**Хоп'як Наталія Алеківна. Токсиколого-гігієнічна оцінка фуразолідону, продуктів його синтезу та їх суміші технологічного складу в зв'язку з регламентуванням у воді водоймищ : дис... канд. мед. наук: 14.02.01 / Львівський національний медичний ун-т ім. Данила Галицького. - Л., 2005**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Хоп’як Н.А. Токсиколого-гігієнічна оцінка фуразолідону, продуктів його синтезу та їх суміші технологічного складу в зв’язку з регламентуванням у воді водоймищ. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2005.  Дисертація присвячена вирішенню питання регламентування суміші технологічного складу (СТС) неізоадитивних речовин фуразолідону та продуктів його синтезу, які виявляючи ефекти потенціювання сумісної дії в гострих і підгострих дослідах та абсолютний антагонізм на рівні МНД, ПКорг, ПКсан, повинні нормуватись як одне ціле, з паралельним комплексним диференційованим токсикометричним аналізом комбінованої дії інгредієнтів та експрес-експериментальним обґрунтуванням ОДР СТС за санітарно-токсикологічною лімітуючою ознакою шкідливості в 30-денному досліді з оцінкою ДЕ500 для надання необхідного імовірнісного змісту підпороговим ефективним дозам. Запропоновано ГДК фуразолідону на рівні – 0,04 мг/дм3 (загальносанітарна); ОДР 5-НФДА – 2,0 мг/дм3 – пропонується зменшення до ГДК 0,4 мг/дм3(санітарно-токсикологічна); ГДК N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону – 0,4 мг/дм3 (санітарно-токсикологічна); ОДР суміші технологічного складу з врахуванням відсоткового вмісту інгредієнтів 1,0 (0,0168 + 0,14 + 0,84) мг/дм3 (санітарно-токсикологічна) з індикаторною речовиною – 5-НФДА. Класи небезпечності відповідні – 2; 2; 1; 1. | |
| |  | | --- | | 1. За сукупністю отриманих у дисертації даних вирішено актуальне наукове завдання регламентування суміші технологічного складу фуразолідону та продуктів його синтезу за санітарно-токсикологічною лімітуючою ознакою шкідливості в 30-денному досліді з оцінкою ДЕ500 за найбільш чутливими інтегральними показниками для надання необхідного імовірнісного змісту підпороговим ефективним дозам і розрахунку ОДР суміші в воді водоймищ та обґрунтовано профілактичні заходи.  2. Порогові концентрації (за кольоровістю) фуразолідону, 5-нітрофурфуролдіацетату, N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону і суміші технологічного складу встановлені відповідно 0,187; 1,0; 2,5 та 133,64 (0,187 + 8,46 + 125,0) мг/дм3 з використанням норми кольоровості 200, співвіднесеної з нормативом 15 одиниць правдивої кольоровості з типом комбінованої дії компонентів суміші – антагонізм. Клас стабільності фуразолідону, 5-нітро- фурфуролдіацетату – 2-й, високостабільні речовини і N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону та суміші технологічного складу – 1-й, надзвичайно стабільні речовини.  3. Порогові концентрації фуразолідону, 5-нітрофурфуролдіацетату, N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону визначені за гальмуванням процесів БПК і становлять відповідно 0,04; 5,0; 5,0 мг/дм3, а для суміші технологічного складу за парадоксальним ефектом – стимуляція БПК – 292,34 (0,04 + 42,3 + 250,0) мг/дм3, що є наслідком нагромадження продуктів гідролізу суміші.  4. Порогові концентрації за впливом на загальний санітарний режим водоймищ фуразолідону, 5-нітрофурфуролдіацетату, N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону і суміші технологічного складу з кількісною оцінкою дегідрогеназної активності В. Aerobacter Aerogenes № 4041 (Klebsiella Aerobines), встановлені в концентраціях 0,012; 1,66; 1,66; 97,352 (0,012 + 14,01 + 83,33) мг/дм3, що нижче порогових за оцінкою процесів БПК і тому цей метод пропонується для скрінінгової оцінки при регламентуванні лікарських засобів у воді водоймищ.  5. Середньосмертельні дози фуразолідону, 5-нітрофурфуролдіацетату, N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону та суміші технологічного складу становлять відповідно 3390,4; 842,0; 1778,0; 7675,0 мг/кг з потенціюванням інгредієнтів суміші за коефіцієнтом комбінованої дії 1,73. Метод розрахунку надійних інтервалів ДЛу пропонуємо застосовувати при нормуванні лікарських засобів 1–5 класів небезпечності, коли терапевтичні дози розглядаються як діючі. Ступінь кумуляції суміші (1-А – дуже сильна кумуляція) перевищує кумулятивність її інгредієнтів (групи 2А – середня кумуляція; 1Б – сильна кумуляція).  6. Імовірнісна оцінка ДЕ500 – максимально неефективних (підпорогових) доз за впливом фуразолідону, 5-нітрофурфуролдіацетату, N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону та суміші технологічного складу на активність ферменту холінестерази в тканинах головного мозку – дозволила виявити залежність градуйованих ефектів від доз і надати необхідний імовірнісний зміст підпороговим дозам, які становили відповідно (з врахуванням коефіцієнтів за кумулятивністю і стабільністю – 5, 5, 10, 10) – 0,3; 0,04; 0,05; 0,05 мг/кг з абсолютним антагонізмом інгредієнтів у складі суміші.  7. Максимально недіючі дози експериментальні із врахуванням коефіцієнтів запасу становили відповідно для фуразолідону, 5-нітрофурфуролдіацетату, N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону – 0,07; 0,02; 0,02 мг/кг, а відповідні максимально недіючі концентрації – 1,4; 0,4; 0,4 мг/дм3. ГДК фуразолідону – 0,04 мг/дм3 (загальносанітарна ознака шкідливості); ОДР 5-НФДА – 2,0 мг/дм3 – пропонується зменшення до ГДК 0,4 мг/дм3(санітарно-токсикологічна ознака шкідливості); ГДК N-бензіліден-3-аміно-2-оксозолідону – 0,4 мг/дм3 (санітарно-токсикологічна ознака шкідливості). Класи небезпечності відповідно – 2; 2; 1.  8. ОДР суміші технологічного складу з врахуванням відсоткового вмісту інгредієнтів 1,0 (0,0168 + 0,14 + 0,84) мг/дм3 (санітарно-токсикологічна ознака шкідливості) з індикаторною речовиною – 5-НФДА, чутливість методу визначення якої становить на рівні ГДК 0,02 мг/дм3. Клас небезпечності – 1.  9. Кінцевими продуктами гідролізу і біотрансформації фуразолідону і півпродуктів його синтезу, а також суміші технологічного складу є фуран, похідні оксозолу (5-амінооксозолідону-2), амінні з’єднання з оцтовою кислотою (1,1,3-триацето-2-гідрокси-5-нітропентен-3); метанол, гідрозон (бензтіазон), які не вступають один з одним в реакцію, чим забезпечують ефект антагонізму на рівні порогових концентрацій за органолептичною та загальносанітарною лімітуючими ознаками шкідливості і ефект потенціювання в гострих, підгострих дослідах та антагонізм на рівні максимально недіючих доз за ДЕ500.  10. Розроблено і рекомендовано для впровадження у виробництво заходи щодо попереднього очищення стічних вод синтезу фуразолідону їх жорстким окисненням методом кип’ятіння у збірному реакторі з 10 % розчином HCl, подальшою нейтралізацією NaOH і скиданням нейтралізованої суміші на загальні очисні споруди з біохімічного очищення стічних вод, що повинно враховуватись при експертизі проектів гранично допустимого скиду. | |