis: ubiquitous circadian disruption can cause cancer. *Eur. J.Epidemiol.* 2019. Vol. 34, No.1. P.1-4. DOI: 10.1007/s10654-018-0469-6 (Last accessed: 10.04.2020).
  24. Fido A., Ghali A. Detrimental effects of variable work shifts on quality of sleep, general health and work performance. *Med Princ. Pract.* 2008. Vol. 17, No.6. P.453–458. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/151566>.
  25. Folkard S. Biological disruption in shiftworkers. *Shiftwork. Problems and Solutions* / W. P. Colquhoun, G. Costa, S. Folkard, P. Knauth (eds). Frankfurt am Main; Berlin; Bern; New York; Paris; Wien: Lang, 1996. P. 29–61.
  26. Folkard S., Lombardy D.A., Tucker H.T. Shiftwork: safety, sleepiness and sleep. *Ind. Health*. 2005. Vol. 43. No.1. P. 20-23. DOI:10.2486/indhealth.43.20 (Last accessed: 10.04.2020).
  27. Folkard S., Tucker P. T. Shift work, safety and productivity. *Occup. Med. (Lond)*. 2003. Vol. 53, No. 2. P. 95–101.
  28. Franzese E, Nigri G. Illavoronotturno quale fattore di rischio di cancro al senonelleinfermiere. Correlazione dell'insorgenza della neoplasia con gli alterati livelli di melatonina plasmatica [Night work as a possible risk factor for breast cancer in nurses. Correlation between the onset of tumors and alterations in blood melatonin levels] *Prof. Inferm.* 2007. Vol. 60, No.2. P. 89–93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17825216/> (Last accessed: 10.04.2020).
  29. Functioning of cardiovascular system and work place factors of telephone operators in Ukraine / Martynovska T., Chernyuk V., Bobko N., Gadayeva D., Chuy T. *Employability in the 21 Century: 2nd International Conference on Sustainable Employability Building Bridges between Science and Practice: 12-13 September 2018. Provinciehuis Flemish Brabant, Leuven, Belgium, 2018. P. 94.*
  30. Garbarino S. Shiftwork. Impact on health and safety in the working environment. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2006. Vol. 28, № 1. P. 89–105.
  31. Ghiasvand M., Heshmat R., Golpira R. et al. Shift working and risk of lipid disorders: A cross-



- sectional study. *Lipids in Health and Dis.* 2006. Vol.5, No. 9. DOI: 10.1186/1476-511X-5-9 (Last accessed: 10.04.2020).
32. Gold D.R., Rogacz S., Bock N. et al. Rotating shift work, sleep, and accidents related to sleepiness in hospital nurses. *Am J Public Health.* 1992. Vol. 82. P. 1011–1014.
  33. Gynaecological cancer and night shift work: A systematic review / Schwarz C., Pedraza-Flechas A.M., Lope V., Pastor-Barriuso R., Pollan M., Perez-Gomez B. *Maturitas.* 2018. Vol. 110. P. 21-28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.01.008.
  34. Härmä M., Gustavsson P., Kolstad H.A. Shift work and cardiovascular disease - do the new studies add to our knowledge? *Scand. J. Work Environ. Health.* 2018. Vol. 44, No.3. P. 225-228. DOI: 10.5271/sjweh.3727 (Last accessed: 10.04.2020).
  35. Health risks due to long-term stress--night work as an example / Koller M., Haider M., Kundi M., Cervinka R. *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. [B].* 1985. Vol. 180, No. 5-6. P. 548–566.
  36. Individual differences in tolerance to shift work – a systematic review / Saksvik I. B , Bjorvatn B., Hetland H. et al. *Sleep Med. Rev.* 2011. Vol. 15, No. 4. P. 221–235.
  37. Intervention factors for promoting adjustment to nightwork and shiftwork / Rosa R. R., Bonnet M. H., Bootzin R. R. et al. *Occup. Med.* 1995. Vol. 5. P. 391–414.
  38. Karlsson B., Knutsson A., Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people. *Occup. Environ. Med.* 2001. Vol. 58, No. 11. P. 747–752. DOI:10.1136/oem.58.11.747. (Last accessed: 10.04.2020).
  39. Kervezee L., Kosmadopoulos A., Boivin D.B. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. *European J. of Neuroscience.* 2020. Vol. 51, No. 1. P. 396-412. DOI: 10.1111/ejn.14216 (Last accessed: 10.04.2020).
  40. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup. Med.(Lond).* 2003. Vol. 53, No. 2. P.103–108. DOI:10.1093/occmed/kqg048. (Last accessed: 10.04.2020).
  41. Leconte P. Chronobiological rhythm constraints of memory processes. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1989. Suppl. 1. P. 21–35.
  42. McConway K. Cancer and night shift work: what we still do not know and why. *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, No. 8. P.1051-1052. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30464-4 (Last accessed: 10.04.2020).
  43. Night and rotational work exposure within the last 12 months and risk of incident hypertension / Ferguson J.M., Costello S., Neophytou A.M. et. al. *Work Environ Health.* 2019. May 1, Vol. 45, No.3. P. 256-266. DOI: 10.5271/sjweh.3788 (Last accessed: 10.04.2020).
  44. Night Shift Work and Risk of Depression: Meta-analysis of Observational Studies / Lee A., Myung S.K., Cho J.J. et. al. *J. Korean Med. Sci.* 2017. Vol. 32, No. 7. P. 1091-1096. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.7.1091 (Last accessed: 10.04.2020).
  45. Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma / Lahti T.A., Partonen T., Kyrrönen P.

- et. al. *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 123, No. 9. P. 2148-2151. DOI: 10.1002/ijc.23566 (Last accessed: 10.04.2020).
46. Pahwa M., Labrèche F., Demers P.A. Night shift work and breast cancer risk: what do the meta-analyses tell us? *Scand. J. Work Environ Health*. 2018. Vol. 44, No 4. P.432-435. DOI: 10.5271/sjweh.3738 (Last accessed: 10.04.2020).
  47. Poor sleep increases the prospective risk for recurrent events in middle-aged women with coronary disease. The Stockholm Female Coronary Risk Study / Leineweber C., Kecklund G., Janszky I. et al. *J. Psychosom. Res.* 2003. Vol. 54, No. 2. P. 121–127.
  48. Response to: Comment on "Sex Differences in the Association between Night Shift Work and the Risk of Cancers: A Meta-Analysis of 57 Articles" / Liu W., Zhou Z., Dong D., Sun L., Zhang G. *Dis. Markers*. 2019 Jul 7; 2019:4391957. DOI: 10.1155/2019/4391957. eCollection 2019.
  49. Rischio oncogenico nei lavoratori a turni: analisi della letteratura [Cancer risk among shift workers: a review] / Puligheddu M., Conti S., Campagna M., et al. *Ital. Med. Lav. Ergon.* 2012. Vol. 34, No. 3. P. 624-626. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23405734/> (Last accessed: 10.04.2020).
  50. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses / Shan Z., Li Y., Zong G., Guo Y., Li J., Manson J.E., et al. *BMJ*. 2018. Vol. 363. P. k4641. DOI: 10.1136/bmj.k4641. (Last accessed: 10.04.2020).
  51. Self-reported diurnal type among shift workers in relation to their excretion of 6-sulphatoxymelatonin / Kleiven M., Haugsdal B., Tonnesen A., Tynes T. // *Shiftwork in the 21st Century* / S. Hornberger, P. Knauth, G. Costa, S. Folkard (eds.). Frankfurt am Main; Berlin; Bern; Bruxelles; New York; Oxford; Wien: Lang, 2000. P. 143–148.
  52. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23, Suppl. 1. P. 79–83.
  53. Shift work and chronic disease the epidemiological evidence / Wang X.-S., Armstrong M.E.G., Cairns B.J., Key T.J., Travis R.C. *Occup. Med. (Lond.)*. 2011. Vol. 61, No. 2. P. 78–89. DOI:10.1093/occmed/kqr001/ (Last accessed: 10.04.2020).
  54. Shift work as an oxidative stressor / Sharifian A., Farahani S., Pasalar P. et al. *J. of Circadian Rhythms*. 2005. Vol. 3, No. 15. DOI:10.1186/1740-3391-3-15 (Last accessed: 10.04.2020).
  55. Shift Work Is a Risk Factor for Increased Blood Pressure in Japanese Men / Suwazono Y., Dochi M., Sakata K. et al. *Hypertension*. 2008. Vol. 52, No. 3. P. 581-586. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114553 (Last accessed: 10.04.2020).
  56. Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study / Knutsson A., Hallquist J., Reuterwall C. et al. *Occup. Environ. Med.* 1999. Vol. 56, No 1. P. 46–50.
  57. Sleep and circadian phase characteristics of adolescent and young adult males in a naturalistic summertime condition / Laberge L., Carrier J., Lesperance P. et al. *Chronobiol. Int.* 2000. 17, № 4. P. 489–

- 501.
58. Smith L., Jeppessen H. J., Boggild H. Morningness-Eveningness as preferred sleep and wake times: Relationship to choice of fixed shifts, stress, health and social disruption. *Shiftwork Int. Newsletter*. 2005. Vol. 22, No. 2. P. 140.
59. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis / Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastianski M., Davenport M.H. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. Vol.221, No. 6. P. 563-576. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.051 (Last accessed: 10.04.2020).
60. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2018. Vol. 44, No. 3. P. 229-238. DOI: 10.5271/sjweh.3700. (Last accessed: 10.04.2020).
61. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001 / Karlsson B., Alfredsson L., Knutsson A. et al. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2005. Vol. 31, No. 1. P. 30–35.
62. Tucker P., Folkard S. Working time, health, and safety: a research synthesis paper. *Conditions of Work and Employment Series No. 31*. Geneva: ILO, 2012. 60 p.
63. Vener K. J., Szabo S., Moore J. G. The effect of shift work on gastrointestinal (GI) function: a review. *Chronobiologia*. 1989. Vol. 16. P. 421–439.
64. Viswanathan A.N., Schernhammer E.S. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett*. 2009. Vol. 281, No. 1. P. 1-7.
65. Viwanathan A.N., Hankinson S.E., Schernhammer E.S. Night shift work and risk of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2007. Vol. 67, No. 21. P. 10618–10622. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2485 (Last accessed: 10.04.2020).
66. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. Vol. 71, No. 19. P. e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
67. Wise J. Danish night shift workers with breast cancer awarded compensation. *BMJ*. 2009. Vol. 338. P. b1152. DOI: 10.1136/bmj.b1152.
68. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep*. 2009. Vol. 61, No. 3. P. 383-410. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70081-7. (Last accessed: 10.04.2020).

## REFERENCES

1. Buzunov V.A. Proizvodstvennyye faktory i vozrastnaya rabotosposobnost'. K .: Zdorov'ya, 1991. 160s.
2. Zaslavskaya R.M., Logvinenko S.I., Lilitsa G.V., Shcherban' E.A. Melatonin v kompleksnoy terapii serdechno-sosudistyykh zabolovaniy. *Klinicheskaya meditsina*. 2010. № 3. S. 26-30.
3. Kukhtina Ye. G., Solenova L.G., Fedichkina T.P., Zykova I.Ye. Nochnyye smeny i risk narusheniya zdorov'ya zhenshchin. *Gigiyena i sanitariya*. 2015. №5. S.86-91.
4. Lastovchenko V.B., Tkachenko O.M. Narusheniya fazovoy struktury sutochnykh bioritmov u operatorov pri smennom trude. *Ukrain'skiy zhurnal s problem meditsiny pratsi*. 2009. № 3. S. 46-51.
5. Tsfasman A.Z., Alpayev D.V. Tsirkardnaya ritmika arterial'nogo davleniya pri izmenennom sutochnom ritme zhizni. M .: ReprotsentrM, 2011. 144 s.
6. Abadi A.T.B. Strategies Used by helicobacter pylori to Establish Persistent Infection. *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. No. 16. P. 2870-2882. DOI: 10.3748/wjg.v23.i16.2870 (Last accessed: 10.04.2020).
7. Adan A., Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol. Int*. 2002. Vol. 19, No. 4. P. 709–720.
8. Adan A., Sanchez-Turet M. Gender differences in diurnal variations of subjective activation and mood. *Chronobiol. Int*. 2001. Vol. 18, No. 3. P. 491–502.
9. Akerstedt T. Sleep Loss and Fatigue in Shift Work and Shift Work Disorder / T. Akerstedt, K. P. Wright. *Sleep Med. Clin*. 2009. Vol. 4, No. 2. P. 257–271.
10. Akerstedt T., Kecklund G. Age, gender and early morning highway accidents. *J. Sleep Res*. 2001. Vol. 10, No. 2. P. 105–110.
11. Akerstedt T., Kecklund G., Gillberg M. Sleep and sleepiness in relation to stress and displaced work hours. *Physiol. Behav*. 2007. Vol. 92, No. 1-2. P. 250–255.
12. Akerstedt T., Kecklund G., Horte L. G. Night driving, season, and the risk of highway accidents. *Sleep*. 2001. Vol. 24, No. 4. P. 401–406.
13. Akerstedt T., Kecklund G., Johansson S.E. Shift work and mortality. *Chronobiol. Int*. 2004. Vol. 21, No. 6. P. 1055–1061.
14. Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women / Vetter C., Devore E.E., Wegrzyn L.R., Massa J., Speizer F.E., Kawachi I., Rosner B., Stampfer M.J., Schernhammer E.S. *JAMA*. 2016. Vol. 315, No. 16. P. 1726-1734. DOI: 10.1001/jama.2016.4454 (Last accessed: 10.04.2020).
15. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis / Manohar S., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Mao M.A., Herrmann S.M. *J. Hypertens*. 2017. Vol. 35, No. 10. P.1929-1937. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001442 (Last accessed: 17.04.2020).

16. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors, and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1999. Vol. 25. P. 85–89.
17. Boschi D., Pippione A.C., Sainas S., Lolli M.L. Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors in Anti-Infective Drug Research. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 183. P. 111681. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111681. (Last accessed: 10.04.2020).
18. Brudnowska J., Peplowska B. Pracazmianowanocna a ryzykochorobynowotworowej - przegladliteratury [Night shift work and cancer risk: a literature review]. *Med Pr.* 2011. Vol.62, No. 3. P. 323–338.
19. Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup. Med. (Lond)*. 2003. Vol. 53, No. 2. P.83-88. DOI: 10.1093/occmed/kqg045 (Last accessed: 10.04.2020).
20. Costa G. Shiftwork and health: the heritage of the twentieth century. Shiftwork in the 21st Century / S. Hornberger, P. Knauth, G. Costa, S. Folkard (eds.). Frankfurt am Main; Berlin; Bern; Bruxelles; New York; Oxford; Wien: Lang, 2000. P. 155–160.
21. Costa G., Sartori S. Work ability in ageing shift and day workers. *Shiftwork Int. Newsletter*. 2005. Vol. 22, No. 2. P. 42.
22. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters / Morikawa Y., Nakagawa H., Miura K. et al. *Scand. J. Work Health*. 2007. Vol. 33, No.1. P. 45–50. DOI: 10.5271/sjweh.1063 (Last accessed: 10.04.2020).
23. Erren T.C., Lewis P. Hypothesis: ubiquitous circadian disruption can cause cancer. *Eur. J.Epidemiol.* 2019. Vol. 34, No.1. P.1-4. DOI: 10.1007/s10654-018-0469-6 (Last accessed: 10.04.2020).
24. Fido A., Ghali A. Detrimental effects of variable work shifts on quality of sleep, general health and work performance. *Med Princ. Pract.* 2008. Vol. 17, No.6. P.453–458. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/151566>.
25. Folkard S. Biological disruption in shiftworkers. *Shiftwork. Problems and Solutions* / W. P. Colquhoun, G. Costa, S. Folkard, P. Knauth (eds). Frankfurt am Main; Berlin; Bern; New York; Paris; Wien: Lang, 1996. P. 29–61.
26. Folkard S., Lombardy D.A., Tucker H.T. Shiftwork: safety, sleepiness and sleep. *Ind. Health*. 2005. Vol. 43. No.1. P. 20-23. DOI:10.2486/indhealth.43.20 (Last accessed: 10.04.2020).
27. Folkard S., Tucker P. T. Shift work, safety and productivity. *Occup. Med. (Lond)*. 2003. Vol. 53, No. 2. P. 95–101.
28. Franzese E, Nigri G. Illavoronotturno quale fattore di rischio di cancro al seno nelle infermiere. Correlazione dell'insorgenza della neoplasia con gli alterati livelli di melatonina plasmatica [Night work as a possible risk factor for breast cancer in nurses. Correlation between the onset of tumors and alterations in blood melatonin levels] *Prof. Inferm.* 2007. Vol. 60, No.2. P. 89–93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17825216/> (Last accessed: 10.04.2020).

29. Functioning of cardiovascular system and work place factors of telephone operators in Ukraine / Martynovska T., Chernyuk V., Bobko N., Gadayeva D., Chuy T. *Employability in the 21 Century: 2nd International Conference on Sustainable Employability Building Bridges between Science and Practice: 12-13 September 2018. Provinciehuis Flemish Brabant, Leuven, Belgium, 2018. P. 94.*
30. Garbarino S. Shiftwork. Impact on health and safety in the working environment. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 2006. Vol. 28, № 1. P. 89–105.
31. Ghiasvand M., Heshmat R., Golpira R. et al. Shift working and risk of lipid disorders: A cross-sectional study. *Lipids in Health and Dis.* 2006. Vol.5, No. 9. DOI: 10.1186/1476-511X-5-9 (Last accessed: 10.04.2020).
32. Gold D.R., Rogacz S., Bock N. et al. Rotating shift work, sleep, and accidents related to sleepiness in hospital nurses. *Am J Public Health.* 1992. Vol. 82. P. 1011–1014.
33. Gynaecological cancer and night shift work: A systematic review / Schwarz C., Pedraza-Flechas A.M., Lope V., Pastor-Barriuso R., Pollan M., Perez-Gomez B. *Maturitas.* 2018. Vol. 110. P. 21-28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.01.008.
34. Härmä M., Gustavsson P., Kolstad H.A. Shift work and cardiovascular disease - do the new studies add to our knowledge? *Scand. J. Work Environ. Health.* 2018. Vol. 44, No.3. P. 225-228. DOI: 10.5271/sjweh.3727 (Last accessed: 10.04.2020).
35. Health risks due to long-term stress--night work as an example / Koller M., Haider M., Kundi M., Cervinka R. *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. [B].* 1985. Vol. 180, No. 5-6. P. 548–566.
36. Individual differences in tolerance to shift work – a systematic review / Saksvik I. B., Bjorvatn B., Hetland H. et al. *Sleep Med. Rev.* 2011. Vol. 15, No. 4. P. 221–235.
37. Intervention factors for promoting adjustment to nightwork and shiftwork / Rosa R. R., Bonnet M. H., Bootzin R. R. et al. *Occup. Med.* 1995. Vol. 5. P. 391–414.
38. Karlsson B., Knutsson A., Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people. *Occup. Environ. Med.* 2001. Vol. 58, No. 11. P. 747–752. DOI:10.1136/oem.58.11.747. (Last accessed: 10.04.2020).
39. Kervezee L., Kosmadopoulos A., Boivin D.B. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. *European J. of Neuroscience.* 2020. Vol. 51, No. 1. P. 396-412. DOI: 10.1111/ejn.14216 (Last accessed: 10.04.2020).
40. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup. Med.(Lond).* 2003. Vol. 53, No. 2.P.103–108. DOI:10.1093/occmed/kqg048. (Last accessed: 10.04.2020).
41. Leconte P. Chronobiological rhythm constraints of memory processes. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1989. Suppl. 1. P. 21–35.
42. McConway K. Cancer and night shift work: what we still do not know and why. *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, No. 8. P.1051-1052. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30464-4 (Last accessed: 10.04.2020).

43. Night and rotational work exposure within the last 12 months and risk of incident hypertension / Ferguson J.M., Costello S., Neophytou A.M. et. al. *Work Environ Health*. 2019. May 1, Vol. 45, No.3. P. 256-266. DOI: 10.5271/sjweh.3788 (Last accessed: 10.04.2020).
44. Night Shift Work and Risk of Depression: Meta-analysis of Observational Studies / Lee A., Myung S.K., Cho J.J. et. al. *J. Korean Med. Sci.* 2017. Vol. 32, No. 7. P. 1091-1096. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.7.1091(Last accessed: 10.04.2020).
45. Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma / Lahti T.A., Partonen T., Kyrrönen P. et. al. *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 123, No. 9. P. 2148-2151. DOI: 10.1002/ijc.23566 (Last accessed: 10.04.2020).
46. Pahwa M., Labrèche F., Demers P.A. Night shift work and breast cancer risk: what do the meta-analyses tell us? *Scand. J. Work Environ Health*. 2018. Vol. 44, No 4. P.432-435. DOI: 10.5271/sjweh.3738 (Last accessed: 10.04.2020).
47. Poor sleep increases the prospective risk for recurrent events in middle-aged women with coronary disease. The Stockholm Female Coronary Risk Study / Leineweber C., Kecklund G., Janszky I. et al. *J. Psychosom. Res.* 2003. Vol. 54, No. 2. P. 121–127.
48. Response to: Comment on "Sex Differences in the Association between Night Shift Work and the Risk of Cancers: A Meta-Analysis of 57 Articles" / Liu W., Zhou Z., Dong D., Sun L., Zhang G. *Dis. Markers*. 2019 Jul 7; 2019:4391957. DOI: 10.1155/2019/4391957. eCollection 2019.
49. Rischio oncogenico nei lavoratori a turni: analisi della letteratura [Cancer risk among shift workers: a review] / Puligheddu M., Conti S., Campagna M., et al. *Ital. Med. Lav. Ergon.* 2012. Vol. 34, No. 3. P. 624-626. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23405734/> (Last accessed: 10.04.2020).
50. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses / Shan Z., Li Y., Zong G., Guo Y., Li J., Manson J.E., et al. *BMJ*. 2018. Vol. 363. P. k4641. DOI: 10.1136/bmj.k4641. (Last accessed: 10.04.2020).
51. Self-reported diurnal type among shift workers in relation to their excretion of 6-sulphatoxymelatonin / Kleiven M., Haugsdal B., Tonnesen A., Tynes T. // *Shiftwork in the 21st Century* / S. Hornberger, P. Knauth, G. Costa, S. Folkard (eds.). Frankfurt am Main; Berlin; Bern; Bruxelles; New York; Oxford; Wien: Lang, 2000. P. 143–148.
52. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23, Suppl. 1. P. 79–83.
53. Shift work and chronic disease the epidemiological evidence / Wang X.-S., Armstrong M.E.G., Cairns B.J., Key T.J., Travis R.C. *Occup. Med. (Lond.)*. 2011. Vol. 61, No. 2. P. 78–89. DOI:10.1093/occmed/kqr001/ (Last accessed: 10.04.2020).
54. Shift work as an oxidative stressor / Sharifian A., Farahani S., Pasalar P. et al. *J. of Circadian Rhythms*. 2005. Vol. 3, No. 15. DOI:10.1186/1740-3391-3-15(Last accessed: 10.04.2020).

55. Shift Work Is a Risk Factor for Increased Blood Pressure in Japanese Men / Suwazono Y., Dochi M., Sakata K. et al. *Hypertension*. 2008. Vol.52, No. 3. P. 581-586. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114553 (Last accessed: 10.04.2020).
56. Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study / Knutsson A., Hallquist J., Reuterwall C. et al. *Occup. Environ. Med.* 1999. Vol. 56, No 1. P. 46–50.
57. Sleep and circadian phase characteristics of adolescent and young adult males in a naturalistic summertime condition / Laberge L., Carrier J., Lesperance P. et al. *Chronobiol. Int.* 2000. 17, № 4. P. 489–501.
58. Smith L., Jeppessen H. J., Boggild H. Morningness-Eveningness as preferred sleep and wake times: Relationship to choice of fixed shifts, stress, health and social disruption. *Shiftwork Int. Newsletter*. 2005. Vol. 22, No. 2. P. 140.
59. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis / Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastiani M., Davenport M.H. *Am J Obstet Gynecol.* 2019. Vol.221, No. 6. P. 563-576. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.051 (Last accessed: 10.04.2020).
60. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2018. Vol. 44, No. 3. P. 229-238. DOI: 10.5271/sjweh.3700. (Last accessed: 10.04.2020).
61. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001 / Karlsson B., Alfredsson L., Knutsson A. et al. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2005. Vol. 31, No. 1. P. 30–35.
62. Tucker P., Folkard S. Working time, health, and safety: a research synthesis paper. *Conditions of Work and Employment Series No. 31*. Geneva: ILO, 2012. 60 p.
63. Vener K. J., Szabo S., Moore J. G. The effect of shift work on gastrointestinal (GI) function: a review. *Chronobiologia*. 1989. Vol. 16. P. 421–439.
64. Viswanathan A.N., Schernhammer E.S. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett.* 2009. Vol. 281, No. 1. P. 1-7.
65. Viwanathan A.N., Hankinson S.E., Schernhammer E.S. Night shift work and risk of endometrial cancer. *Cancer Res.* 2007. Vol. 67, No. 21. P. 10618–10622. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2485 (Last accessed: 10.04.2020).
66. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.



- J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71, No. 19. P. e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
67. Wise J. Danish night shift workers with breast cancer awarded compensation. *BMJ.* 2009. Vol. 338. P. b1152. DOI: 10.1136/bmj.b1152.
68. Zawilska J.B., Skene D.J., Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol. Rep.* 2009. Vol. 61, No. 3. P. 383-410. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70081-7. (Last accessed: 10.04.2020).

## ДО ПИТАННЯ ПРО ВПЛИВ НІЧНИХ РОБІТ НА ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

Чернюк В.І., Мартиновська Т.Ю., Бобко Н.А., Гадаєва Д.О.

**Анотація.** Нічна праця прискорює несприятливі вікові зміни, що відбуваються в жіночому організмі, починаючи з 35 років, які вже до 50-ти років призводять до значних несприятливих зрушень у функціонуванні системи кровообігу, що займає провідне місце в фізіологічному забезпеченні трудової діяльності людини. Найбільш проблематичні - нервова система (скарги на сон), система кровообігу (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда), шлунково-кишковий тракт (виразкова хвороба), обмін речовин (ожиріння), репродуктивне здоров'я. Нічні роботи є доведеним чинником ризику розвитку канцерогенезу. Наукове обґрунтування раціоналізації організації нічної жіночої праці вимагає проведення комплексних фізіолого-гігієнічних і епідеміологічних досліджень, розробки конкретних заходів профілактики.

**Ключові слова:** нічні роботи, працюючі жінки, патологія системи кровообігу, репродуктивні порушення, канцерогенез.

## TO THE QUESTION OF THE NIGHT WORK EFFECTS ON THE WOMEN HEALTH

Chernyuk V.I., Martynovskaya T.Yu., Bobko N.A., Gadaeva D.A.

**Abstract.** Night work accelerates the adverse age-related changes that occur in the female body, starting at age 35, which by the age of 50 lead to significant unfavourable changes in the functioning of the circulatory system, which occupies a leading place in the physiological support of human working. The most problematic are the nervous system (sleep complaints), the circulatory system (hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction), the gastrointestinal tract (peptic ulcer), metabolism (obesity), reproductive health. Night work is a proven risk factor for carcinogenesis. The scientific grounds for the rationalization of the organization of night woman work requires the comprehensive physiological, hygienic and epidemiological studies, and the development of specific preventive measures.

**Key words:** night work, working women, pathology of the circulatory system, reproductive disorders, carcinogenesis.

Чернюк Владимир ORCID 0000-0002-5110-9677

Мартиновская Татьяна ORCID 0000-0000-0000-0000

Бобко Наталия ORCID 0000-0002-4545-7421; [nbobko@bigmir.net](mailto:nbobko@bigmir.net)

## ЗМІСТ

ЗБУДНИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЯК ШКІДЛИВІ ТА НЕБЕЗПЕЧНІ ФАКТОРИ УМОВ ПРАЦІ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ Яворовський О.П., Брухно Р.П., Брухно О.М.	3
ПЕРШІ РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОТИКОРОНАВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ТЕТЛОНГ-250» Кузьмінов Б.П., Козловський М.М., Собетов Б.Г., Лозинський І.М	16
СВІТОВИЙ ДОСВІД РЕГЛАМЕНТАЦІЇ ШКІДЛИВОГО ВПЛИВУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ ВИРОБНИЦТВА Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С.	20
ВИЗНАЧЕННЯ ПОРОГОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ДЕЗЛОРАТАДИНУ У ВОДІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ВОДОЙМ ЗА ЗАГАЛЬНОСАНІТАРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ШКІДЛИВОСТІ Альохіна Т.А., Туркіна В.А.	41
ДІАЗОЛІН, ЯК ПРЕДСТАВНИК АНТИГІСТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕРШОЇ ГЕНЕРАЦІЇ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД) Брейдак О.А.	49
ПРОГРАМИ ПРЕВЕНТИВНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ПРАЦІВНИКІВ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ПРОФЕСІЙ: ЗАКОРДОННИЙ ДОСВІД Гринзовський А.М., Калашченко С.І., Приходько І.І.	57
ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРБЬЦИДУ ТРИБЕНУРОН-МЕТИЛУ. Грушка О.І.	64
ДИНАМІКА РОЗПОДІЛУ СВИНЦЮ ТА ЕЛЕМЕНТІВ-АНТАГОНІСТІВ В ТКАНИНАХ І ОРГАНАХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ІНТОКСИКАЦІЇ СПОЛУКАМИ СВИНЦЮ З МІКРО- ТА НАНОЧАСТИНКАМИ Дмитруха Н.М., Андрусина І.М., Легкоступ Л.А., Короленко Т.К., Лагутіна О.С.	74
АНАЛІЗ ВПЛИВУ ДОПОВНЕНОЇ РЕАЛЬНОСТІ ЯК ПРИКЛАДУ ЦИФРОВІЗАЦІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРАЦІ ТА СТАН ПРАЦІВНИКІВ Капустник В.А., Стукалкіна Д.С., Завгородній І.В.	88
ЗАКОНОДАВЧІ ТА НОРМАТИВНІ ВИМОГИ ДО БЕЗПЕКИ ВИРОБНИЦТВА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ТА ОХОРОНИ ДОВКІЛЛЯ Колінковський О.М.	97
САНІТАРНО-ГІГІЄНІЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ЦИФРОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ В МЕДИЧНУ ТА ОСВІТНЮ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ Коробчанський П. О., Завгородній І. В.	110
ВИКОРИСТАННЯ ОЛЬФАКТOMETРИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ ОБГРУНТУВАННІ ОБРВ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДУ В АТМОСФЕРНОМУ ПОВІТРІ Крупка Н. О.	117
ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ВПЛИВУ НІТРОКСОЛІНУ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ Кузьмінов Б.П., Яськів Г.І., Платонова І.Л.	126
ВИЗНАЧЕННЯ БІОМАРКЕРІВ ЕКСПОЗИЦІЇ ПОХІДНОГО ЯНТАРНОЇ КИСЛОТИ З АНТИДІАБЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ Лалименко О.С., Завгородній І.В.	135
ЛІПІДНИЙ СКЛАД СИРОВАТКИ КРОВІ В УМОВАХ СПОЛУЧЕНОГО ВПЛИВУ ЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) Літовченко О.Л.	143

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ВЗУТТЄВИХ КЛЕЇВ ТА ЇХ СКЛАДОВИХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЧОГО СЕРЕДОВИЩА ВЗУТТЄВИХ ПІДПРИЄМСТВ	
Лотоцька-Дудик У.Б.	151
ОЦІНКА НАНОСПЕЦИФІЧНОГО РИЗИКУ ПРИ ЗВАРЮВАННІ ПОКРИТИМИ ЕЛЕКТРОДАМИ ЗІ ЗНИЖЕНИМ ВМІСТОМ ХРОМУ (VI)	
Луговський С.П., Демецька О.В., Мовчан В.О., Палійчук С.П.	162
ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СПИРТОВМІСНИХ ДЕЗЗАСОБІВ «ДЕЗОДЕРМ» І «САНОБОРЕБРАД»	
Лукаsevич Н.Ф., Геник І.Д.	170
УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ ПИРЕТРОЇДІВ У ХАРЧОВИХ ПРОДУКТАХ МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ	
Мисак Л.М., Шевчук Л.П.	176
НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ ТРИАДИМЕФОНУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ	
Призиглей Г.В.	183
ТОКСИЧНІ ЕФЕКТИ СПОЛУК ГАФНІЮ ЯК ОСНОВА ГІГІЄНИЧНОГО РЕГЛАМЕНТУВАННЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	
Туркіна В.А.	191
К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ НОЧНЫХ РАБОТ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН	
Чернюк В.И., Мартыновская Т.Ю., Бобко Н.А., Гадаева Д.А.	199

## АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК

### А

Альохіна Т.А. 41  
Андрусишина І.М. 74

### Б

Бобко Н.А. 199  
Брейдак О.А. 49  
Брухно О.М. 3  
Брухно Р.П. 3

### Г

Гадаєва Д.А. 199  
Геник І.Д. 170  
Гринзовський А.М. 57  
Грушка О.І. 64

### Д

Демецька О.В. 162  
Дмитруха Н.М. 74

### З

Завгородній І. В. 88, 110, 135  
Зазуляк Т.С. 20

### К

Калашченко С.І. 57  
Капустник В.А. 88  
Козловський М.М. 16  
Колінковський О.М. 97  
Коробчанский П.О. 110  
Короленко Т.К. 74  
Крупка Н. О. 117  
Кузьмінов Б.П. 16, 20, 126

### Л

Лагутіна О.С. 74  
Лалименко О.С. 135  
Легкоступ Л.А. 74  
Літовченко О.Л. 143  
Лозинський І.М. 16  
Лотоцька-Дудик У.Б. 151  
Луговський С.П. 162  
Лукаsevич Н.Ф. 170

### М

Мартыновская Т.Ю. 199  
Мисак Л.М. 176  
Мовчан В.О. 162

### П

Палійчук С.П. 162  
Платонова І.Л. 126  
Призиглей Г.В. 183  
Приходько І.І. 57

### С

Собетов Б.Г. 16  
Стукалкіна Д.С. 88

### Т

Туркіна В.А. 41, 191

### Ч

Чернюк В.И. 199

### Ш

Шевчук Л.П. 176

### Я

Яворовський О.П. 3  
Яськів Г.І. 126