





Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю.І.Кундієва
Національної академії медичних наук України»



Лабораторія токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні

**МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ДЕРМАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ
ДОПУСТИМИХ РІВНІВ ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ
(методичні рекомендації)**

Київ 2021





Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю.І.Кундієва
Національної академії медичних наук України»



Лабораторія токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні

**МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ДЕРМАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ
ДОПУСТИМИХ РІВНІВ ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ
(методичні рекомендації)**

Київ 2021

The following information is provided for your information only. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

This document is a summary of the information provided to you by the State of New York. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

This document is a summary of the information provided to you by the State of New York. It is not intended to be used as a substitute for professional advice. Please consult your attorney for more information.

Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю.І.Кундієва
Національної академії медичних наук України»

Лабораторія токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні



ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник начальника лікувально-
організаційного управління

НАМНФ України д.мед.н.,

Олександр ПЕТРИЧЕИКО

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

М.П.

«02» 12 2021 р

**МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ДЕРМАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ
ДОПУСТИМИХ РІВНІВ ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ**

(методичні рекомендації)

Київ 2021

ПЕРЕДМОВА

УДК 615.9:[632.95:612.791]:613.6.01(083.1)

Установа-розробник: ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ПРАЦІ ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН УКРАЇНИ» (ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН»)

Авторський колектив:

Завідувачка лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН», канд.мед.наук, ст.наук.співроб. Тетяна ЯСТРУБ

С.н.с. лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН», канд.мед.наук, ст.наук.співроб.

Віктор КІРСЕНКО

Науковий співробітник лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН», канд.біол.наук Вадим КОВАЛЕНКО

Науковий співробітник лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН», канд.мед.наук Катерина ГРИГОР'ЄВА

Молодший науковий співробітник лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН» Дарія ДОНЦОВА

Молодший науковий співробітник лабораторії токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН» Вікторія ПРИГУНОВА

Рецензенти:

Ст.наук.співроб. лабораторії медико-біологічних критеріїв професійних впливів і гігієни праці у зварювальному виробництві ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН», канд.біол.наук, ст.наук.співроб. М.М. Діденко

Завідувач відділом гігієнічного регламентування та міжнародної діяльності ДП «Комітет з питань гігієнічного регламентування МОЗ України», канд.мед.наук Д.П. Тимошина

Розглянуто та затверджено Вченою радою ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН» (протокол № 11 від «25» листопада 2021 р.)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	6
ВСТУП	7
МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕ ДРВП	11
АЛГОРИТМ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕ ДРВП	17
ВИСНОВКИ	21
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	22

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГДК _{п.р.з.}	Гранично допустима концентрація у повітрі робочої зони
ДРВП	Допустимий рівень впливу пестициду
ДЕ ДРВП	Дермальний еквівалент допустимого рівня впливу
ІЕ ДРВП	Інгаляційний еквівалент допустимого рівня впливу
К _р	Коефіцієнт проникнення речовини крізь шкіру
К _{о/w}	Коефіцієнт розподілу в системі н-октанол/вода
ОБРВ	Орієнтовно безпечний рівень впливу
AOEL	Acceptable operator exposure level / допустимий рівень впливу на операторів
EFSA	European Food Safety Authority / Європейська організація з безпеки харчових продуктів
MW	Молекулярна маса
NOEL	No-observed-effect level – максимальний неефективний рівень, який не викликає ніякого ефекту на дію

ВСТУП

Пестициди являють собою різномірну групу речовин, яким властива висока біологічна активність та токсичність, що робить їх потенційно небезпечними для людей. Експозиція пестицидами може відбуватися в умовах промислового виробництва та безпосередньо при їх застосуванні за призначенням у сільському господарстві, на присадибних ділянках та побуті, а також при вживанні питної води та харчових продуктів, що містять залишкові кількості пестицидів. При професійному використанні основними шляхами впливу пестицидів на організм працюючих є інгаляційний та через шкіру [1].

Шкідлива дія пестицидів на працюючих за рахунок надходження до організму крізь шкіру складає суттєву долю у їх поліапликаційному впливі. Виходячи з великої площі незахищених ділянок тіла, навіть низькі рівні забруднення у деяких випадках можуть створювати реальну загрозу для здоров'я людини, цілком зіставлену з інгаляційною дією і, навіть, перевищуючу її. Умовою такої дії є відповідна токсикологічна характеристика пестициду та його спроможність долати шкірний бар'єр.

У зв'язку з цим, обґрунтування методичного підходу до оцінювання гігієнічної значущості кризьшкірного надходження пестицидів у формуванні загальної дози токсиканту, що надійшла до організму працюючих з об'єктів виробничого середовища, є загально визнаною проблемою і залишається актуальною в наш час, оскільки здатність окремих хімічних речовин (сільськогосподарських та промислових отрут) проникати через неушкоджену шкіру створює небезпеку здоров'ю людини.

На жаль, проблемі гігієнічної регламентації пестицидів на шкірі не приділяється належної уваги, незважаючи на вагомні наукові доробки у вирішенні цієї проблеми [2-8].

Методичні вказівки з гігієнічної оцінки нових пестицидів [9] обмежуються простим, далеким від реальних умов недопущенням будь-яких забруднень поверхні шкіри. Це може бути зрозумілим, коли йдеться про такі токсикологічні властивості хімічних чинників, як сильне подразнення шкіри або доказова сенсibilізуюча дія. За

інших обставин, при кризьшкірному шляху надходження до організму, можуть і повинні бути застосовані принципи гігієнічного нормування.

Поряд з цим, слід зазначити, що сучасні пестицидні препарати різних класів органічних сполук за параметрами дермальної токсичності відносяться, в основному, до помірно та малонебезпечних сполук, що відрізняє їх від фосфорорганічних пестицидів, які мають виражену шкірно-резорбтивну дію. За таких умов розробка нормативів з використанням експериментальних досліджень на лабораторних тваринах при великому асортименті пестицидів є практично нездійсненною та невиправдано затратною.

Дія пестицидів на працюючих завжди має комплексний характер: інгаляційний вплив неминуче поєднується по меншій мірі з кризьшкірним, хоча завжди існує вірогідність попадання їх в ротову порожнечу та на слизові оболонки очей. Тому з метою більш об'єктивної оцінки потенційного впливу пестицидів вкрай бажаним є визначення єдиного допустимого рівня, який би гарантував збереження здоров'я працюючих при такому сполучному впливі.

Принцип гігієнічного нормування полягає в тому, що регламентування будь-якого чинника (шкідливого фактору) відбувається за умов недопущення проявів дії при максимальній його кількості в тому чи іншому середовищі, за межею якої і починається шкідлива дія. За даним принципом кількість чинника, яка надходить до організму одним із шляхів, вичерпує пристосувальні механізми організму, не залишаючи можливості його нешкідливої дії при комплексному впливі.

Вирішення даного питання вбачається у використанні системного підходу до обґрунтування гігієнічних нормативів, який передбачає незалежне регламентування ксенобіотиків у різних середовищах на методологічно єдиній токсикологічній основі [10], виходячи з уявлення про єдину кількість чинника, яка не спричиняє шкідливої дії при різних шляхах надходження до організму з будь-якого середовища, і є сумою усіх чисельних значень нормативів. Звичайно, ця кількість з теоретичних позицій є внутрішньою допустимою дозою, а створені за системним підходом нормативи є частками цієї дози, величина яких залежить від кількості нормативів і питомої ваги кожного з них у інтегрованій нешкідливій дії.

Виходячи із уявлення про системний підхід до нормування пестицидів в об'єктах виробничого середовища при неодмінному і одночасному їх впливі на організм працюючих за двома шляхами надходження (інгаляційним і крізьшкірним), за єдиний системоутворюючий показник нами прийнятий допустимий рівень впливу пестицидів (ДРВП), англomовний термін – acceptable operator exposure level (AOEL), – інтегральний показник гіпотетичної внутрішньої дози, яка формується на підставі аналізу усієї сукупності токсикологічних даних, включаючи віддалені ефекти дії, та є безпечною для здоров'я працюючих за різних умов застосування пестицидів [11].

Обґрунтування величини AOEL (ДРВП) та її використання в моделях оцінки ризику професійного впливу є обов'язковою процедурою тестування діючої речовини пестициду, яка детально висвітлена в керівному документі Європейської організації з безпечності харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA) [12], а також у звітах комісії з оцінки впливу по кожній діючій речовині пестициду, які є доступними джерелами наукової інформації.

Обґрунтування гігієнічних нормативів пестицидів у повітрі робочої зони та на шкірі як інгаляційних та дермальних еквівалентів допустимих рівнів впливу (відповідно, ІЕ ДРВ та ДЕ ДРВ) є головною особливістю використаного нами системного підходу у гігієнічному регламентуванні пестицидів.

З огляду на гуманне ставлення до тварин та з економічних міркувань у запропонованому нами підході до нормування пестицидів на шкірі використаний альтернативний метод, який базується на основних положеннях теорії молекулярної дифузії, як доказової здатності пестицидів проникати крізь шкіру. Це стало можливим завдяки теоретичним розрахункам основного показника процесу подолання шкірного бар'єру – коефіцієнту проникнення ($K_{p,m}$), який узгоджує концентрацію пестициду у нанесеному на шкіру розчині з його кількістю, яка проникає крізь шкіру. В свою чергу, величина $K_{p,m}$ пов'язана кореляційними зв'язками з фізико-хімічними властивостями речовини, зокрема, молекулярною масою та розчинністю у воді і органічних розчинниках, що дозволило вивести ряд рівнянь визначення $K_{p,m}$ для великої кількості хімічних речовин різних хімічних

класів. Це створило можливості визначення кількості пестициду, що проникає крізь шкіру за певних умов, формуючи внутрішню (поглинену) дозу, як частину від нанесеної на шкіру зовнішньої (експозиційної) дози.

Порівняння поглиненої дози як фізичної кількості речовини із ДРВП, що характеризує токсикологічні властивості речовини, є умовою створення гігієнічного нормативу – ДЕ ДРВП.

Обґрунтування ДЕ ДРВП передбачає встановлення такої максимальної експозиційної наскірної дози пестициду, яка не призводить до прояву його несприятливої дії пестициду на здоров'я працюючих. Проявом несприятливої дії по відношенню до шкіри можуть бути подразливі ефекти, сенсibiliзуюча, шкірно-резорбтивна дія, наслідком яких є різні патологічні стани – дерматити, дерматози, системні ефекти, які свідчать про порушення гомеостазу аж до летальних результатів. Говорячи про нормування хімічних речовин на шкірі, маємо на увазі їх шкірно-резорбтивну дію з проявом системних ефектів, як наслідку проникнення речовини крізь шкіру.

Метою даних методичних рекомендацій є розробка алгоритму визначення безпечних рівнів вмісту пестицидів на шкірі – дермальних еквівалентів допустимих рівнів впливу (ДЕ ДРВ).

Основним завданням запропонованого підходу є гігієнічна регламентація пестицидів на шкірі, в основу якої були б покладені принципи надійності нормативів, гуманного ставлення до тварин та високої економічної ефективності.

Вирішення завдання вбачається у створенні розрахункового методу визначення гігієнічних нормативів на методологічно єдиній токсикологічній основі, підґрунтям якої є вся сукупність токсикологічних властивостей діючих речовин пестицидів, адже саме пестициди у загальному переліку хімічних чинників займають особливе місце з позиції глибини та обсягу токсикологічних даних.

Впровадження методичних рекомендацій дозволить:

1) Знизити матеріальні затрати та зменшити кількість досліджень з використанням лабораторних тварин згідно біоетичної концепції трьох «R» (Reduction - Скорочення, Replacement - Заміна and Refinement - Удосконалення).

2) Створити чіткий алгоритм визначення ДЕ ДРВП, що дозволить підійти до кількісної оцінки потенційної небезпеки шкірно-резорбтивної дії пестицидів.

3) Обґрунтувати вимоги до хіміко-аналітичних методик вимірювання вмісту пестицидів на поверхні шкіри.

4) Підвищити точність та надійність результатів оцінювання ризику професійного впливу пестицидів при їх надходженні до організму через шкіру та обґрунтувати профілактичні заходи щодо зниження такої дії на здоров'я працюючих.

Методичні рекомендації є складовою частиною комплексних досліджень, які виконуються лабораторією токсикології пестицидів та гігієни праці при їх застосуванні ДУ «ІМП ІМЕНІ Ю.І. КУНДІЄВА НАМН» в рамках НДР «Кількісне визначення дермальної абсорбції в оптимізації моделей оцінки ризику несприятливого впливу пестицидів на працюючих» (№ державної реєстрації 0120U100753) та пріоритетного напрямку діяльності НАМН України «Вивчення механізмів та профілактики несприятливої дії на організм факторів навколишнього середовища, в тому числі радіаційного, та умов праці».

Методичні рекомендації на цю тему в Україні видаються вперше.

Методичні рекомендації можуть бути використані науково-дослідними установами токсиколого-гігієнічного профілю МОЗ та НАМН України, що акредитовані на право проведення робіт у галузі гігієнічної регламентації пестицидів.

МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ ВИЗНАЧЕННЯ *ДЕ ДРВП*

Процес проникнення хімічних речовин крізь шкіру включає перенесення речовини із розчинника в роговий шар епідермісу, дифузію крізь шари епідермісу, розподіл в дермі та гіподермі і надходження до кровотоку [13,14].

Найбільш складною задачею є кількісне визначення речовини, яка надійшла до організму крізь шкіру, – поглиненої дози. Відносна доступність шкіри для дослідження створює оманливе уявлення про можливості легкого вирішення різноманітних питань фізіології і патології тканини, у тому числі питань, пов'язаних з процесом проникності речовин крізь шкіру. Аналіз досвіду практичного вирішення завдань в цьому напрямку свідчить про дуже обмежене і недостатнє використання досягнень теоретичних знань, які відкривають широкі можливості кількісного опису процесу проникності і прогнозування поведінки хімічних речовин при попаданні на шкіру.

Як відомо, фундаментальне явище перенесення маси – це нерівноважні процеси, в результаті яких у фізичній системі відбувається просторове перенесення електричного заряду, речовини, імпульсу, енергії, ентропії або будь-якої іншої фізичної величини. Загальну феноменологічну теорію цього явища дає термодинаміка нерівноважних процесів, яка може бути застосована до будь-якої системи (газоподібної, рідкої або твердої). Віднесення процесу проникності хімічних речовин крізь шкіру до явища переносу маси або дифузії дозволяє залучати для його опису широко розвинений математичний апарат і використовувати добре вивчені фізико-хімічні властивості речовин для його математичного моделювання.

Дифузія – це перенесення речовини із одної області в іншу в межах одної фази при відсутності перемішування (механічним способом або конвекцією). Дифузія виникає за наявності градієнту тиску (дифузія під тиском), градієнту температури (термічна дифузія), полів зовнішніх сил, а також градієнту концентрації (молекулярна дифузія) [15].

Дифузійна модель проникності біологічних мембран, незважаючи на велику кількість умовностей та невизначеностей, є найбільш придатною для опису складного процесу переносу хімічних речовин. З добре розвинутої теорії дифузії та математичного апарату емпіричних кореляцій та результатів кореляційно-регресійного аналізу створено умови для детального аналізу впливу на проникність хімічних речовин різної хімічної структури та фізико-хімічних властивостей – бази кількісних відносин «структура-активність» (*QSAR*), прогнозування поведінки та кількісних значень потоку пенетрантів різного призначення [16].

Застосування основних положень теорії ізотермічної ізобарної молекулярної дифузії у розумінні механізму проникнення хімічних речовин крізь шкіру відомо давно і базується на першому та другому законах дифузії Фіка [17].

Перший закон дифузії Фіка з точки зору термодинаміки встановлює суть будь-якого вирівнювального процесу у середовищі (мембрані): щільність потоку речовини, що проникає крізь мембрану в сталій фазі (J_{ss}), пропорційна градієнту концентрації (ΔC) з коефіцієнтом пропорційності, відомим під назвою коефіцієнту проникності ($K_{p,m}$).

Під терміном «потік» розуміють швидкість переносу маси, кількості руху або енергії через одиницю площі за одиницю часу. Потік є векторною величиною, яка спрямована у сторону, протилежну градієнту концентрації, тобто, у напрямку зменшення концентрації. Аналогічно, за рахунок динамічної в'язкості, вектор кількості руху направлений у сторону зменшення швидкості (закон в'язкості Ньютона), або вектор теплового потоку, за рахунок теплопровідності, направлений у сторону зменшення температури (закон теплопровідності Фур'є) [18].

Дифузійним потенціалом, здатним впливати на зміну параметрів системи та визначати процес дифузії, є градієнт концентрації (ΔC). Це означає, що речовина проникає у товщу шкіри під силою градієнту концентрації (від більшої концентрації, нанесеної на шкіру, до меншої), намагаючись у певний період часу досягти стаціонарної або рівнодійної фази дифузії, математичним виразом якої є рівняння:

$$J_{ss} = K_{p,m} \Delta C \quad (1.1)$$

де,

МЕТОДОЛОГІЧНІ ЗАСАДИ ВИЗНАЧЕННЯ *ДЕ ДРВП*

Процес проникнення хімічних речовин крізь шкіру включає перенесення речовини із розчинника в роговий шар епідермісу, дифузію крізь шари епідермісу, розподіл в дермі та гіподермі і надходження до кровотоку [13,14].

Найбільш складною задачею є кількісне визначення речовини, яка надійшла до організму крізь шкіру, – поглиненої дози. Відносна доступність шкіри для дослідження створює оманливе уявлення про можливості легкого вирішення різноманітних питань фізіології і патології тканини, у тому числі питань, пов'язаних з процесом проникності речовин крізь шкіру. Аналіз досвіду практичного вирішення завдань в цьому напрямку свідчить про дуже обмежене і недостатнє використання досягнень теоретичних знань, які відкривають широкі можливості кількісного опису процесу проникності і прогнозування поведінки хімічних речовин при попаданні на шкіру.

Як відомо, фундаментальне явище перенесення маси – це нерівноважні процеси, в результаті яких у фізичній системі відбувається просторове перенесення електричного заряду, речовини, імпульсу, енергії, ентропії або будь-якої іншої фізичної величини. Загальну феноменологічну теорію цього явища дає термодинаміка нерівноважних процесів, яка може бути застосована до будь-якої системи (газоподібної, рідкої або твердої). Віднесення процесу проникності хімічних речовин крізь шкіру до явища переносу маси або дифузії дозволяє залучати для його опису широко розвинений математичний апарат і використовувати добре вивчені фізико-хімічні властивості речовин для його математичного моделювання.

Дифузія – це перенесення речовини із одної області в іншу в межах одної фази при відсутності перемішування (механічним способом або конвекцією). Дифузія виникає за наявності градієнту тиску (дифузія під тиском), градієнту температури (термічна дифузія), полів зовнішніх сил, а також градієнту концентрації (молекулярна дифузія) [15].

Дифузійна модель проникності біологічних мембран, незважаючи на велику кількість умовностей та невизначеностей, є найбільш придатною для опису складного процесу переносу хімічних речовин. З добре розвинутої теорії дифузії та математичного апарату емпіричних кореляцій та результатів кореляційно-регресійного аналізу створено умови для детального аналізу впливу на проникність хімічних речовин різної хімічної структури та фізико-хімічних властивостей – бази кількісних відносин «структура-активність» (QSAR), прогнозування поведінки та кількісних значень потоку пенетрантів різного призначення [16].

Застосування основних положень теорії ізотермічної ізобарної молекулярної дифузії у розумінні механізму проникнення хімічних речовин крізь шкіру відомо давно і базується на першому та другому законах дифузії Фіка [17].

Перший закон дифузії Фіка з точки зору термодинаміки встановлює суть будь-якого вирівнювального процесу у середовищі (мембрані): щільність потоку речовини, що проникає крізь мембрану в сталій фазі (J_{ss}), пропорційна градієнту концентрації (ΔC) з коефіцієнтом пропорційності, відомим під назвою коефіцієнту проникності ($K_{p,m}$).

Під терміном «потік» розуміють швидкість переносу маси, кількості руху або енергії через одиницю площі за одиницю часу. Потік є векторною величиною, яка спрямована у сторону, протилежну градієнту концентрації, тобто, у напрямку зменшення концентрації. Аналогічно, за рахунок динамічної в'язкості, вектор кількості руху направлений у сторону зменшення швидкості (закон в'язкості Ньютона), або вектор теплового потоку, за рахунок теплопровідності, направлений у сторону зменшення температури (закон теплопровідності Фур'є) [18].

Дифузійним потенціалом, здатним впливати на зміну параметрів системи та визначати процес дифузії, є градієнт концентрації (ΔC). Це означає, що речовина проникає у товщу шкіри під силою градієнту концентрації (від більшої концентрації, нанесеної на шкіру, до меншої), намагаючись у певний період часу досягти стаціонарної або рівновідної фази дифузії, математичним виразом якої є рівняння:

$$J_{ss} = K_{p,m} \Delta C \quad (1.1)$$

де,

J_{ss} – щільність потоку речовини, що проникає крізь мембрану в сталій фазі, мг/см²×год;

$K_{p,m}$ – коефіцієнт проникнення речовини крізь мембрану (шкіру), см/год;

ΔC – градієнт концентрації через шкірний бар'єр, мг/см².

У свою чергу коефіцієнт проникності пов'язує дифузійні властивості середовища (мембрани), розподіл речовини між розчинником і шкірою та довжину шляху дифузії (товщину мембрани):

$$K_{p,m} = K_{m/v} \frac{D_m}{L_m} \quad (1.2)$$

де,

$K_{m/v}$ – коефіцієнт розподілу речовини між розчинником і шкірою; для стану рівноваги, коли концентрації речовини у розчиннику, нанесеному на шкіру, та у товщі шкіри однакові, $K_{m/v} = 1$;

D_m – дифузія речовини всередині мембрани (шкіри), см²/год.

L_m – товщина мембрани (шкіри), см.

Другий закон Фіка описує дифузійний процес у шарах шкіри без урахування таких явищ, як зв'язування та метаболізм (перетворення) речовини у шкірі. Якщо виходити із положення, що дифузія речовини у шкірі не залежить від розчинника, в якому речовина була нанесена на шкіру, а також приймаючи, що товщина мембрани (шкіри) є величина незмінна, то відношення $\left(\frac{D_m}{L_m}\right)$ також буде сталим для даної серії дослідів, наприклад, для шкіри людини або лабораторних тварин.

Основним завданням таких дослідів є побудова залежності кількості речовини, що проникла крізь шкіру, від її концентрації в нанесеному розчині та тривалості експозиції на шкірі. В основі цієї залежності лежить коефіцієнт проникнення $K_{p,m}$, який дає змогу визначити потік речовини крізь шкіру, а за умов знання площі аплікації та часу експозиції – поглинену дозу.

Практичне використання дифузійних кінетичних моделей у визначенні поглиненої дози неможливе без експериментального обґрунтування таких параметрів моделі, як $K_{p,m}$, $K_{m/v}$ та D_m . І якщо останній параметр за рівнянням (1.2) можна прийняти за постійну величину, то $K_{p,m}$ та $K_{m/v}$ повинні мати реальні значення, отримані в експерименті або з використанням розрахункових методів.

Інтегральним показником, що поєднує процеси розподілу речовини між розчинником і шкірою, дифузію його у товщі епідермісу та характеризує швидкість надходження крізь шкіру за одиницю часу є коефіцієнт проникнення.

У дослідженні [19] було показано, що коефіцієнт проникнення, який запускає механізм переходу речовини із водного розчину у поверхню шкіри з подальшою дифузією крізь товщу епідермісу безпосередньо у кров'яне русло, пов'язаний із такими фізико-хімічними властивостями як мольний об'єм, молекулярна маса, коефіцієнт розподілу в системі октанол/вода, полярність, температура кипіння та ін. Проникнення речовини крізь роговий шар епідермісу здійснюється шляхом дифузії через полярні (гідрофільні) та неполярні (ліпофільні) шляхи та обмежується розміром молекули (молекулярна маса < 500 г/моль).

Коефіцієнт розподілу у системі октанол/вода характеризує розчинність речовини у розчинах, які не змішуються, і може використовуватись як міра гідрофобності речовини. Він покладений в основу класифікації неелектролітів (М.В. Лазарев) та дає змогу прогнозувати біологічну дію речовини, її накопичення та розподіл в окремих об'єктах [20]. Даний показник описує спорідненість хімічної речовини до розчинника та рогового шару шкіри: речовина, яка добре розчиняється у розчиннику, з більшою імовірністю буде залишатися у розчині, ніж проникати крізь шкіру.

Теоретично ці дані можуть бути використані для створення моделі прогнозу проникнення на підставі теорії переносу маси (дифузії) з використанням кореляційно-регресійного аналізу та рівнянь регресії.

Емпіричні моделі базуються на реальних експериментальних даних значень $K_{p,m}$ структурно споріднених сполук: їх біологічна активність (здатність проникати

крізь шкіру) корелюється з деякими фізико-хімічними властивостями, такими як коефіцієнт розподілу, молекулярна маса і т.і.

Ретельно обгрунтовані емпіричні моделі обумовили появу альтернативи суто емпіричному підходу до прогнозування значення коефіцієнта проникнення з використанням різного роду теоретичних інтерпретацій, в основному, транспортного механізму проникності. У більшості випадків ці моделі використовувались тільки для кореляції експериментальних значень коефіцієнтів проникності лікарських засобів з чітко визначеними фізико-хімічними властивостями та параметрами.

Як результат такої роботи, дані, зібрані *Flynn (1990)* [21], явилися об'єктами незалежного статистичного аналізу різними дослідниками для ствердження про об'єктивну відповідність цих даних рівнянням, які враховують молекулярну масу та полярність (останню як $K_{o/w}$).

Найбільш продуктивним, але далеко не вичерпним за практичною придатністю алгоритмом визначення коефіцієнту проникнення, є рівняння, запропоноване *Potts and Guy* [22]:

$$\log K_{p,m} = -2,8(\pm 0,08) - 6,0(\pm 0,6) \times 10^{-3} MW + 0,74(\pm 0,07) \log K_{o/w} \quad (1.3)$$

Рівняння 2.3 виведене з аналізу більше 90 органічних речовин, які відносились до різних класів хімічних сполук і мали значення молекулярної маси від 18 до 750 та коефіцієнт розподілу в системі «октанол-вода» від -3 до +6.

Рівняння має коефіцієнт множинної детермінації (R^2) 0,67, який означає, що варіація досліджуваного параметру – коефіцієнту проникнення майже на 70% зумовлена варіацією значень MW та $K_{o/w}$ разом взятих [21].

Дослідженнями встановлено, що експериментальні розбіжності в проникності шкіри людини становлять 30% [23]. При цьому, рівняння 1.3 усереднює більшу частину експериментальної мінливості. Отже, коли виникають суттєві відмінності між значенням коефіцієнту проникнення, розрахованим за рівнянням 1.3, та встановленим експериментально, результати експерименту повинні бути критично оцінені щодо правильності проведення експериментальної процедури та

відтворюваності, перш ніж такі дані будуть прийняті як більш репрезентативні, ніж кореляція.

Таким чином, рівняння (1.3) має тверде теоретичне підґрунтя, характеризується високою точністю та може бути використане для вирішення окремих прикладних задач.

Зокрема, для пестицидів дані константи вкладаються в зазначені діапазони, що обумовлює можливість використання цього рівняння для розрахунків $K_{p,m}$, а потім, – кількості пестициду, яка долає шкірний бар'єр та формує внутрішню (абсорбовану) дозу, а також для визначення безпечних рівнів вмісту пестицидів на шкірі – дермальних еквівалентів допустимих рівнів впливу (ДЕ ДРВ), які потім можуть бути використані в експозиційних моделях оцінки ризику на етапі вивчення умов праці з пестицидами.

№ п/п	Пестицид	Константа $K_{p,m}$	Діапазон значень
1	Діазінон	0,0001	0,0001 - 0,001
2	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
3	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
4	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
5	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
6	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
7	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
8	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
9	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
10	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
11	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
12	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
13	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
14	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
15	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
16	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
17	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
18	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
19	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001
20	Діфендаціон	0,0001	0,0001 - 0,001

АЛГОРИТМ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕ ДРВП

Алгоритм визначення ДЕ ДРВП передбачає два етапи:

- 1) обчислення коефіцієнту проникнення $K_{p,m}$ речовини через шкіру;
- 2) розрахунок допустимої нашкірної дози – ДЕ ДРВП.

1) Обчислення коефіцієнту проникнення $K_{p,m}$

Для визначення $K_{p,m}$ нами використане рівняння регресії (1.3), яке пов'язує цю величину з молекулярною масою та коефіцієнтом розподілу в системі п-октанол/вода.

В таблиці 2.1 наведені фізико-хімічні константи пестицидів різних класів органічних сполук (нового класу органічних сполук – неонікотиноїдів, фосфорорганічних сполук (ФОС) та похідних карбамінової кислоти) та значення $K_{p,m}$, які розраховані за наведеним вище рівнянням регресії (1.3).

Таблиця 2.1 – Розрахункові значення $K_{p,m}$ для пестицидів різних класів хімічних сполук

Назва пестициду	MW	Log $K_{o/w}$	log $K_{p,m}$	$K_{p,m}$, см/год
<i>НЕОНИКОТИНОЇДИ</i>				
Ацетаміприд	222,68	0,8	-3,5441	0,00028
Імідаклоприд	255,70	0,57	-3,9124	0,00012
Клотіанідин	249,70	0,905	-3,6123	0,00024
Тіаклоприд	252,73	1,26	-3,3840	0,00041
Тіаметоксам	291,70	-0,13	-4,6464	0,00002
<i>ФОС</i>				
Хлорпірифос	350,6	4,7	-1,4256	0,03753
Диметоат	229,3	5,06	-0,4314	0,37034
Діазинон	304,3	3,69	-1,8952	0,01273
<i>ПОХІДНІ КАРБАМІНОВОЇ КИСЛОТИ</i>				
Карбосульфан	380,5	5,4	-1,0870	0,08185

Фізико-хімічні параметри пестицидів (молекулярна маса, коефіцієнт розподілу в системі октанол/вода) були взяті з надійної інформаційної бази Pesticide Properties DataBase (PPDB).

З наведених у таблиці 2.1 даних можна зробити висновок, що значення $K_{p,m}$ зменшується із збільшенням молекулярної маси речовини і збільшується із збільшенням величини $K_{o/w}$. Це означає, що речовина із меншим розміром молекул і більшою ліпофільністю швидше проникає крізь шкіру.

2) Розрахунок допустимої нашкірної дози – ДЕ ДРВП.

Площа незахищених робочим одягом ділянок шкіри людини масою 70 кг за даними [24] складає 14 дм² (0,2 дм²/кг маси тіла). Доречно зауважити, що приблизно саме така норма незахищених ділянок шкіри (10% від усієї площі шкіри) використовується у методичних вказівках з дослідження дермальної токсичності за вимогами OECD [25]. Яка ж максимально можлива кількість пестициду уміщується на шкірі площею 14 дм² на протязі 6 годин?

Як відомо, експозиційна доза пестициду на шкірі формується за рахунок осідання аерозольних частинок, що утворюються при обприскуванні.

Згідно з прогностичною моделлю оцінки ризику (*Predictive Operator Exposure Model, POEM*) [26], об'єм робочого розчину пестицидів за робочу зміну, який попадає на незахищені ділянки шкіри під час їх практичного застосування при використанні обприскувачів різного типу (для штангового обприскування із закритими кабінами та ранцевого обприскування), становить у середньому 56 мл.

Враховуючи вищевикладене, знаючи величину допустимого рівня впливу пестициду (ДРВП) та коефіцієнт проникнення крізь шкіру ($K_{p,m}$), можна вирахувати допустиму нашкірну дозу – ДЕ ДРВП за рівнянням:

$$\text{ДЕ ДРВП} = \text{ДРВП} : K_{p,m} : S : t \times V \quad (2.1)$$

де,

S – площа незахищених ділянок шкіри людини вагою 70 кг, яка становить 14 дм² [24];

t – тривалість робочої зміни (6 годин) [26];

V – максимальна кількість робочого розчину (56 мл), яка може потрапити на шкіру під час роботи з пестицидами за 6 годин на площу незахищених ділянок шкіри 14 дм² [26].

Розрахункові значення ДЕ ДРВП з використанням запропонованого алгоритму наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Значення ДЕ ДРВП для пестицидів різних класів органічних сполук

Назва пестициду	АОЕЛ (ДРВП)*, мг/кг	K _{p,m} , см/год	ДЕ ДРВП, мг/кг	Q abs**, %
<i>НЕОНІКОТИНОЇДИ</i>				
Ацетаміприд	0,07	0,00028	1,7	4,11
Імідаклоприд	0,08	0,00012	4,5	1,78
Клотіанідин	0,1	0,00024	2,8	0,04
Тіаклоприд	0,02	0,00041	0,33	6,06
Тіаметоксам	0,08	0,00002	26,8	0,30
<i>ФОС</i>				
Хлорпірифос	0,001	0,03753	2×10 ⁻⁴	500
Диметоат	0,001	0,37034	2×10 ⁻⁵	5000
Діазинон	0,0002	0,01273	1×10 ⁻⁴	200
<i>ПОХІДНІ КАРБАМІНОВОЇ КИСЛОТИ</i>				
Карбосульфан	0,005	0,08185	4×10 ⁻⁴	1250

Примітки: * - величини АОЕЛ (ДРВП) взяті із наукових звітів EFSA з токсикологічної оцінки діючих речовин пестицидів; ** Q_{abs} – поглинена крізь шкіру доза, виражена у відсотках від ДРВП (Q_{abs} = ДРВП : ДЕ ДРВП × 100 %).

Як видно з наведених у таблиці 2.2 даних, теоретичні значення ДЕ ДРВП для нового покоління інсектицидів класу неонікотинноїди, які за параметрами дермальної токсичності відносяться, в основному, до помірно та малонебезпечних сполук, знаходяться у логічно виправданих співвідношеннях з АОЕЛ (ДРВП), не перевищуючи навіть 7% АОЕЛ (ДРВП).

На відміну від неонікотиноїдів для пестицидів класу ФОС та похідних карбамінової кислоти, які мають виражену шкірно-резорбтивну дію є випадки перевищення АОЕЛ (ДРВП), зумовлюючи необхідність застосування управлінських рішень. Тому при роботі з цими пестицидами, необхідно застосовувати спеціальні засоби індивідуального захисту або суттєво зменшувати термін робочої зміни.

Таким чином, результати розрахунків ДЕ ДРВП, наведених в таблиці 2.1, показали достатню інформативність використання коефіцієнтів проникнення хімічних речовин крізь шкіру у вирішенні практичних задач гігієнічної оцінки умов праці з пестицидами та кількісного оцінювання ризику шкідливого впливу речовин, що характеризуються шкірно-резорбтивною дією.

ВИСНОВКИ

1. Методичні рекомендації підготовлені з урахуванням нових наукових досліджень у галузі токсикології та гігієни пестицидів та можуть бути використані при гігієнічній регламентації безпечних умов застосування пестицидів у сільському господарстві, зокрема, при оцінюванні ризику шкідливого впливу речовин, що характеризуються шкірно-резорбтивною дією.

2. Новий підхід до гігієнічного нормування діючих речовин пестицидів на поверхні шкіри створює потужні можливості раціонального використання всієї сукупності їх токсикологічних властивостей, оскільки саме пестициди у загальному переліку хімічних чинників займають особливе місце з позиції глибини та обсягу токсикологічних даних.

3. Розроблений спосіб гігієнічного нормування пестицидів на поверхні шкіри є економічно ефективним, легко відтворюваним, який дає змогу в досить короткі строки переглянути норматив при появі нових токсикологічних чи епідеміологічних даних по пестициду.

4. Очікуваний позитивний ефект при впровадженні запропонованих методичних рекомендацій у практику медицини праці ґрунтується на точності та надійності оцінювання ризику крізьшкірного впливу пестицидів та обґрунтуванні профілактичних заходів щодо зниження такої дії на здоров'я працюючих.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Яструб Т.О., Кірсенко В.В., Коваленко В.Ф. Дermalна токсикологія пестицидів: становлення та розвиток нових підходів до вирішення старої проблеми //Збірка статей та тез науково-практичної конференції «Історія медичної науки, практики та освіти». Видавництво «Рекламне агентство TR Studio». Київ, 2018- С. 312-319.
2. Кундиев Ю.И., Рожковская Г.П. Проблемы гигиенической стандартизации допустимого уровня загрязнения кожи химическими веществами // Гигиена и санитария. -1985.-№ 2.- С. 6-9.
3. Предельно-допустимые уровни (ПДУ) загрязнения кожи рук работающих вредными веществами, №4618-88 від 26.05.88 р..
4. Методичні вказівки «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи», №2102-79 від 01.11.79 р..
5. Методические рекомендации по изучению кожно-резорбтивного действия химических веществ при гигиеническом регламентировании содержания их в воде. - М., 1981.-17 с.
6. Кундиев Ю.И., Г.Т. Фрумин Хронотоксикологическая классификация химических веществ по их действию через кожу //Вестн. АМН СССР.-1991.-№1.- С.51-53.
7. Коваленко В.Ф. Всасывание фосфамида через кожу и профилактика отравлений // Автореф.канд.біол. наук, Київ, 1990.- 21 с.
8. Рожковська Г.П. Гигиенические аспекты применения смазочно-охлаждающих технологических сред (кожная токсичность, ускоренная оценка, меры безопасности): автореф. на соиск. уч.ст.д.м.н., К-1990.- 44 с.
9. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / МЗ СССР. - К., 1988. - 210 с.

10. Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих речовин у різних середовищах на основі системного підходу. Методичні вказівки МВ 1.1.5-088-02. Видання офіційне (МОЗ України).-К., 2002.-40с.

11. Кірсенко В.В. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні пестицидів: можливості альтернативного підходу//Український журнал з проблем медицини праці – 2005.-№1.-С.22-28.

12. EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA Journal 2014;12(10):3874, 55 pp., doi:10.2903/j.efsa.2014.3874.

13. Чернух А.М., Фролова Е.П. Кожа/строение, функция, общая патология и терапия.- М.: Медицина.- 1982. – 336 с.

14. Dermal Absorption / Environmental Health Criteria 235, WHO. - 2006.- p. 197.

15. Р. Рид, Дж. Праусниц, Шервуд Т. Свойства газов и жидкостей: Справочное пособие / Пер. с англ. под ред. Б. И. Соколова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Л.: Химия, 1982.- 592 с.

16. Кірсенко В.В., Яструб Т.О. Теоретичні засади та практичне застосування дифузійної моделі проникнення хімічних речовин крізь шкіру // Український журнал з проблем медицини праці.-2017.-№1 (50).- С.14-23.

17. Crank J The mathematics of diffusion. Oxford, Clarendon Press. – 1975.

18. Берд Р., Стьюарт В., Лайтфут Е. Явления переноса. М. «Химия».- 1974.- 688 с.

19. Kasting G.B., Smith R.L., Cooper E.R. Effect of lipid solubility and molecular size on percutaneous absorption // Skin Pharmacokinetics / B. Shroot and H. Schaefer (eds.). – Karger, Basel, 1987.-P.138-153.

20. Лисенко М.А., Л.Г. Александрова, В.Ф. Демченко, Т.Л. Макаручк Аналітична хімія залишкових кількостей пестицидів: Навч. посібник.- Київ: ЕКОГІНТОКС, 1999.-238 с.

21. G.L. Flynn. Physicochemical determinants of skin absorption. In Gerrity, T. R., and Henry, C. J. (eds.), Principles of Route-to-Route Extrapolation for Risk Assessment, Elsevier, New York, 1990, pp. 93-127.

22. R.O. Potts and R.H. Guy. Predicting skin permeability. *Pharm. Res.* 9:663-669 (1992).
23. D. Southwell, B.W. Barry and R. Woodford. Variations in permeability of human skin and between specimens. *Int. J. Pharm.* 1,:299-309 (1984).
24. Lundehn, J. R.; Westphal, D.; Kieczka, H.; Lo"chler-Bolz, S.; Maasfeld, W.; Pick, E. D. Uniform Principles for Safeguarding the Health of Applicators of Plant Protection Products (Uniform principles for operator protection). *Mitteilungen ausder Biologischen Bundesanstalt fu"r Land- und Forstwirtschaft Berlin-Dahlem. Heft 277. Berlin, 1992.*
25. EFSA (European Food Safety Authority), Buist H, Craig P, Dewhurst I, Hougaard Bennekou S, Kneuer C, Machera K, Pieper C, Court Marques D, Guillot G, Ruffo F and Chiusolo A, 2017. Guidance on dermal absorption. *EFSA Journal* 2017;15(6):4873, 60 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4873>
26. UK-POEM, Predictive operator exposure model, a user's guide- York: Pesticide Safety Directorate, 1992.

НОТАТКИ

[Faint, illegible text on a lined page]

[Faint, illegible text on a blank page]