

УДК 612.38+612.791

ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ДИФУЗІЙНОЇ МОДЕЛІ ПРОНИКНЕННЯ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН КРІЗЬ ШКІРУ

Кірсенко В. В., Яструб Т. О.**Державна установа «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ**

Вступ. Проникнення хімічних речовин крізь шкіру – одна з передумов оцінки ризику цього шляху надходження небезпечних факторів виробничого середовища (пестицидів, органічних розчинників) та докільля (полютантів, забруднювачів повітря, води водоймищ), оцінки ефективності лікарських засобів (трансдермальних терапевтичних систем, мазей, утирань), косметичних препаратів тощо. Математичне моделювання є найпродуктивнішим шляхом подолання ряду невизначеностей, які супроводжують цей складний процес, а найрозвинутішою теоретичною базою цього моделювання – використання законів дифузії Фіка. Незважаючи на величезний масив інформації з цього приводу в світовій літературі, цілісного погляду на проблему у вітчизняних джерелах не існує. Запропонований огляд літератури, побудований на матеріалах Наукової консультативної Ради Агентства з охорони оточуючого середовища США (US EPA), дає цілісний погляд на коефіцієнт проникнення як наріжний елемент дифузійної моделі та на підходи до його визначення з використанням математичного апарату теорії дифузії, не переобтяженого складними теоретичними інтерпретаціями.

Мета дослідження – на підставі огляду літератури та сучасного стану проблеми створити алгоритм практичного використання теорії дифузії (дифузійних моделей) у загальнобіологічній проблемі, пов'язаній з проникністю хімічних речовин крізь біологічні мембрани (шкіру).

Матеріали та методи дослідження. Аналітичний огляд наукових публікацій з теорії дифузії та коефіцієнта проникнення хімічних речовин крізь біологічні мембрани як системоутворюючого фактора в проблемі крізьшкірного надходження хімічних речовин.

Результати. Наведено шляхи розвитку дифузійної моделі проникнення хімічних речовин крізь шкіру від теоретичних засад до спрощеного визначення основного параметра моделі – коефіцієнта проникнення – з використанням достатнього за обсягом масиву даних літератури.

Висновки. Коефіцієнт проникнення крізь біологічну мембрану (шкіру) є основним параметром, інтегруючим складний процес розподілу пенетранту між шкірою та водою (розчинником) і дифузії його в товщі мембрани (рогового шару), аж до внутрішньої поверхні мембрани (епідермісу, судинного шару шкіри). Дифузійна модель проникнення біологічних мембран, незважаючи на велику кількість умовностей та невизначеностей, є найбільш практично придатною для опису цього складного процесу.

Ключові слова: проникність шкіри, закони дифузії Фіка, математика дифузії, коефіцієнт дифузії, коефіцієнт проникності, дифузійні моделі, статистичні моделі

Вступ

Успішною альтернативою для подолання труднощів, пов'язаних з вивченням проникності хімічних речовин крізь шкіру, є математичне моделювання. У світовій літературі цей підхід найширше представлений з використанням теорії дифузії. Розвинутий математичний апарат, його інтерпретація та практичне застосування в біології та медицині найбільш повно і детально представлений у матеріалах [1]. Не дивлячись на велику зацікавленість в цьому питанні з боку токсикологів, фармакологів, фармацевтів, бальнеологів та ін., у вітчизняній літературі систематичний виклад подібної інформації практично відсутній. Відомі з часів майже півстолітньої давнини монографії на цю тему

були присвячені висвітленню окремих питань проникнення крізь шкіру пестицидів [2], неорганічних сполук металів (хрому, нікелю) [3], потовиділенню [4]. Вони майже не стосувалися питань кількісного визначення проникності та побудови математичних моделей процесу. З огляду, насамперед, на гостру необхідність сприйняття проблеми проникності шкіри в питаннях, наприклад, прогнозування її оцінки ризику крізьшкірної дії хімічних речовин, зокрема, пестицидів, забруднювачів водою та повітря, косметичних препаратів та лікарських засобів зовнішнього застосування, здається вкрай важливим, доцільним і своєчасним виповнити цю прогалину шляхом огляду основних положень теорії дифузії проникності хімічних речовин крізь шкіру

та її математичного апарату, адаптованого до біологічних проблем і не переобтяженого складними теоретичними інтерпретаціями.

Матеріали та методи дослідження

Аналітичний огляд наукових публікацій виконано з використанням базового документа [1], реферативних баз даних наукових бібліотек і текстової бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed.

Результати дослідження та їх обговорення

Математичний опис проникнення крізь шкіру. Кількісне значення проникності хімічної речовини (пенетранту) крізь біологічну мембрану – абсорбована доза за час експозиції (D/A_{event} , мг/см²) – може бути визначене з: а) величини потоку, нормалізованого за площею, часом та концентрацією, під впливом якої хімічна речовина проникає крізь шкіру (см/год) з використанням коефіцієнта пропорційності – коефіцієнта проникності ($K_{p,s}$); б) відсотка абсорбції або частини нанесеної на шкіру дози, яка проникла крізь шкіру за певний час через одиницю площі.

У разі застосування першого закону дифузії Фіка величина коефіцієнта проникнення в сталій фазі процесу може бути виміряна з значення потоку (J_{ss}), якщо градієнт концентрації (ΔC) відомий або, за деяких умов, – із приблизного відсотка абсорбованої речовини. Однак відсоток абсорбованої дози не є незалежною величиною при застосовуванні його за певних умов сценарію експозиції: цей показник завжди передбачає включення до розрахунку часу експозиції, концентрації пенетранту, експозиційну кількість, і тому може значно відрізнятися від випадку до випадку.

На протилежність цьому значення $K_{p,s}$ визначається за умов сталої фази процесу або близької до неї. Окрім того, коли за умовами першого закону дифузії Фіка шкіра приймається як однорідна мембрана і бар'єрні властивості її не порушуються, величина $K_{p,s}$ є постійною, незалежно від концентрації (нанесеної дози). Це забезпечує значно більш суттєву базу для визначення потенціалу абсорбції хімічних речовин крізь шкіру.

Зважаючи на викладене, підхід, заснований на використанні $K_{p,s}$ виглядає більш привабливим для визначення абсорбованої крізь шкіру дози з розчинів у воді, неводних розчинів та об'єктів навколишнього середовища.

Теоретична основа визначення J_{ss} та $K_{p,s}$. Як слідує з рівняння (1), перший закон дифузії Фіка визначає потік у фазі сталої процесу з градієнтом концентрації ΔC [5, 6]. Константою пропорційності в цьому рівнянні й є коефіцієнт проникнення хімічної речовини крізь мембрану:

$$J_{ss} = K_{p,m} \cdot \Delta C, \quad (1)$$

де J_{ss} – потік речовини крізь мембрану у фазі сталої процесу, мг/см²·год;

$K_{p,m}$ – коефіцієнт проникнення в мембрану, см/год;

ΔC – градієнт концентрації, мг/мл.

Мембрана є хімічно чітко розділеною з зовнішнім розчином. Молекула, яка проходить від однієї сторони мембрани до іншої, повинна миттєво розподілятися в поверхневому моношарі мембрани, а потім мігрувати через всю товщу цієї мембрани. Таким чином, коефіцієнт проникнення в свою чергу є функцією довжини шляху дифузії хімічної речовини через мембрану (l_m), коефіцієнта його розподілу в системі «мембрана-розчинник» ($K_{m/v}$) і коефіцієнта дифузії (D_m) пенетранту в мембрані та може бути записаний для простої ізотропної мембрани наступним чином:

$$K_{p,m} = \frac{K_{m/v} D_m}{l_m}, \quad (2)$$

де $K_{m/v}$ – коефіцієнт розподілу речовини між мембраною і розчинником;

D_m – коефіцієнт дифузії в мембрані, см²/с;

l_m – довжина шляху дифузії через мембрану (товщина мембрани), см.

Звичайно, при використанні параметрів $K_{p,s}$, $K_{m/v}$, D_m та l_m ігнорується та спрощується справжня оцінка проникності складної, лабіринтної мембрани, подібної шкірі. Незважаючи на це, визначення $K_{p,s}$ у термінах розподілу, руху молекул і довжини шляху вважається єдино застосовним та теоретично обґрунтованим положенням у розумінні процесу проникнення крізь шкіру.

Комбінуючи рівняння (1) і (2), одержуємо вираз визначення потоку речовини крізь шкіру:

$$J_{ss} = \frac{K_{s/v} \cdot D_s \cdot \Delta C}{l_m}, \quad (3)$$

де $K_{s/v}$ – коефіцієнт розподілу речовини між шкірою і розчинником;

D_s – коефіцієнт дифузії в шкірі, см²/с.

Якщо ми обмежуємо нашу дискусію, припускаючи, що роговий шар є єдиним швидкість-лімітуючим фактором мембрани (шкіри), то наступні умовності, зроблені [7, 8], необхідно вважати чітко визначеними та прийнятними для рівняння (3): а) у дифузійному процесі бере участь вся товща рогового шару; б) не спостерігається ознак активного транспорту; в) роговий шар є гомогенним середовищем; д) молекули пенетранта і розчинника дифундують крізь роговий шар як окремі фактори (тобто, немає місця допоміжним чинникам впливу на проникність); е) немає розмір-лімітуючих шунтів, які впливають на абсорбцію; ж) роговий шар не змінюється під впливом пенетранту чи розчинника; з) зміна концентрації не змінює властивостей рогового шару чи розчинника.

Потому, більш конкретно визначимо суть цих параметрів.

Дескриптори рівняння крізьшкірної абсорбції.

Коефіцієнт розподілу. Коефіцієнт розподілу речовини між роговим шаром і розчинником ($K_{sc/v}$) визначається як відношення концентрації хімічної речовини в роговому шарі до концентрації її у застосованому розчиннику. Використовуючи $K_{sc/v}$ у рівнянні (2), припускається, що досягнення рівноваги на поверхні розподілу «роговий шар-розчинник» відбувається стрімко.

Величина розподілу сполуки, $K_{sc/v}$, за [8] визначається з: а) виміру її масової рівноваги між відомою кількістю сухого рогового шару та розчином у розчиннику відомої (початкової) концентрації; б) визначення концентрації сполуки в розчині після досягнення рівноваги; в) використання різниці між початковою й кінцевою концентраціями сполуки в розчиннику для визначення кількості речовини, абсорбованої роговим шаром:

$$K_{sc/v} = \frac{\text{Концентрація у роговому шарі}}{\text{Концентрація у розчиннику}} \quad (4)$$

Durrheim et al. (1980 р.) [9] перетворили рівняння (4) на:

$$K_{sc/w} = \frac{(C_o - C_e) / V_{sc}}{C_e / V_w} \quad (5)$$

де C_o та C_e – початкова та кінцева (рівноважна) концентрація хімічної речовини у водній фазі (розчиннику), мг/мл;

V_{sc} – об'єм рогового шару, cm^3 ;

V_w – об'єм водної фази (розчину), cm^3 .

Існують і деякі інші модифікації цього підходу [10–14].

Труднощі розрахунку у відміченому підході виникають тоді, коли експозиція включає розчин хімічної речовини у неводному розчиннику. За цих умов розрахунок потоку вимагає визначення $K_{sc/v}$, що може представляти труднощі, особливо коли розчинник є органічною рідиною, яка може змінити розчинні властивості рогового шару. На цей рахунок також зроблено багато спроб визначення $K_{sc/v}$. Так, [15] запропонували метод розрахунку $K_{sc/v}$ бензолу з газоліну. Повідомляється також про визначення коефіцієнта розподілу «роговий шар – водний розчин ізопропілміристату» для серії хімічних речовин [16–18], де показано прогнозовані значення розподілу між трьома різними фазами з відповідними коефіцієнтами розподілу, а саме:

$$K_{1,3} = \frac{K_{1,2}}{K_{2,3}} \quad (6)$$

де $K_{1,3}$ – коефіцієнт розподілу речовини між роговим шаром і органічним розчинником;

де $K_{1,2}$ – коефіцієнт розподілу речовини між роговим шаром і водою;

де $K_{3,2}$ – коефіцієнт розподілу речовини між органічним розчинником і водою.

Таким чином, якщо коефіцієнт проникнення хімічної речовини з води (K_p^w) відомий, та відповідне значення розподілу в органічному розчиннику може бути розраховане згідно з наведеним рівнянням, використовуючи розподіл речовини в системі «органічний розчинник–вода», який легко визначається з дослідження розчинності для розчинників, які не змішуються з водою.

Взагалі, значення $K_{sc/w}$ рідко обговорюються в літературі. За відсутності експериментально визначеного $K_{sc/w}$ значення цього коефіцієнта апроксимується для неелектролітів у водному розчині з використанням коефіцієнта розподілу в системі «октанол-вода» ($K_{o/w}$). Наприклад, [15] запропонували для фенольних сполук і ароматичних спиртів рівняння:

$$\log K_{sc/w} = 0,5 \log K_{sc/w} - 0,1 \quad (7)$$

Значення $K_{o/w}$ для великої кількості хімічних речовин наведено в [16], а також у документах ЕРА [20].

Шлях дифузії хімічної речовини. l_m приймається для шкіри рівною товщині рогового шару, тобто, 10–40 μm (хоча ця величина може бути значно

більшою залежно від області тіла). Однак за загальним уявленням хімічні речовини стикаються з різними фізико-хімічними властивостями структур на етапі перетинання рогового шару завдяки звивистому шляху, що включає міжклітинні ліпідні канали. Розрахована довжина такого шляху може бути декілька сотень μm [21–23].

Градiєнт концентрації (ΔC). Пересування більшості речовин до капілярної сітки в шарі дерми є нормальною функцією шкіри. Коли немає обмеження в переміщенні речовини по кровотоку, її маса розподіляється в організмі, а концентрація в точці капілярного всмоктування приймається рівній нулю. Тому ΔC сполуки крізь мембрану може бути представлений концентрацією його в розчиннику (C_v), тобто:

$$\Delta C_v \approx C_v, \quad (8)$$

де C_v – концентрація, визначена експериментально (досліди з дифузійною камерою, польові дослідження) або розрахована за конкретним сценарієм.

Коефіцієнт дифузії (D). Разом з $K_{sc/v}$ другим ключовим параметром, який використовується для визначення коефіцієнта проникнення та потоку, є D . Більшість D відносно малих ($< 500 D$) неелектролітів у воді та легких органічних рідинах становить від $10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ до $10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ при 25°C [24]. Для більшості молекул з великою молекулярною масою, наприклад, альбумінів і полістиролів, значення D може бути суттєво меншим (від $10^{-7} \text{ см}^2/\text{с}$ до $10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$).

D через роговий шар людини менший за $10^{-13} \text{ см}^2/\text{с}$ [3, 5, 27]. Величини такого порядку наводять на думку про те, що час виходу процесу на сталий режим – час запізнення – може зайняти багато днів. Наразі D розраховується з експериментально визначених коефіцієнтів розподілу та коефіцієнтів проникнення. Використовуючи рівняння (3) та $l_{sc} = 500 \mu\text{m}$, одержуємо D порядку $10^{-7} - 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$. Окрім того, сорбційні явища, які супроводжують транспорт пенетранту, ще більше уповільнюють початок фази сталого процесу (подовжують час запізнення). Якою б не була ситуація з певною сполукою, той факт, що експериментальне визначення $K_{sc/v}$ є складним, а визначення часу запізнення є зазвичай неточним, вказує на те, що значно краще визначати коефіцієнт дифузії пенетранту в роговому шарі (D_{sc}) з відношення цих показників (D_{sc} до

l_{sc} або l_{sc}^2 , ніж шукати «точне» значення D_{sc} (за умови, що l_{sc} є однаковою величиною для всіх випадків).

Внаслідок того, що дифузія пенетранту в розчиннику вимагає переміщення його крізь середовище суцільних молекул розчинника, вона має оборотне відношення до розміру молекул пенетранту (тобто, величина D_{sc} великих молекул менша від малих молекул). Залежність D_{sc} від розмірів молекул пенетранту (молекулярної маси або молекулярного об'єму) може бути модельована різними шляхами.

З гідродинамічної теорії звичайної дифузії в рідинах [25], яка стосується сферичних молекул великого розміру, що дифундують у розбавлених розчинах, слідує:

$$D_{AB} = \frac{RT}{6\pi\eta_B r_A}, \quad (9)$$

де D_{AB} – коефіцієнт дифузії речовини A у розчиннику B , $\text{см}^2/\text{с}$;

R – постійна Больцмана;

T – температура, $^\circ\text{C}$;

η – в'язкість розчинника B , сПа ;

r_A – молекулярний радіус речовини A .

Дана залежність зветься рівнянням Стокса-Ейнштейна і дуже широко використовується як вихідне положення в розробці кореляцій.

У відношенні до проникності шкіри [26] використали рівняння Стокса-Ейнштейна, яке відносить коефіцієнти дифузії двох пенетрантів до їхніх молекулярних мас:

$$D_a = D_b \left[\frac{MW_b}{MW_a} \right]^{1/3}, \quad (10)$$

де D_a та D_b – коефіцієнт дифузії відповідно речовини a та b , $\text{см}^2/\text{с}$;

MW_a та MW_b – молекулярна маса відповідно речовини a та b .

Більш сувора експоненціальна залежність запропонована [27]:

$$D = D^\circ \cdot \exp(-\beta \check{Z} MV), \quad (11)$$

де D° – дифузія гіпотетичної речовини з молекулярною масою, яка дорівнює нулю;

D та β – константи, що характеризують середовище, через яке відбувається дифузія (наприклад, шкіра);

MV – мольний об'єм пенетранту, $\text{см}^3/\text{моль}$;

\check{Z} – похибка дослідження.

Коефіцієнт проникнення (K_p). Визначення K_p з експериментальних даних (підходи *in vitro*). Як зазначалось, коефіцієнт проникнення є експериментально вимірюваним параметром, який характеризує загальні бар'єрні властивості мембрани. Він є також незалежним від того, якою є мембрана: складною чи простою. Значення K_p може бути точно визначене з дослідів *in vitro* з застосуванням дифузійних камер та з використанням першого закону Фіка (рівняння 1) або (12):

$$J_{ss} = K_p \cdot (C_{donor} - C_{receiver}), \quad (12)$$

де C_{donor} та $C_{receiver}$ – концентрація пенетранту відповідно в донорній та акцепторній фазах дифузійної камери, мг/мл.

Баланс мас в донорній та рецепторній фазах вимагає щоби:

$$\frac{V_{donor} dC_{donor}}{dt} = -AJ_{ss} \quad (13)$$

та

$$\frac{V_{receiver} dC_{receiver}}{dt} = AJ_{ss}, \quad (14)$$

де V_{donor} та $V_{receiver}$ – об'єм відповідно донорної та акцепторної фаз, мл;

A – площа поверхні мембрани, см².

Якщо $V_{donor} = V_{receiver} = V$, а концентрації C_{donor} і $C_{receiver}$ можуть бути визначені як функція часу, тоді коефіцієнт проникнення визначається за допомогою рівняння:

$$K_p = \frac{(\text{slope}) / (V/A)}{(C_{donor} - C_{receiver})}, \quad (15)$$

де slope – кут нахилу (tg кута), що дорівнює абсолютному значенню $dC_{receiver}/dt$ лінійної частини графіка C_{donor} або $C_{receiver}$ за часом t .

З іншого боку, система рівнянь (14) та (15) може бути вирішена з використанням первинних умов ($t = 0, C_{donor} - C_{receiver} = C_{donor}^0 - C_{receiver}^0$):

$$K_p = \frac{V}{2At} \ln \left(\frac{C_{donor}^0 - C_{receiver}^0}{C_{donor} - C_{receiver}} \right), \quad (16)$$

де C_{donor}^0 та $C_{receiver}^0$ – початкові концентрації речовини відповідно в донорній та акцепторній фазах в експерименті *in vitro*, мг/мл;

C_{donor} та $C_{receiver}$ – виміряні за час t концентрації речовини відповідно в донорній та акцепторній фазах в експерименті *in vitro*, мг/мл.

Визначення K_p з експериментальних даних (підходи *in vivo*). Більшість дослідників, використовуючи підходи *in vivo* для розрахунку K_p , спираються на дані шкірної абсорбції, визначеної як відсоток абсорбованої дози. Зазвичай, виміри є непрямыми і базуються на визначенні радіоактивності, що виводиться з організму після місцевої аплікації міченої хімічної речовини. Виділену радіоактивність, зазвичай, важко ідентифікувати по відношенню до основної речовини та її метаболітів. За цих умов стало фази дифузії та K_p визначити досить складно.

Нарешті, для визначення K_p безпосередньо з експериментів *in vivo* можуть бути використані фармакокінетичні дані, які описують абсорбцію, розподілення, метаболізм та виділення.

Визначення розрахункових значень коефіцієнтів проникнення. З сучасної літератури можна виділити два загальних типи моделей для визначення прогнозованих значень K_p хімічних речовин з водних розчинів з використанням принципів «структура-активність» – емпіричний та теоретичний.

Емпіричні моделі проникності шкіри. Емпіричні моделі базуються на реальних експериментальних даних значень K_p структурно споріднених сполук; їхня біологічна активність (здатність проникати крізь шкіру) корелюється з деякими фізико-хімічними властивостями, такими як коефіцієнт розподілу, молекулярна маса і т. і. Розвинуті таким чином відношення потім використовуються для прогнозування в першому наближенні значень K_p для інших структурно подібних сполук, іноді, дуже поширеного ряду.

Ідучи цим шляхом, було розвинуто емпіричний алгоритм для одержання величин розрахункових коефіцієнтів проникнення лікарських засобів з коефіцієнтів розподілу «октанол-вода» [28]. Призначенням цього алгоритму було забезпечення розрахунків не дуже високих значень K_p для оцінювання безпеки, придатної для визначення ризику. З цією метою було формалізовано верхню та нижню межу значень K_p сполук, заснованих на їхній відносній полярності, яка має вираз $K_{o/w}$. З цих розрахунків впливає три режими проникності. Для високополярних сполук ($\log K_{o/w} < -2,301$), для K_p була визначена нижня межа – 10^{-6} см/год; для сполук із значенням $\log K_{o/w}$ в межах між $-2,301$ і $+2,00$ значення $\log K_p = \log K_{o/w} - 3,968$; верхня межа K_p для високоліпофільних сполук ($\log K_{o/w} > 2$) було прийнята на рівні 10^{-2} см/год.

Теоретичні моделі проникності шкіри. Ретельно обґрунтовані емпіричні моделі обумовили появу альтернативи суто емпіричному підходу до прогнозування значення коефіцієнта проникнення з використанням різного роду теоретичних інтерпретацій, в основному, транспортного механізму проникності. Так, [29] були першими, хто зробили спробу опису шкірного бар'єра на основі морфологічних (анатомічних) даних. Вони розглядали проникність епідермісу як двокроковий процес, який включав проникність рогового шару з наступним проходженням життєздатного епідермісу. У модель також був включений паралельний, незалежний шлях надходження крізь волосяні фолікули, яким з'ясувався ефект лікарських засобів місцевого призначення. Роботами цих авторів було показано роль життєздатного епідермісу як лімітуючого бар'єра для високо ліпідофільних сполук. По суті, таким же був підхід, [30] з використання двофазного етапу проникнення з уявленням про роговий шар як структуру, подібну «brick-and-mortar» («цегла-та-цементний розчин»). Використовувалось припущення, що процес дифузії крізь шкіру відбувається шляхом розчинення пенетранту або в кератині, або в ліпідній фазі. Дифузійність ліпідної й білкової фаз точно вимірюється коефіцієнтом розподілу в цих фазах. Для практичного використання цієї моделі необхідно мати уявлення про ультраструктуру рогового шару та інші деталі його макроорганізації, тому вона може слугувати лише як концептуальний інструмент в прогнозуванні коефіцієнта проникнення. Модель, розвинута [31], також передбачає проникнення хімічної сполуки крізь дві фази; на відміну від попередньої моделі, автори запровадили використання двох парціальних значень для коефіцієнта дифузії – крізь полярну (A_p) і ліпідну (A_l) фази і запропонували значення цих коефіцієнтів 0,1 та 0,9 відповідно. Інший шлях визначення коефіцієнта дифузії запропонували [21] – крізь трансклітинний (протеїновий) та інтраклітинний (ліпідний) шляхи проникнення крізь роговий шар. Коефіцієнти дифузії через ці шляхи були запропоновані на значеннях – $1,9 \cdot 10^{-6}$ см²/год (трансклітинний шлях) та $9,7 \cdot 10^{-4}$ см²/год (інтраклітинний шлях). Ці значення виглядають більш фізіологічно обумовленими, ніж ті, що запропонували [31].

З огляду на простий процес дифузії логічним припущенням авторів [27] стало те, що значно легше порівнювати максимальну швидкість потоку крізь мембрану з насичених розчинів пенетранту. Коефіцієнт дифузії у формі, наданої рівнянням

(11), було використано в рівнянні потоку, яке після перетворень набуло вигляд:

$$\log \left(\frac{J_{\max}}{C_{\text{sat}}} \right) = \log \left(\frac{D^{\circ}}{l_{\text{sc}}} \right) - \frac{\beta}{2,303 \cdot MW} \cdot (17)$$

Потому, [27] виміряли швидкість проникності шкіри у фазі сталого процесу для 35 хімічних речовин (переважно фармакологічних сполук) з насичених розчинів у пропіленгліколі. Вони пристосували ці дані до вищенаведеного рівняння (18) і одержали:

$$\log \left(\frac{J_{\max}}{C_{\text{sat}}} \right) = 1,129 - 0,00812 \cdot v. \quad (18)$$

Найзначиміший внесок цієї моделі полягає в способі, яким встановлено вплив на коефіцієнт проникнення молекулярного розміру.

Статистичні алгоритми K_p , побудовані на даних літератури. Фізичні моделі, наведені вище, мають велике значення тому, що в них проникність крізь шкіру надається в термінах паралельних шляхів і серій бар'єрів. Усі вони пристосовані до реальних даних, яких, на жаль, недостатньо для широкого практичного застосування. Однак з них витікає положення, що залежність коефіцієнта проникнення від ліпофільності є незаперечною. Крім того, деякі моделі підтверджують положення про залежність коефіцієнта проникнення також і від розміру молекули пенетранту. Ця одночасна залежність коефіцієнта проникнення від полярності молекул пенетранту (у вигляді коефіцієнта розподілу) та молекулярного об'єму (маси) стала об'єктом статистичного аналізу достатньо представницького (понад 90 сполук) набору компілятивних літературних даних [32], які включали хімічні речовини з молекулярною масою від 18 до 750 дальтон та $\log K_{o/w}$ від -3 до +6 на предмет її об'єктивності та відповідності рівнянням, побудованим з використання цих дескрипторів.

Відповідно до згаданих вимірів, [33] привели рівняння коефіцієнта проникності до форми, подібної рівнянню (17):

$$\log \left(\frac{K_{\text{p(est)}}^w}{K_{o/w}} \right) = \log \left(\frac{D^{\circ}}{l_{\text{sc}}} \right) - \frac{\beta}{2,303 \cdot MW} \quad (19)$$

та досягли наступного виразу:

$$\log K_{\text{p(est)}}^w = -2,61 + 0,67 \log K_{o/w} - 0,0061 MW. \quad (20)$$

Коефіцієнт множинної регресії R цього співвідношення дорівнює 0,67.

Аналогічне дослідження було проведено [34]; у результаті цього було успішно виведено дуже подібне рівняння:

$$\log_e K_{p(\text{est})}^w = -1,311 + 0,792 \log_e K_{o/w} - 1,45 \log_e MW. \quad (21)$$

Після незалежного статистичного аналізу для органічних хімічних сполук у водних розчинах для практичного використання, зокрема, – розрахунку ризику крізьшкірної дії пестицидів в дослідженнях умов праці операторів – було рекомендовано рівняння (20).

Перевірка неорганічних речовин (близько 80 сполук) показала, що більшість з них мають значення $\log K_p^w$ близько 10^{-3} см/год, а меншість – нижче. Відповідно припущення – 10^{-3} см/год – рекомендоване для неорганічних речовин, коефіцієнти проникнення яких не визначалися.

Невизначенність у прогнозуванні коефіцієнтів проникнення оцінюється в межах плюс-мінус один порядок величин.

Висновки

Дифузійна модель проникності біологічних мембран, незважаючи на велику кількість умовностей та невизначенностей, є найпридатнішою для опису складного процесу переносу хімічних речовин. З добре розвинутої теорії та математичного апарату дифузії, емпіричних кореляцій та результатів кореляційно-регресійного аналізу створено умови для детального аналізу впливу на проникність хімічних речовин хімічної структури та фізико-хімічних властивостей – бази кількісних відносин «структура-активність» (QSAR), прогнозування поведінки та кількісних значень потоку пенетрантів різного призначення. Це створює можливість широкого застосування дифузійних моделей у вирішенні актуальних науково-прикладних завдань – оцінювання ризику крізьшкірного впливу хімічних речовин на здоров'я працюючих, насамперед, з пестицидами та на промисловому виробництві, забруднювачів водоймищ, повітря, ґрунту, аналіз ефективності лікарських засобів крізьшкірного призначення (терапевтичних лікарських систем), косметичних препаратів, бальнеологічних процедур і засобів до них і т. ін. З дескрипторів рівнянь дифузії коефіцієнт дифузії – найдієвіший системоутворюючий інструмент у вирішенні прикладних завдань. На дивлячись на довгу історію теорії дифузії, інтегральний вираз коефіцієнта проникності, пов'язуючий його з об'ємом молекули (молекулярною масою) та коефіцієнтом розподілу, розвинутий у 80-роках минулого сторіччя, виявився напроцуд простим і ефективним знаряддям вирішення основних питань прикладних завдань.

Література

1. EPA (U.S.EPA). Dermal Exposure Assessment: Principles and Applications. Office of Health and Environmental Assessment. – Washington, DC 20460, 1992.
2. Кундиев Ю. И. Всосывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений / Ю. И. Кундиев. – Киев : Здоров'я, 1975. – 199 с.
3. Колпаков Ф. П. Проницаемость кожи / Ф. П. Колпаков. – Медицина, 1973. – 206 с.
4. Слынько П. П. Потоотделение и проницаемость кожи / П. П. Слынько. – Киев : Наукова думка, 1973. – 255 с.
5. Crank J. C. The mathematics of diffusion / J. C. Crank. – Oxford U.K. : Clarendon Press, 1975.

тицидами та на промисловому виробництві, забруднювачів водоймищ, повітря, ґрунту, аналіз ефективності лікарських засобів крізьшкірного призначення (терапевтичних лікарських систем), косметичних препаратів, бальнеологічних процедур і засобів до них і т. ін. З дескрипторів рівнянь дифузії коефіцієнт дифузії – найдієвіший системоутворюючий інструмент у вирішенні прикладних завдань. На дивлячись на довгу історію теорії дифузії, інтегральний вираз коефіцієнта проникності, пов'язуючий його з об'ємом молекули (молекулярною масою) та коефіцієнтом розподілу, розвинутий у 80-роках минулого сторіччя, виявився напроцуд простим і ефективним знаряддям вирішення основних питань прикладних завдань.

1. Проблема проникності крізь шкіру має важливе значення в різних галузях медицини, як критерій оцінки крізьшкірної дії хімічних речовин різного призначення (пестицидів, технічних рідин, ліків, косметичних засобів), невизначенність якої в більшості обумовлена з труднощами точного визначеннями коефіцієнта абсорбції – основного системоутворюючого параметра процесу.
2. Дифузійна теорія, заснована на першому законі Фіка, дає відмінні можливості для визначення коефіцієнта проникності з використанням досліджень *in vitro* та *in vivo*, регресійних відносин, кореляційних рівнянь та теоретичних інтерпретацій.
3. Найпродуктивнішим, але далеко не вичерпним за практичною придатністю алгоритмом визначення коефіцієнта проникності, є рівняння, запропоноване **Potts and Guy, (1992 p.)**, $\log K_p^w = -2,72 + 0,71 \log K_{o/w} - 0,0061 MW$, яке виведене з аналізу більш 100 органічних сполук і має коефіцієнт множинної кореляції 0,73. Невизначенність у прогнозуванні коефіцієнтів проникності оцінюється в межах величин одного порядку від найкращого рівня узгоджених значень.
6. Sheuplein R. J. Permeability of the skin / R. J. Sheuplein, I. H. Blank // *Physiol. Rev.* 1971. – V. 51 (4). – P. 702–747.
7. Blank I. H. Penetration of low molecular weight alcohols into skin. 1. The effect of concentration of alcohol and type of vehicle / I. H. Blank // *J. Invest. Dermatol.* – 1964. – V. 43. – P. 415.
8. Scheuplein R. J. Mechanism of percutaneous adsorption. 1. Routes of penetration and the influence of volatility / R. J. Scheuplein // *J. Invest. Dermatol.* – 1965. – V. 45. – P. 334–346.
9. Permeation of hairless mouse skin. Experimental methods and comparison with human epidermal permeation by alkanols / H. Durrheim, G. L. Flynn, W. I. Higuchi, C. R. Behl // *J. Pharm. Sci.* – 1980. – V. 69. – P. 781–786.

10. Bronaugh R. L. The effect of cosmetic vehicles on the penetration of N-nitrosodiethanolamine through excised human skin / R. L. Bronaugh, E. R. Congdon, R. J. Scheuplein // *J. Invest. Dermatol.* 1981. – V. 76 (2). – P. 94–96.
11. Raykar P. Y. The role of protein and lipid domains in the uptake of solutes by human stratum corneum / P. Y. Raykar, M. C. Fung, B. D. Anderson // *Pharm. Res.* – 1988. – V. 5 (3). – P. 140–150.
12. Andersen B. O. Heterogeneity effects on permeability – partition coefficient relationships in human stratum corneum / B. O. Andersen, W. I. Higuchi, P. V. Raykar // *Pharm. Res.* – 1988. – V. 5 (9). – P. 566–573.
13. Optimization of topical therapy: partitioning of drugs into stratum corneum / C. Surber, K. P. Wilhelm, M. Hori [et al.] // *Pharm. Res.* – 1990. – V. 7 (12). – P. 1320–1324.
14. Partitioning of chemicals into human stratum corneum implications for risk assessment following dermal exposure / C. Surber, K. P. Wilhelm, H. I. Maibach [et al.] // *Fundam. Appl. Toxicol.* – 1990. – V. 15. – P. 99–107.
15. Blank I. H. Penetration of benzene through human skin / I. H. Blank, D. J. McAuliffe // *J. Invest. Dermatol.* – 1985. – V. 85. – P. 522–526.
16. Idson B., Behl C. R. In: A. P. Kydonieus, et al. eds. *Transdermal delivery of drugs*, V. 3. Boca Raton, FL: CRC Press, 1987. – P. 85.
17. Percutaneous absorption of nicotinic acid derivatives *in vitro* / A. Dal Pozzo, G. Dogzelli, E. Liggeri, L. Rodrigue // *J. Pharm. Sci.* – 1991. – V. 80 (1). – P. 54–57.
18. The distribution of non- electrolytes between human stratum corneum and water / M. S. Roberts, R. A. Andeuson, D. E. Mooue, J. Swarbrick // *Australian J. of Pharm. Sci.* – 1977. – V. 6. – P. 77–82.
19. Hansch C. *Constituents constant for correlations in chemistry and biology* / C. Hansch, A. Leo. – New York : NY, Wiley-Interscience, 1979.
20. EPA, *Superfund Exposure Assessment Manual*. – EPA, 1988.
21. Albery W. J. *Percutaneous absorption: theoretical description* / W. J. Albery, J. Hadgraft // *J. Pharm. V Pharmacol.* – 1979. – V. 31. – P. 140–147.
22. Michaels A. S. *Drug permeation through human skin: Theory and in vitro experimental measurement* / Michaels A. S., Chandrasekaran S. K., Shaw J. E. // *Am. Inst. Chem. Eng. J.* – 1975. – V. 21 (5). – P. 985–996.
23. Potts R. O. The influence of the stratum corneum morphology on water permeability / R. O. Potts, M. L. Fran- couer // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – V. 96. – P. 495–499.
24. Cussler E. L. *Diffusion – mass transfer in fluid systems* / E. L. Cussler. – New York, NY : Cambridge University Press, 1984.
25. Берд Р. Явления переноса / Р. Берд, В. Стьюарт, Е. Лайтфут // *Химия*. – 1994. – С. 448–449.
26. Guy R. H. *Mathematical models of percutaneous absorption*. In Bronaugh, R. L. and Maibach, H. I. eds., *Percutaneous absorption* / R. H. Guy, H. Hadgraft. – New York, NY : Marcel Dekker, 1985. – P. 13–26; 95–109.
27. Kasting G. B. Effect of lipid volubility and molecular size on percutaneous absorption / G. B. Kasting, R. L. Smith, E. R. Cooper // *Pharmacol. Skin.* – 1987. – № 1. – P. 138–153.
28. Flynn G. L. *Percutaneous drug penetration: choosing candidate for transdermal development* / G. L. Flynn, B. Stewart // *Drug. Dev. Res.* – 1988. – V. 13. – P. 169–185.
29. Michaels A. S. *Drug permeation through human skin. Theory and in vivo experimental measurements* / A. S. Michaels, S. K. Chandrasekaran, J. E. Shaw // *Am. Ind. Chem. Eng.* – 1975. – V. 21 (5). – P. 985–968.
30. Bemer B. *Models of skin permeability* / B. Bemer, E. R. Cooper // In.: Bemer B., Keygondus A. S., eds., *Transdermal delivery of drugs*, V. 3. – Boca Raton, FL : Press, 1987. – P. 41–56.
31. Flynn G. L. *Physicochemical determination of skin absorption* / G. L. Flynn // In: T. R. Gerity , C. J. Henry eds. *Principles route-to-route extrapolation for risk assessment*. – Amsterdam : Elsevier Science Publishing Co. Inc, 1985. – P. 93–127.
32. Potts R. O. and Guy R. H. *Predicting skin permeability* / R. O. Potts and R. H. Guy // *Pharmacol. Res.* – 1992. – V. 9 (5). – P. 663–9.
33. Bronaugh R. L. *Prediction of human percutaneous absorption with physiochemical data* / R. L. Bronaugh, C. N. Barton // In: Wang, R. G.; Maibach, H. I. eds. *Health risk assessment through dermal and inhalation exposure and absorption of toxicants*. Boca Raton, FL : CRC Press. Submitted, 1991.

Кирсенко В. В., Яструб Т. А.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИФФУЗИОННОЙ МОДЕЛИ ПРОНИКНОВЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ

Государственное учреждение «Институт медицины труда Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Вступлення. Проникновение химических веществ через кожу одна из предпосылок оценки риска этого пути поступления опасных факторов производственной среды (пестицидов, органических растворителей) и окружающей среды (полютантов, загрязнителей воздуха, воды водоемов), оценки эффективности лекарственных средств (трансдермальных терапевтических систем, мазей, втираний), косметических препаратов и др. Математическое моделирование является наиболее продуктивным путем преодоления ряда неопределенностей, которые сопровождают этот сложный процесс, а наиболее развитой теоретической базой моделирования – использование законов диффузии Фика. Невзирая на огромный массив информации по этому поводу в мировой литературе, целостного взгляда на проблему в отечественных источниках не существует. Предложенный обзор литературы, построенный на материалах Научного консультативного

Совета Агентства по охране окружающей среды США (US EPA), дает целостный взгляд на коэффициент проницаемости, как краеугольный элемент диффузионной модели, и на подходы к его определению с использованием математического аппарата теории диффузии, не перегруженного сложными теоретическими интерпретациями.

Цель исследования – на основании обзора литературы и современного состояния проблемы создать алгоритм использования теории диффузии (диффузионных моделей) в общебиологической проблеме, связанной с проницаемостью химических веществ сквозь биологические мембраны (кожу).

Материалы и методы исследования. Аналитический обзор научных публикаций из теории диффузии и коэффициента проницаемости химических веществ через биологические мембраны, как системообразующего фактора в проблеме чрескожного поступления химических веществ.

Результаты. Приведены пути развития диффузионной модели проникновения химических веществ через кожу от теоретических принципов к упрощенному определению основного параметра модели – коэффициента проницаемости с использованием достаточного по объему массива компиляционных данных литературы.

Выводы. Коэффициенты распределения и проницаемости являются основным параметром, интегрирующим сложный процесс распределения пентранту между кожей и водой (растворителем) и диффузии его в более глубокие слои мембраны (рогового слоя), вплоть до внутренней поверхности мембраны (эпидермиса, сосудистого слоя кожи). Диффузионная модель проницаемости биологических мембран, невзирая на большое количество условий и неопределенностей, является наиболее практически пригодной для описания этого сложного процесса.

Ключевые слова: проницаемость кожи, законы диффузии Фика, математика диффузии, коэффициент диффузии, коэффициент проницаемости, диффузионные модели, статистические модели

Kirsenko V. V., Yastrub T. O.

THEORETICAL GROUNDING AND PRACTICAL APPLICATION OF A DIFFUSION MODEL IN PENETRATION OF CHEMICALS THROUGH THE SKIN

State Institution «Institute for Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Permeability of chemicals through the skin is a prerequisite of risk assessment of this route of entry of hazardous factors to the working zone (pesticides, organic solvents) and the environment (air pollutants, soil and water pollutants), effectiveness of medicines (transdermal therapeutic systems, ointments, liniment) and cosmetics. A mathematical modeling is the most fruitful way of overcoming many uncertainties, accompanying this complex process and the most developed and relatively simple base of such modeling is to use Fick's laws on diffusion. Despite the enormous amount of information on this problem available in the literature there is still no any holistic view on this problem, which could help experts in solving urgent problems in practical spheres (hygienic standardization, classifications, algorithms for search studies, etc) and there is lack information on the above problem in Ukraine. There is hope, that this review, composed mainly on materials of the Scientific Advisory Council of the Environmental Protection Agency (US EPA) will be able, to some extent, to fill gaps, available in the national literature and to help in solution of these problems. The overview is built on the notion of the coefficient of penetration as a cornerstone of the diffusion model and on approaches to its definition in the mathematical apparatus, being not overloaded by complex theoretical interpretations.

Purpose. To develop an algorithm for practical use of the theory of diffusion (diffusion models) in the biological problem, related to the permeability of chemicals through biological membranes (skin) and to use this theory for practical application, based on a literature review.

Materials and methods. An analytical review of scientific publications on the theory of diffusion (analytical equations and correlations) and of the coefficient of permeability of chemicals through biological membranes as a system-producing factor in the problem of dermal absorption of chemical substances.

Results. The ways of development of a diffusion penetration model of chemicals through the skin are presented, beginning from theoretical bases to a simplified definition of the main model parameter – the coefficient of penetration, by using the Potts's and Guy's equation: $\log K_{p(est)}^w = -2,72 + 0,71 \log K_{o/w} - 0,0061 MW$, where $K_{p(est)}^w$ – an estimated coefficient of penetration through the skin from an aqueous solution; $K_{o/w}$ – a partition coefficient «octanol-water»; MW – molecular mass of a substance, which penetrates through the skin, as well as methods of determining empirical equations of permeability coefficients for organic chemical solvents and pure liquids from the stratum corneum to the viable epidermis, from the air and skin. A definition of the absorbed dose as a criterion of risk assessment in percutaneous way of exposure to xenobiotics is discussed.

Conclusion. The coefficient of penetration through the biological membrane (skin) is the main parameter which characterizes a complex process of distribution of a penetrant between skin and water (solvent) and diffusion in thick membranes (stratum corneum) up to the inner surface membrane (of epidermis, vascular layer of the skin). The diffusion model of permeability of biological membranes, despite a large number of conventions and uncertainties, is the most suitable way to describe this complex process, and the coefficient of permeability is the most effective tool in solving the applied problems, related to estimation of the absorbed amount of chemical substances (pesticides, medicines, cosmetic products, etc.).

Key words: skin penetration, Fick's diffusion laws, mathematics on diffusion, coefficient of diffusion, coefficient on penetration, diffusion models, statistic models

References

1. EPA (U.S.EPA). 1992, «Dermal Exposure Assessment: Principles and Applications». Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC 20460.
2. Kundiiev, I. I. 1975, Absorption of pesticides through the skin and prevention of poisonings. Kiev, Zdorov'ya, 199 p. (in Russian).
3. Kolpakov, F. P. 1973, Permeability of the skin. Moscow : Meditsina, 206 p. (in Russian).
4. Slynko, P. P. 1973. Sweating and the skin permeability. Kiev : Naukova dumka, 255 p. (in Russian).
5. Crank, J. C. 1975, The mathematics of diffusion. Oxford U.K. : Clarendon Press.
6. Sheuplein, R. J.; Blank, I. H. 1971, «Permeability of the skin», *Physiol. Rev.*, v. 51, no. 4, pp. 702–747.
7. Blank, I. H. 1964, «Penetration of low molecular weight alcohols into skin. 1. The effect of concentration of alcohol and type of vehicle», *J. Invest. Dermatol.*, v. 43, pp. 415.
8. Scheuplein, R. J. 1965, «Mechanism of percutaneous adsorption. 1. Routes of penetration and the influence of volubility», *J. Invest. Dermatol.*, v. 45, pp. 334–346.
9. Durrheim, H., Flynn, G. L., Higuchi, W. I., Behl, C. R. 1980, «Permeation of hairless mouse skin. Experimental methods and comparison with human epidermal permeation by alkanols», *J. Pharm. Sci.*, v. 69, pp. 781–786.
10. Bronaugh, R. L., Congdon, E. R., Scheuplein, R. J. 1981, «The effect of cosmetic vehicles on the penetration of N-nitrosodiethanolamine through excised human skin», *J. Invest. Dermatol.*, v. 76, no. 2, pp. 94–96.
11. Raykar, P. Y., Fung, M. C., Anderson, B. D. 1988, «The role of protein and lipid domains in the uptake of solutes by human stratum corneum», *Pharm. Res.*, v. 5, no. 3, pp. 140–150.
12. Andersen, B. O., Higuchi, W. I., Raykar, P. V. 1988, «Heterogeneity effects on permeability – partition coefficient relationships in human stratum corneum», *Pharm. Res.*, v. 5, no. 9, pp. 566–573.
13. Surber, C., Wilhelm, K. P., Hori, M. [et al.]. 1990, «Optimization of topical therapy: partitioning of drugs into stratum corneum», *Pharm. Res.*, v. 7, no. 12, pp. 1320–1324.
14. Surber, C., Wilhelm, K. P., Maibach, H. I. [et al.] 1990, «Partitioning of chemicals into human stratum corneum implications for risk assessment following dermal exposure», *Fundam. Appl. Toxicol.*, v. 15, pp. 99–107.
15. Blank, I. H., McAuliffe, D. J. 1985, «Penetration of benzene through human skin», *J. Invest. Dermatol.*, v. 85, pp. 522–526.
16. Behl, C. R., Flynn, G. L., Kurihara, T. [et al.] 1982, «Hydration and percutaneous absorption. 1. Influence of hydration on alkanol permeation through hairless mouse skin», *J. Invest. Dermatol.*, v. 71, pp. 229–234.
17. Dal Pozzo, A., Donzelli, G., Liggeri, E., Rodriguez, L. 1991, «Percutaneous absorption of nicotinic acid derivatives *in vitro*», *J. Pharm. Sci.*, v. 80, no. 1, pp. 54–57.
18. Roberts, M. S., Anderson, R. A., Moore, D. E., Swarbrick, J. 1977, «The distribution of non-electrolytes between human stratum corneum and water», *Australian J. of Pharm. Sci.*, v. 6, pp. 77–82.
19. Hansch, C., Leo A. 1979, *Constituents constant for correlations in chemistry and biology*. New York, NY, Wiley-Interscience.
20. EPA, Superfund Exposure Assessment Manual, EPA, 1988.
21. Albery, W. J., Hadgraft, J. 1979, «Percutaneous absorption: theoretical description», *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 31, pp. 140–147.
22. Michaels, A. S., Chandrasekaran, S. K., Shaw, J. E. 1975, «Drug permeation through human skin: Theory and *in vitro* experimental measurement», *Am. Inst. Chem. Eng. J.*, v. 21, no. 5, pp. 985–996.
23. Potts, R. O., Francouer, M. L. 1991, «The influence of the stratum corneum morphology on water permeability», *J. Invest. Dermatol.*, v. 96, pp. 495–499.
24. Cussler, E. L. 1984, *Diffusion – mass transfer in fluid systems*. New York, NY : Cambridge University Press.
25. Berd R., Stuart B., Lightfoot, E. 1994, Phenomenon of a transfer: *Khimia*, pp. 448–449 (in Russian).
26. Guy, R. H., Hadgraft, H. 1985, *Mathematical models of percutaneous absorption. Percutaneous absorption* (Eds. Bronaugh R. L., Maubach H. I.). New York : Marcel Dekker, pp. 13–26; 95–109.
27. Kasting, G. B., Smith R. L., Cooper, E. R. 1987, «Effect of lipid volubility and molecular size on percutaneous absorption», *Pharmacol. Skin*, no. 1, pp. 138–153.
28. Flynn, G. L., Stewart, B. 1988, «Percutaneous drug penetration: choosing candidate for transdermal development», *Drug. Dev. Res.* v. 13, pp. 169–185.
29. Michaels, A. S., Chandrasekaran, S. K., Shaw, J. E. 1975, «Drug permeation through human skin. Theory and *in vivo* experimental measurements», *Am. Ind. Chem. Eng.*, v. 21, no. 5, pp. 985–968.
30. Bemer, B., Cooper, E. R. 1987, *Models of skin permeability* (Eds. Bemer B.; Keygondus, A. S.) *Transdermal delivery of drugs*, v. 3, Boca Raton CRC Press, pp. 41–56.
31. Flynn, G. L. 1985, *Physicochemical determination of skin absorption* (Eds. Gerity, T. R.; Henry, C. J.), *Principles of route-route extrapolation for risk assessment*. Amsterdam : Elsevier Science Publishing Co. Inc, pp. 93–127.
32. Potts, R. O., Guy, R. H. 1992, «Predicting skin permeability», *Pharmacol. Res.*, v. 9, no. 5, pp. 663–669.
33. Bronaugh, R. L., Barton, C. N. 1991, *Prediction of human percutaneous absorption with physicochemical data* (Eds.: Wang, R. G., Maibach, H. I.), *Health risk assessment through dermal and inhalation exposure and absorption of toxicants*: Boca Raton CRC Press.

Надійшла: 10 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Кірсенко В. В., ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 284 34 27.