УДК 613.6+632.95:001.5

ПРОНИКНЕННЯ ПЕСТИЦИДІВ КРІЗЬ ШКІРУ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ПРЕПАРАТИВНИХ ФОРМ

Яструб Т.О.

Інститут медицини праці АМН України, м. Київ

Проведено аналіз моделей визначення коефіцієнту проникнення крізь шкіру хімічних речовин як функції їх фізико-хімічних властивостей. Розраховано коефіцієнти проникнення групи пестицидів, що разом з результатами гігієнічних досліджень умов праці дало змогу визначити величини поглинених крізь шкіру доз. Проведені дослідження показали шляхи практичного застосування рівнянь регресії з визначення коефіцієнтів проникнення в оцінці ризику впливу пестицидів на працюючих при надходженні в організм крізь шкіру.

Ключові слова: моделі, коефіцієнти проникнення крізь шкіру, пестициди, оцінка професійного ризику

Вступ

Здатність окремих сільськогосподарських та промислових отрут надходити до організму через неушкоджену шкіру створює умови потенційної небезпеки інтоксикації працюючого. Визначити ступінь несприятливої дії таких речовин в умовах професійного контакту з ними можливо двома шляхами: при використанні експериментальних даних, отриманих в реальних умовах застосування ксенобіотику, та на основі моделювання проникнення його крізь шкіру як передумови токсичної дії.

Здатність хімічної речовини проникати крізь шкіру визначається з використанням дифузійних моделей (*in vitro*), складних хіміко-аналітичних, біохімічних, радіоізотопних методів (*in vivo*) [6, 10].

Для великої кількості хімічних речовин існують експериментальні дані, що дозволяють охарактеризувати зв'язок швидкості їх трансдермального надходження з фізико-хімічними властивостями, зокрема відносними молекулярними масами (MW) та коефіцієнтами розподілу в системі «октанол-вода» ($K_{o/w}$) [3, 5, 8]. Теоретично ці дані можуть бути використані для створення моделі прогнозу надходження речовин крізь шкіру.

Щодо діючих речовин пестицидів слід зауважити, що лише невелика їх кількість, наприклад, пестициди класу фосфорорганічних сполук, здатна надходити крізь шкіру *per se* і створювати небезпеку здоров'ю людини. Разом з тим, наявність у складі препаративних форм органічних розчинників, поверхнево-активних речовин та ін. може змінювати швидкість проникнення речовини крізь шкіру. На етапах застосування пестицидів у сільському господарстві (приготування робочих розчинів, обприскування) їх діючі речовини потрапляють на поверх-

ню шкіри з водних розчинів препаративних форм (суспензій, емульсій, водорозчинних концентратів). Тому при визначенні поглиненої крізь шкіру дози важливо знати коефіцієнти проникнення речовини як з водного розчину, так і з розчину в органічних розчинниках.

Аналіз баз даних проникнення речовин крізь шкіру з водних розчинів дозволив виділити низку оптимальних моделей визначення коефіцієнту проникнення (K_p , см/год), що характеризує швидкість надходження речовини крізь шкіру за одиницю часу [4, 7, 9].

Мета роботи полягала у визначенні поглинених крізь шкіру доз діючих речовин пестицидів з їх робочих водних розчинів препаративних форм з використанням моделі розрахунку коефіцієнтів проникнення, заснованою на двох дескрипторах — MW та $K_{o/w}$.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили у напрямі визначення K_p з робочих водних розчинів препаративних форм з подальшим розрахунком поглинених крізьшкірних доз пестицидів та оцінкою ступеня їх потенційної несприятливої дії на організм працюючого. Об'єктом досліджень була група пестицидів класу фосфорорганічних сполук, що характеризуються шкірно-резорбтивною токсичністю для теплокровних.

Значення K_p для досліджуваних діючих речовин пестицидів розраховували з використанням рівняння регресії $\log K_p = 0,77(\log K_{o/w}) - 0,0103MW - 2,33$ [5], виведеного на підставі аналізу найбільшої вибірки ($n = 107$, $r^2 = 0,86$). Ця вибірка включала групу хімічних речовин різних

класів органічних сполук, для яких було експериментально визначено коефіцієнти проникнення крізь шкіру людини.

Кількість речовини, що надходить до організму крізь одиницю площі шкіри за одиницю часу, називається потоком (J , $\text{мг/см}^2 \cdot \text{год}$) і розраховується за формулою:

$$J = K_p \cdot C,$$

де C — максимальна концентрація діючої речовини пестициду у робочому розчині, мг/мл .

Максимальну концентрацію діючої речовини пестициду у робочому розчині розраховували за формулою:

$$C = Q \cdot R/M, \text{ г/л (мг/мл)},$$

де: Q — кількість діючої речовини у препаративній формі, г/л ;

R — норма витрати препарату, л/га ;

M — середня норма витрати робочої рідини ($M=300 \text{ л/га}$).

Розрахунок поглиненої крізь шкіру дози проводили за формулою:

$$D_{\text{погл}} = J \cdot S \cdot t, \text{ мг/люд}$$

де: S — площа відкритих ділянок шкіри ($S=1400 \text{ см}^2$);

t — тривалість робочої зміни ($t=4$ години для пестицидів II класу небезпеки згідно з [1]).

Оцінку ступеня ризику крізьшкірної дії пестицидів визначали як співвідношення поглиненої дози до допустимого рівня впливу пестициду на працюючих (ДРВПП). Величину ДРВПП розраховували за алгоритмом:

$$\text{ДРВПП} = (0,04\text{NOEL}_{\text{subchr}} + 0,2\text{NOEL}_{\text{chr}} + 20 \text{ ДДД})/3 \cdot 70 [2]$$

з використанням недіючих (NOEL) доз, встановлених у субхронічному та хронічному експериментах на лабораторних тваринах, та допустимої добової дози діючої речовини пестициду для людини (ДДД).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що для діазинону, фозалону і хлорпірифосу значення K_p коливаються у межах одного порядку; дещо іншими вони виявилися для диметоату і фентіону. Найбільш небезпечним з точки зору швидкості проникнення крізь шкіру є фентіон ($K_p=4,3 \cdot 10^{-2} \text{ см/год}$) порівняно, наприклад, з диметоатом, швидкість надходження якого крізь шкіру є у 1000 разів меншою (табл. 1).

З використанням значень K_p та величин максимальних концентрацій діючих речовин розраховували величини потоку (J), а потім, знаючи тривалість робочої зміни та площу незахищеної робочим одягом поверхні шкіри, — величини поглинених крізь шкіру доз ($D_{\text{погл}}$). Як і очікувалось, найбільшим значенням $D_{\text{погл}}$ характеризується фентіон, що зумовлено його значною швидкістю проникнення та величиною потоку. Досить низька швидкість надходження крізь шкіру диметоату ($K_p=7,0 \cdot 10^{-5} \text{ см/год}$) забезпечила формування значно нижчої величини ($D_{\text{погл}}=1,12 \text{ мг/люд}$). Тут доречно нагадати, що умовою формування таких величин $D_{\text{погл}}$ вважають ситуацію, за якої пестицид присутній на шкірі у надлишку протягом усього періоду роботи.

На заключному етапі зроблено спробу оцінити ступінь ризику крізьшкірної дії досліджених пестицидів як відношення поглиненої дози до допустимого рівня впливу пестициду на працюючих (ДРВПП). Результати кількісного аналізу (табл. 2) свідчать, що ступінь ризику крізьшкірного впливу діазинону, фентіону, фозалону і хлорпірифосу перевищує значення їх ДРВПП.

У таких випадках на етапі управління ризиком потрібно забезпечити надійний захист відкритих ділянок шкіри, що досягається застосуванням спеціальних засобів індивідуального захисту, та зменшення тривалості контакту працюючого з даними пестицидами.

З іншого боку, небезпека несприятливої дії на

Таблиця 1

Розрахункові значення параметрів проникнення крізь шкіру діючих речовин пестицидів

Діюча речовина	K_p , см/год	Q , г/л	R , л/га	C , мг/мл	J , $\text{мг/см}^2 \cdot \text{год}$	$D_{\text{погл}}$, мг/люд
Діазинон	$1,2 \cdot 10^{-3}$	600,0	2,5	5,0	0,0060	33,60
Диметоат	$7,0 \cdot 10^{-5}$	400,0	2,0	2,7	0,0002	1,12
Фентіон	$4,3 \cdot 10^{-2}$	500,0	2,5	4,2	0,1806	1011,36
Фозалон	$1,6 \cdot 10^{-3}$	350,0	3,5	4,1	0,0066	36,96
Хлорпірифос	$4,8 \cdot 10^{-3}$	480,0	2,5	4,0	0,0192	107,52

Таблиця 2

Величини ДРВПП та ступені ризику (Еш) несприятливого впливу на працюючих пестицидів при надходженні їх крізь шкіру

Діюча речовина	NOEL _{subchr} , мг/кг	NOEL _{chr} , мг/кг	ДДД, мг/кг	ДРВПП, мг/кг	Еш=Д _{догл} /ДРВПП
Діазинон	0,4	0,06	0,002	1,58	21,27
Диметоат	0,5	0,2	0,0005	1,63	0,69
Фентіон	0,25	0,14	0,001	1,35	749,16
Фозалон	0,9	0,2	0,006	4,57	8,09
Хлорпірифос	0,6	0,1	0,001	15,03	7,15

організм диметоату при його потраплянні на шкіру з робочого розчину є невеликою, що дозволяє стверджувати про достатній ступінь безпечності проведення робіт з даним пестицидом при дотриманні загальноприйнятих правил техніки безпеки.

Таким чином, застосування моделі розрахунку коефіцієнту проникнення в гігієнічній оцінці умов праці при роботі з пестицидами дає можливість кількісної оцінки одного з компонентів професійного ризику — інтенсивності впливу. Практична значущість отриманих результатів полягає у можливості використання їх для проведення більш об'єктивної оцінки несприятливої дії пестицидів при надходженні їх до організму крізь шкіру з робочих водних розчинів.

Розрахунок коефіцієнту проникнення, представлений у даній роботі, стосується тільки водних розчинів і не стосується проникнення, наприклад, пестицидів *per se* або з органічних розчинників, що є предметом наших подальших досліджень.

Література

1. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності.— ДСанПіН 8.8.1.002-98, К., 1998.— С. 4-8.
2. Кірсенко В.В. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні пестицидів: можливості альтернативного підходу//Укр. журн. з пробл. медицини праці.— 2005.— №1.— С. 22-28.
3. Achermann C., Flynn G.L., Smith W.M. Ether-water partitioning and permeability through hairless mouse skin in vitro. II. Hydrocortisone 21-n-alkyl esters, alkanols and hydrophilic compounds//Int. J. Pharm.— 1987.— V.36.— P. 67-71.
4. Cronin M.T.D., Dearden J.C., Moss G.P., Murray-Dickson G. Investigation of the mechanism of flux across human skin in vitro by quantitative structure-permeability relationships//Eur. J. Pharm. Sci.— 1999.— V.7.— P. 325-330.
5. Flynn G.L. Physicochemical determinants of skin absorption//Principles of Route-to-Route extrapola-

Висновки

1. Проведено аналіз моделей визначення коефіцієнту проникнення речовин крізь шкіру як функції їх фізико-хімічних констант — відносних молекулярних мас та коефіцієнтів розподілу в системі «октанол-вода».
2. Розраховані коефіцієнти проникнення та величини потоку для групи фосфорорганічних пестицидів у поєднанні з їх максимальними концентраціями у робочих водних розчинах дозволили визначити величини поглинених крізь шкіру доз.
3. Порівняння кількості пестициду, що надійшла до організму крізь шкіру, з його інтегрально визначеною допустимою дозою дає можливість кількісно оцінити ступінь ризику несприятливої дії пестициду на працюючих.
4. Проведені дослідження показали достатню інформативність використання коефіцієнтів проникнення хімічних речовин крізь шкіру у вирішенні практичних задач гігієнічної оцінки умов праці з пестицидами.

tion for Risk assessment//Ed. by F.R.Gerrity, C.J.Henry.— New York: Elsevier, 1990.— P. 93-127.

6. Jim E. Reviere Predicting skin permeability from complex chemical mixtures//Toxicol. Applied Pharm.— 2005.— V.208.— P. 99-110.

7. Moody R.P., Macpherson H. Determination of dermal absorption QSAR/QSPRs by brute force refression; multiparameter model development with Molsuite 2000// J. Toxicol. Environ. Health.— 2003.— V.66, Part A.— P. 1927-1942.

8. Nielsen J., Nielsen F., Sorensen J. In vitro Percutaneous Penetration of Five Pesticides — Effects of Molecular Weight and Solubility Characteristics//Ann. Occup. Hyg.— 2004.— V.48, №8.— P. 697-705.

9. Potts R.O., Guy R.H. Predicting Skin Permeability//Pharm. Res.— 1992.— P.663-669.

10. Yamashita F., Hashida M. Mechanistic and empirical modeling of skin permeation of drugs//Adv. Drug Delivery Rev.— 2003.— V.55.— P. 1185-1199.

Яструб Т.А.**ПРОНИКНОВЕНИЕ ПЕСТИЦИДОВ ЧЕРЕЗ КОЖУ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ
ПРЕПАРАТИВНЫХ ФОРМ**

Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев

Проанализированы модели определения коэффициента проницаемости через кожу химических веществ как функции их физико-химических свойств. Рассчитаны коэффициенты проницаемости группы пестицидов, которые совместно с результатами гигиенических исследований условий труда дали возможность определить величины поглощенных через кожу доз. Проведенные исследования показали путь практического применения уравнений регрессии по определению коэффициентов проницаемости в оценке риска чрескожного воздействия пестицидов на работающих.

Ключевые слова: модели, коэффициенты проницаемости через кожу, пестициды, оценка профессионального риска

Yastrub T.O.**DERMAL ABSORPTION OF PESTICIDES FROM AQUEOUS SOLUTIONS
OF FORMULATIONS**

Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine, Kyiv

The models for calculation of coefficients of permeability of chemical substances through the skin as a function of their physico-chemical properties have been analyzed. The coefficients of permeability of a group of pesticides which jointly with the results of hygienic assessment of working conditions give a possibility to determine dermal absorption doses have been calculated. The conducted researches showed a way of practical application of regression equations on determination of coefficients of permeability in risk assessment of dermal exposure of workers to pesticides.

Key words: models, coefficients of permeability through the skin, pesticides, occupational risk assessment

Надійшла: 19.01.2007

Контактна особа: Яструб Т.О., Інститут медицини праці АМН України, вул. Саксаганського, 75, Київ 01033, Україна, тел. (044) 289-41-88