

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКТІВ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ ПАРАОКСОНУ

Бессарабов В.І.¹, Вахітова Л.М.², Кузьміна Г.І.¹, Качалова Н.М.²,
Куков'якін Є.В.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ, Україна.

Вступ. Фосфорорганічні сполуки (ФОС), що застосовуються в якості пестицидів і активних фармацевтичних інгредієнтів, в разі перевищення гранично допустимих концентрацій є субстратами-екотоксикантами VX, GB і GD - типу. Вони пригнічують ацетилхолінестеразу в синапсах, а також бутирилхолінестеразу плазми крові. За даними ВООЗ ненавмисне отруєння пестицидами призводить до загибелі близько 200 тис. осіб на рік і пов'язане, перш за все, з великими запасами «застарілих» пестицидів, які не можуть бути використані для потреб сільського господарства і часто безконтрольно зберігаються в місцях компактного проживання людей. У зв'язку з цим проблема знищення високотоксичних хімічних продуктів набуває особливої актуальності, а пошук рішень і технологій їх утилізації повинен здійснюватися у рамках дотримання міжнародних та національних екологічних норм і стандартів [1-3].

Важливим аспектом вирішення проблеми знешкодження ФОС є розробка сучасних систем деконтамінації [1-7]. В якості класичної модельної сполуки при цьому часто використовується параоксон – діетил- 4-нітрофеніл фосфат, який є стандартом активного фармацевтичного інгредієнта антихолінестеразної дії. Однак токсикологічну характеристику продуктів його деградації вивчено недостатньо.

Ціль дослідження: визначення токсикологічної характеристики продуктів деконтамінації параоксону.

Матеріал та методи дослідження. Для розрахунку ендотоксичності параоксону та продуктів його деконтамінації було використано доступні бази фізико-хімічних даних PubChem [8].

Прогнозування ендотоксичності LD_{50} продуктів деградації параоксону проведено методом *in silico* за результатами QSAR аналізу токсикологічного впливу хімічних речовин на модельні організми (щури) при чотирьох типах введення (перорально (Oral), внутрішньовенно (IV), внутрішньочеревно (IP), підшкірно (SC)). Навчальні комплекти створені авторами методу на основі даних з SYMYX MDL бази даних токсичності. Вони включають в себе інформацію про більш ніж 10000 хімічних структур з даними про їх гостру токсичність для щурів, представлених у вигляді LD_{50} (\log_{10} (ммоль/кг)) [9].

Розрахунок класу небезпеки суміші продуктів деградації параоксону проведено розрахунковим способом на основі LD_{50} за методікою ДСанПіН 2.2.7. 029-99 [10].

Необхідні параметри брали з результатів розрахунків *in silico* (LD_{50}), бази фізико-хімічних даних PubChem.

На основі LD_{50} визначали індекс токсичності (K_i) кожного хімічного інгредієнта, що входить до складу суміші по залежності

$$K_i = \frac{\lg(LD_{50})_i}{(S+0.1F+C_B)_i}, \quad (1)$$

де $\lg(LD_{50})_i$ – логарифм середньої смертельної дози хімічного інгредієнта при попаданні в шлунок (LD_{50} визначали за результатами *in silico* розрахунку, як показано вище);

S - коефіцієнт, що відображає розчинність хімічного інгредієнта у воді (визначали за базами даних PubChem в грамах на 100 г води при температурі не вище 25 °С, цю величину ділили на 100 і отримували

безрозмірний коефіцієнт S , який найчастіше знаходиться в інтервалі від 0 до 1);

F - коефіцієнт леткості хімічного інгредієнта, який визначали наступним чином: за базами даних PubChem визначали тиск насиченої пари інгредієнтів суміші в мм рт. ст., що має температуру кипіння при тиску 760 мм ртутного стовпа не вище 80 °С, отриману величину ділять на 760 і отримують безрозмірну величину коефіцієнта F ;

S_v - кількість даного інгредієнта в загальній масі продуктів в т / т;

Величину K_i округлювали до першого знака після коми.

Після розрахунку K_i для окремих інгредієнтів суміші, вибирали не більше 3, але не менше 2 провідних компонентів, що мають мінімальне значення K_i , причому $K_1 < K_2 < K_3$, крім того має виконуватися умова

$$K_1 + K_2 \geq K_3.$$

Якщо ця умова не виконується, вибирали 2 компонента.

Потім визначали сумарний індекс небезпеки по залежності

$$K_{\Sigma} = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n K_i, \quad n \leq 3, \quad (2)$$

де n - кількість обраних інгредієнтів (2 або 3), K_{Σ} , розраховується за допомогою двох або трьох обраних індексів токсичності.

Виходячи з сумарного індексу небезпеки визначали клас небезпеки відходу за допомогою таблиці 1.

Таблиця 1 - Віднесення сумішей до класу небезпеки розрахунковим методом за показником ступеня небезпеки суміші для навколишнього середовища

Клас небезпеки суміші	Ступінь небезпеки суміші для навколишнього середовища (K_{Σ}), яку вираховано на основі LD_{50}
1	2
I	Менше 1,3

Продовження таблиці 1.

1	2
II	Від 1,3 до 3,3
III	Від 3,4 до 10
IV	Від 10 і більше
V	значно більше 10

Результати. Основними теоретично можливими та описаними в попередніх дослідженнях продуктами деградації параоксону у рідинних хімічних системах деконтамінації є п-нітрофенол, диетилфосфорна кислота, О,О-диетилтіофосфат, етилфосфат [1–7].

Результати дослідження показників ендотоксичності компонентів суміші продуктів, що утворюються в результаті деконтамінації параоксону, представлено в таблицях 2 – 11.

Таблиця 2 – Розрахунок ендотоксичності параоксону на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
0,225 in AD	-0,254 in AD	0,753 in AD	0,090 in AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
233,400 in AD	77,430 in AD	788,200 in AD	171,300 in AD

Таблиця 3 – Розрахунок класу токсичності, класифікації параоксону відповідно до вимог Організації Економічного Співробітництва та Розвитку (ОЕСР/OECD)

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD

де IP- внутрішньочеревний шлях введення;

IV - внутрішньовенний шлях введення;
 Oral - пероральний шлях введення;
 SC - підшкірний шлях введення;
 in AD - сполука потрапляє в область застосування моделей.

Таблиця 4 - Розрахунок ендотоксичності п-нітрофенолу на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-0,852 in AD	-0,092 in AD	1,053 in AD	0,331 in AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
17,730 in AD	102,000 in AD	1424,000 in AD	270,100 in AD

Таблиця 5 – Розрахунок класу токсичності, класифікації п-нітрофенолу відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD

Таблиця 6 – Розрахунок ендотоксичності диетилфосфорної кислоти на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-1,602 out of AD	-1,812 in AD	0,159 in AD	-1,999 out of AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
3,851 out of AD	2,373 in AD	222,500 in AD	1,546 out of AD

Таблиця 7 – Розрахунок класу токсичності, класифікації диетилфосфорної кислоти відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 2 out of AD	Class 2 in AD	Class 3 in AD	Class 1 out of AD

Таблиця 8 – Розрахунок ендотоксичності О,О-диетилтіофосфату на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-1,057 in AD	-1,345 in AD	-0,803 in AD	-0,842 in AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
14,940 in AD	7,698 in AD	26,810 in AD	24,510 in AD

Таблиця 9 – Розрахунок класу токсичності, класифікації О,О-диетилтіофосфату відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 3 in AD	Class 3 in AD	Class 2 in AD	Class 3 in AD

Таблиця 10 – Розрахунок ендотоксичності етилфосфату на щурах при чотирьох типах введення

Rat IP LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mmol/kg)
-1,251 in AD	-1,907 in AD	0,021 in AD	-1,972 out of AD
Rat IP Log ₁₀ (mg/kg)	Rat IV LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat Oral LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)	Rat SC LD ₅₀ log ₁₀ (mg/kg)
6,961 in AD	1,538 in AD	130,200 in AD	1,324 out of AD

Таблиця 11 – Розрахунок класу токсичності, класифікації етилфосфату відповідно до вимог ОЕСР

Rat IP LD ₅₀ Classification	Rat IV LD ₅₀ Classification	Rat Oral LD ₅₀ Classification	Rat SC LD ₅₀ Classification
Class 2 in AD	Class 2 in AD	Class 3 in AD	Class 1 out of AD

Фізико-хімічні та токсикологічні характеристики параоксону та продуктів його деконтамінації наведено в табл. 12.

Таблиця 12 – Фізико-хімічні та токсикологічні характеристики параоксону та продуктів його деконтамінації.

Інгредієнт	Молярна маса	Тиск насиченого пару, мм рт. ст.	Розчинність інгредієнта у воді, г/100 г	LD ₅₀ , мг/кг Rat Oral (<i>in silico</i>)	Клас небезпеки	Індекс токсичності, К
Параоксон	275,197	1,1x10 ⁻⁶	0,364	9,919	I	0,73
п-нітрофенол	139,11	9,79x10 ⁻⁵	0,116	788,2	III	4,66
Диетилфосфорна кислота	154,102	1,84x10 ⁻³	0,216	222,5	II	3,024
О,О-диетилтіофосфат	170,167	2,57x10 ⁻³	0,17462	26,81	II	1,8
Етилфосфат	124,034	2,35x10 ⁻⁴	0.0013	130.2	III	4.67

Сумарний індекс небезпеки продуктів деконтамінації параоксону за розрахунком складає $K_{\Sigma} = 3,924$, що відповідає III класу небезпеки. В той же час параоксон відносять до I класу небезпеки (табл. 12).

Висновки. Порівняльний аналіз токсикологічної характеристики параоксону та продуктів його деградації у рідинних хімічних деконтамінаційних системах дозволяє вважати таку деконтамінацію прийнятною з точки зору зниження класу небезпеки: з I класу небезпеки вихідної речовини до III класу небезпеки суміші кінцевих продуктів.

Список посилань:

1. Sharma N. Recent advancements on warfare agents/metal oxides surface chemistry and their simulation study / N. Sharma, R. Kakkar // Review Article Adv. Mat. Lett. - 2013. - Vol. 4(7). - P. 508-521.
2. Kallekleiv Valle A. Microporous polymer beads for chemical decontamination of organophosphorus nerve agents: Master's Thesis / Kallekleiv Valle Anette. - Oslo, 2014. - 91p.
3. Waysbort D. A decontamination system for chemical weapons agents using a liquid solution on a solid sorbent / D. Waysbort, D. J. McGarvey, W. R. Creasy, K. M. Morrissey // J. Hazard. Mater. - 2009. - Vol. 161. - P. 1114-1121.
4. Kim K. Destruction and detection of chemical warfare agents / K. Kim, O. G. Tsay, D. A. Atwood, D. G. Churchill // Chem. Rev. - 2011. - Vol.111. - P. 5345-5403.
5. Singh B. Decontamination of chemical warfare agents / B. Singh, G. K. Prasad, K. S. Pandey et al. // Defence Sci. J. - 2010. - Vol. 60. - P. 428-441.
6. Bessarabov V. Development of micellar system for the decontamination of organophosphorus compounds to clean technological equipment / V. Bessarabov, L. Vakhitova, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. - 2017. - Vol. 1, N 6/ (85). - P. 42-49.
7. Vakhitova L. Decontamination of methyl parathion in activated nucleophilic systems based on carbamide peroxisolvate / L. Vakhitova, V. Bessarabov, N. Taran, G. Kuzmina, G. Zagoriy, O. Baula, A. Popov // Eastern-European Journal of Enterprise technologies. - 2017. - Vol. 6, N 10/ (90). - P. 31-37. - DOI: 10.15587/1729-4061.2017.119495.

8. PubChem [Electronic resource]. – Available at:
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Lagunin, A. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction [Text] / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // Molecular Informatics. – 2011. – Vol. 30, Issue 2-3. – P. 241–250. doi:
[10.1002/minf.201000151](https://doi.org/10.1002/minf.201000151)
10. Державні санітарні правила та норми ДСанПіН 2.2.7. 029-99. Гігієнічні вимоги щодо поводження з промисловими відходами та визначення їх класу небезпеки для здоров'я населення. К.: МОЗ України, 1999. – 40 с.