

Міністерство освіти і науки України

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АВТОМОБІЛЬНО-ДОРОЖНІЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Е.Б. ХОБОТОВА
М.І. УХАНЬОВА
О.М. КРАЙНЮКОВ

ОСНОВИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Навчальний посібник

Харків
ХНАДУ
2012

УДК 574.64
ББК 52.84
Х 68

Рецензенти:

Директор науково-дослідного інституту хімії при Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна, д. х. н., проф.

В.І. Ларін;

Зав. кафедрою безпеки життєдіяльності та інженерної екології Харківського державного технічного університету будівництва та архітектури, д. т. н., проф.

В.О. Юрченко;

Проф. кафедри метрології та безпеки життєдіяльності Харківського національного автомобільно-дорожнього університету, д. м. н.

Н.Б. Волненко.

Е.Б. Хоботова, М.І. Уханьова, О.М. Крайнюков

«Основи екологічної токсикології»: навчальний посібник. – Харків: видавництво ХНАДУ, 2012. – 276 с.

Наведено теоретичний матеріал, приклади розв'язання типових практичних задач, завдання для самоконтролю і тестові завдання різного рівня складності для підготовки студентів з дисципліни «Основи екологічної токсикології» за блоками модулів: «Основні закони і поняття екологічної токсикології», «Основні закономірності токсичної дії хімічних сполук».

УДК 574.64

ББК 52.84

© Хоботова Е.Б., Уханьова М.І.,
Крайнюков О.М.

© Харківський національний
автомобільно-дорожній
університет

ВСТУП

На сучасному етапі переходу до кредитно-модульної системи навчання українська освіта потребує нових методичних розробок щодо забезпечення самостійної роботи студентів, контролю їх знань та вмінь. У зв'язку з цим навчальний посібник «Основи екологічної токсикології» створено з метою надання знань та формування вмінь студентів при самостійному вивченні теоретичного матеріалу і розв'язанні типових задач з токсикології, підготовки студентів до залікових контролів за змістовними модулями дисципліни. Посібник призначений і для допомоги викладачам дисципліни «Основи екологічної токсикології» у ВНЗ орієнтуватися у виборі найбільш важливих блоків дисципліни, типах задач і тестових завдань для диференціації рівня знань студентів за окремими модулями дисципліни.

Структурно навчальний посібник складено відповідно до змісту робочої програми з дисципліни «Основи екологічної токсикології» та забезпечує допомогу студентам під час їх самостійної роботи і викладачам для навчання студентів за напрямом підготовки «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування».

Зміст підготовки з дисципліни «Основи екологічної токсикології», як обов'язкового компоненту щодо вимог ОПП та навчального плану підготовки фахівців у галузі екології та охорони навколишнього середовища, включає такі змістовні модулі: «Класифікація токсичних речовин», «Токсикометрія», «Гострі та хронічні отруєння», «Токсикокінетика», «Кумуляція токсичних речовин в організмі людини», «Зв'язок складу, будови та властивостей сполук з показниками токсичної дії», «Комбінована дія отрут», «Надходження, транспортування, розподіл і виділення отрут». Навчальний посібник охоплює теоретичний матеріал за даними темами, приклади вирішення типових задач, завдання для самоперевірки і приклади тестових завдань різних видів.

Зміст посібника, глибина трактування матеріалу і його методологічна спрямованість покликані формувати у студентів науково-дослідне мислення та прищепити навички творчого вирішення конкретних практичних завдань з токсикології у виробництві.

1 ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧІ ТА МЕТОДИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ. КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОМИСЛОВИХ ШКІДЛИВИХ РЕЧОВИН (ОТРУТ)

1.1 Предмет, задачі та методи екологічної токсикології

1.2 Промислові отрути та їх класифікації:

- за характером дії на організм;
- за агрегатним станом;
- гігієнічна класифікація;
- за видом надходження до організму;
- за походженням і властивостями;
- за ступенем небезпеки

1.1 Предмет, задачі та методи екологічної токсикології

Токсикологія (від грецького *toxicon* – отрута і *logos* – вчення) – це наука про взаємодію організму і отрути. Екологічна токсикологія, з одного боку, є розділом токсикології, до завдань якого входить вивчення дії шкідливих речовин, що зустрічаються у виробничих умовах; з іншого боку – це розділ гігієни праці. Гігієна праці є профілактичною дисципліною, що вивчає вплив трудового процесу і навколишнього виробничого середовища на організм працівників з метою розробки санітарно-гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на створення найсприятливіших умов праці і забезпечення високого рівня стану здоров'я і працездатності працівників.

Історія становлення промислової токсикології тісно пов'язана з розвитком вчення про шкідливий вплив на організм людини вагомих речовин на виробництві, вона бере початок з далеких часів Гіппократа (близько 460-377 р. до н.е.), Галену (близько 130-200 р.), а потім Парацельса (1493-1541 р.) і Рамацціні (1633-1714 р.). Спостереження тих часів стосувалися отруєнь, викликаних, головним чином, окисом вуглецю і металами. Розвиток учення про професійні отруєння постійно відставав від розвитку виробництва, оскільки експериментальні дослідження не проводилися, висновки про вплив цих досліджень усе-таки різні. Токсиколог встановлює максимальну

виробничих отрут робили лише за клінічними проявами у робітників.

У другій половині минулого сторіччя і на початку нашого століття починається вивчення дії шкідливих промислових речовин на організм експериментальних тварин.

Основоположниками вітчизняної токсикології як науки є М.В. Лазарєв (1895-1973) і М.С. Правдін (1882-1954), наукова діяльність яких почалася в 20-х роках. Книга М.В. Лазарєва "Неелектроліти" (1944) представляє першу і дотепер єдину біолого-фізико-хімічну систематику органічних речовин. М.С. Правдін особливу увагу приділяв розробці наукових основ гігієнічного нормування.

Роботи з токсикологічної оцінки нових речовин інтенсивно ведуться на гігієнічних кафедрах медичних інститутів, у токсикологічних лабораторіях санітарно-епідеміологічних станцій. На підставі експериментальних і клініко-гігієнічних досліджень розробляються санітарні норми і правила роботи зі шкідливими хімічними продуктами, надаються науково обґрунтовані рекомендації з забезпечення безпечних умов праці.

Токсикологія – наука експериментальна. Становлення її тісно пов'язано з розвитком інших експериментальних дисциплін і особливо – фармакології, тому що принципи і методи токсикологічної оцінки промислових речовин і фармакологічної оцінки лікарських засобів мають багато спільного, однак кінцеві цілі концентрацію або дозу, яка не викликає ніякого ефекту, фармаколог – дозу, яка викликає терапевтичний ефект.

Задачі промислової токсикології.

Задачі промислової токсикології різноманітні.

1) На першому місці стоїть токсикологічна оцінка нових промислових речовин і їх гігієнічна регламентація – встановлення гранично допустимих концентрацій – ГДК. В даний час встановлено ГДК у повітрі робочої зони більш ніж для 600 хімічних речовин. Ці норми є вихідними для проектування підприємств, а для промислово-санітарного лікаря – юридичною основою поточного санітарного нагляду.

2) У виробничих же умовах найчастіше має місце вплив декількох хімічних речовин і фізичних факторів – комбінована дія. Регламентація при спільному впливові декількох токсичних речо-

вин, а також токсичних речовин і інших факторів виробничого середовища – одна з найважливіших задач промислової токсикології.

3) Паралельно з розробкою ГДК шкідливих речовин промислова токсикологія вирішує задачу гігієнічної стандартизації, котра передбачає обмеження вмісту шкідливих домішок або компонентів регламентованих сумішей.

4) Встановлення механізмів дії отрути, патогенезу інтоксикації, вивчення долі отрути в організмі.

5) Вивчення специфічної дії промислових речовин у різних органах і системах організму, сенсibiliзуючого, бластомогенного впливу і дії на генеративну функцію. Остання включає вивчення впливу на статеву сферу (гонадотропна дія), на плід (тератогенна, ембріотропна дія), на спадкоємну субстанцію статевих клітин (мутагенна дія). Ураження спадкоємних структур є особливо небезпечним, оскільки в цьому випадку ефект може проявитися починаючи з першого покоління, але не обмежитися ним, а торкнутися і наступні покоління.

6) У даний час більшість гігієністів і токсикологів вважають, що пора вже перейти до комплексної оцінки небезпеки промислових отрут при їх одночасному надходженні до організму людини з повітрям, водою і їжею ("комплексний вплив"). Деякі важливі дослідження в цьому напрямку вже виконані, однак необхідна подальша розробка теоретичних питань комплексного впливу.

7) Реакція організму людини на вплив хімічного агента може бути відмінна від отриманої в експерименті на тваринах як за якістю, так і за силою. Показники токсичності залежать не тільки від властивостей отрути, але й від видової, статевої, вікової та індивідуальної чутливості. Найважливіше значення в промисловій токсикології надається видовим відмінностям у чутливості до отрути, тому однією з центральних проблем промислової токсикології є розробка наукових основ екстраполяції отриманих в експерименті даних на людину. Істотну роль у відмінності видової чутливості відіграють особливості обмінних процесів, у ході яких хімічні речовини зазнають різноманітні перетворення, в результаті чого відбувається або детоксикація, або посилення токсичності. Прикладом особливості метаболізму може служити той факт, що у людини, кроликів і па-

цюків ароматичні аміни в організмі піддаються ацетилюванню (введення ацетил-групи $\text{CH}_3\text{--CO--}$), чого не спостерігається у собак.

Найменш вивченими залишаються питання екстраполяції на людину ембріотропного, мутагенного і канцерогенного ефектів. Тому ГДК, встановлені на підставі результатів експериментальних досліджень у дослідах на тваринах, в умовах виробництва проходять через другий етап досліджень – клініко-гігієнічний і статичний.

8) Важливою задачею є також встановлення зв'язків між фізико-хімічними властивостями промислових органічних речовин і їхньою токсичністю.

Таким чином, промислова токсикологія вирішує широке коло проблем, що вимагає залучення знань і методів дослідження багатьох суміжних природничих наук і особливо фізіології, біохімії, професійної патології, онкології, імунології, ембріології, генетики, хімії, математики.

Методи промислової токсикології.

У результаті впливу хімічних речовин на організм виявляються як специфічний, так і загальнотоксичний ефекти. Використовувані для їхнього виявлення методи відповідно поділяються на специфічні і неспецифічні, останні одержали в промисловій токсикології назву інтегральних.

В основу інтегральних методів покладений принцип, сутність якого полягає в тому, що незалежно від точки прикладення дії отрути порушення загального стану організму виявляється в ряді неспецифічних функціональних зрушень. Прикладом інтегральних показників може служити функціональний стан центральної нервової системи, метод умовних рефлексів, визначення рухової активності, споживання кисню, визначення м'язової сили, вага тіла тварин та ін. Найширше з функціональних проб використовуються: тривалість плавання тварин; тривалість відновлення прямолінійного руху миші після короткочасного обертання в центрифусі та ін.

Специфічні методи спрямовані на виявлення дії, яка специфічна для тієї або іншої сполуки або для класу сполук. Характерним є порушення кровотворення для хронічної дії бензолу, порушення порфіринового обміну – для свинцю. Для виявлення специфічної дії можуть залучатися фізіологічні, клінічні, біохімічні, гістологічні та

інші методи, що дозволяють характеризувати функціональні, обмінні або структурні зміни, обумовлені дією отрути.

Для характеристики таких специфічних ефектів, як подразнюючий, сенсibilізуючий, гонадотропний, ембріотропний, мутагенний, бластомогенний, використовуються спеціальні методичні прийоми.

Наприклад подразнююча дія при нанесенні речовини на шкіру експериментальних тварин оцінюється за місцевими реакціями, резорбційна дія – за клінічною картиною або фізіологічними і біохімічними показниками функціонального стану органів і систем. Для визначення проникання речовини через шкіру з успіхом використовуються сполуки, мічені радіоактивними ізотопами, методи гістохімії.

Ембріотропна дія встановлюється за аномаліями розвитку внутрішніх органів і скелету (тератогенний ефект) та ін. Вплив шкідливих речовин на потомство може проявитися і після народження потомства, у процесі його розвитку.

Екстраполяція експериментальних даних мутагенного ефекту на людину розроблена слабо, найбільшу цінність представляють спостереження за людьми, що контактують з досліджуваним продуктом.

Виявлення бластомогенної активності хімічних речовин передбачає постановку тривалих експериментів зі спостереженнями за піддослідними тваринами протягом усього їхнього життя. Діагноз установлюється на підставі мікроскопічного дослідження препаратів. Встановлена певна залежність між дозою канцерогену, що надійшов до організму, і числом випадків пухлин у піддослідних тварин.

1.2 Промислові отрути та їх класифікації

Шкідливою речовиною є речовина, яка при контакті з організмом людини у випадку порушення вимог безпеки може викликати виробничі травми, професійні захворювання або відхилення в стані здоров'я, що виявляються сучасними методами як у процесі роботи, так і у віддалені строки життя теперішнього і наступних поколінь.

Результатом впливу шкідливих речовин є різні порушення нормальної життєдіяльності організму. Якщо викликані порушення життєвих процесів стають досить стійкими, то їх називають професійними отруєннями. Професійні отруєння можуть бути як гострими, так і хронічними.

Токсичність – це відносна здатність сполуки наносити шкоду шляхом несприятливого біологічного ефекту. Небезпека – імовірність такого ефекту. Токсичність – один з факторів, визначаючих небезпеку, котра залежить також від інтенсивності і тривалості впливу, леткості та розміру частинок.

Ступінь токсичності (отруйності) сполук завжди вимірюється його абсолютною кількістю, що викликає певний біологічний ефект ($1/ЛД_{50}$ або $1/ЛК_{50}$).

Токсична дія речовин залежить від ряду умов, який можна пов'язати як з речовиною, так і з організмом, що піддається впливу речовини.

Найважливішими умовами впливу, пов'язаними із самими речовинами, є: а) хімічна структура речовини; б) її фізико-хімічні властивості; в) кількість речовини, що проникла до організму (доза або концентрація); г) шляхи проникнення до організму; д) комбінації шкідливих речовин.

Інша група умов пов'язана з організмом, на котрий впливають шкідливі речовини: а) індивідуальна чутливість людини до речовини; б) загальний стан здоров'я; в) вік; г) умови праці.

У табл. 1.1 наведена зведена класифікація хімічних шкідливих речовин (виробничих факторів).

1) **За характером впливу на організм** речовини поділяються на: загальнотоксичні, задушливі, подразнюючі, сенсibiliзуючі, канцерогенні, мутагенні, здійснюючі вплив на репродуктивну функцію організму. Зупинимося на характеристиці деяких з них.

І. **Задушливі**: а) прості задушливі, дія яких полягає у витисненні кисню зі вдихуваного повітря (азот, водень, гелій); б) хімічно діючі, які порушують газообмін у крові та в тканинах, хоча кисень доставляється вдихуванням повітрям у достатній кількості (окис вуглецю, синильна кислота).

Таблиця 1.1

Класифікація хімічних шкідливих виробничих факторів

Ознака класифікації	Хімічні шкідливі виробничі фактори							
Характер впливу на організм	Задушливі		Загальнотоксичні (спирти, бензин)	Подразнюючі (оцтова кислота)	Сенсибілізуючі (толуїлендіізоціанат)	Канцерогенні (3,4-бензпірен)	Мутагенні (дихлоретан)	Здійснюючі вплив на репродуктивну функцію (борна кислота)
	прості (N ₂ , H ₂ , He)	хімічно діючі (CO, HCN)						
Агрегатний стан	Газоподібні				Рідкі (аерозолі)		Тверді (аерозолі)	
Вид надходження до організму	Реагуючі					Нереагуючі		
Походження і властивості	Органічні					Неорганічні		
	Неелектроліти					Електроліти		
	Гідрофільні			Гідрофобні				
Шлях надходження та розподілення речовин в організмі	Дихальні шляхи Альвеолярне повітря (повітря)				Система травлення Артеріальна кров (вода)		Шкірний покрив Жири і ліпоїди (масло)	

II. *Подразнюючі* – викликають подразнення слизових оболонок дихальних шляхів або безпосередньо легень, що призводить до розвитку запальних реакцій.

Пряму місцеву подразнюючу дію речовини на шкіру або очі визначають терміном "локальна токсичність". Подразнюючу дію на слизову оболонку очей і верхніх дихальних шляхів встановлюють під час дослідження на токсичність при інгаляційному впливі речовин. Для таких досліджень використовують кроликів-альбіносів, пацюків, кішок. Через те, що головними шляхами надходження хімічних речовин до організму людини на виробництві є дихальні шляхи і шкіра, то знання токсичного ефекту при інгаляції і контакті зі шкірою найцінніше. Багато шкідливих речовин виробничого середовища володіють подразнюючими властивостями і можуть викликати запальну реакцію при прямому контакті з живою тканиною.

Сприйнятливість людей до багатьох речовин, які володіють запахом, носить суворо індивідуальний характер, тому що чутливість органів нюху різних людей не однакова. Концентрації за різними пахучими речовинами, при яких виникає відчуття запаху, називають граничними по нюху або порогом сприйняття запаху (ПСЗ).

III. *Канцерогенні та мутагенні*: для цих речовин найважче встановити допустимі рівні. Багато вчених вважають, що процес трансформації передракових клітин у злоякісні або клони клітин усе-таки має кількісний поріг.

Для прогнозу можливої канцерогенної небезпеки речовин можна використовувати зв'язок між структурою і активністю речовини в поєднанні з результатами короточасних досліджень на тваринах. При цьому необхідно приймати до уваги можливість виробництва речовини у великих масштабах, імовірність надходження її до навколишнього середовища і стійкість у ньому, очікуваний вплив (тривалість, число людей, уразливі групи).

У закордонних нормативах крім вказівки на небезпеку надходження речовини через шкіру зазначені також вказівки на сенсibiliзуючу і канцерогенну дію деяких хімічних речовин. Речовини, що володіють канцерогенною дією, мають знак "к".

У будь-якому багатоклітинному організмі розрізняють дві категорії клітин: соматичні (нестатеві), котрі входять до складу всіх тканин і органів тіла, і статеві клітини або гамети. Ядра соматичних

клітин містять диплоїдний (подвійний) набір хромосом. Ядра статевих клітин містять гаплоїдний, тобто одинарний набір хромосом.

Мутації – заново виникаючі зміни в генотипі, матеріальною основою якого є хромосоми під впливом факторів зовнішнього або внутрішнього середовища. Якісні зміни окремих генів називаються генними мутаціями.

Хімічна основа генних мутацій полягає в зміні розташування нуклеотидів у ланцюжку ДНК або у виключенні окремих нуклеотидів. Мутагени бувають фізичного і хімічного походження. Якщо хімічні мутагени впливають на соматичні клітини, то результати цього впливу проявляються у самого індивідуума, що контактує з хімічною сполукою; вони можуть виявлятися у віддаленому періоді життя і проявляються в передчасному старінні, підвищенні загальної захворюваності, розвитку злоякісних новоутворень і т.д. При впливові на статеві клітини мутагенна дія позначається на наступних поколіннях, іноді в дуже віддалені строки.

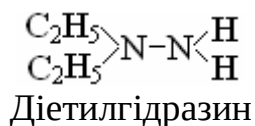
Хімічні речовини, які відносяться до канцерогенних, також заслуговують на особливу увагу, оскільки токсичний ефект може бути віддалений від моменту впливу на роки і навіть десятиліття. До канцерогенних речовин відносяться: 4-амінобіфеніл, азбест, бензидин, бензол, берилій, вініл хлористий, гідразин і його похідні, діазометан, диметилнітрозоамін, диметилсульфат, дихлордиметиловий ефір, 4,4-метилендіанілін, миш'як, β -нафтиламін, 4-нітродифеніл, 3,4-бензапірен, 1,3-пропансульфон, β -пропіолактон, оксид сурми III, хромати (нерозчинні), епіхлоргідрин, етиленімін.

Однією з таких речовин є азбест. Згідно з прогнозами національного інституту гігієни навколишнього середовища США, у найближчі кілька десятиліть 17 % летального результату через усі види ракових захворювань населення цієї країни буде обумовлено попереднім впливом азбесту.

Серед інших відомих у даний час канцерогенів слід зазначити поліциклічні ароматичні вуглеводні (у першу чергу, бенз(а)пірен, який міститься в продуктах згоряння викопного палива) і групу нітрозосполук (C– і N–нітрозосполуки): C–нітрозосполуки $R-N=O$ (зв'язок C–N); N–нітрозосполуки $R-N-N=O$ (зв'язок N–N).

Хімікам, які працюють з N–нітрозосполуками, необхідно мати на увазі, що ці речовини володіють сильно вираженими мутагенними і канцерогенними властивостями.

Нітрозоаміни широко використовуються в промисловості. Зокрема, діетилгідразин є важливим компонентом ракетних палив (N_2H_4 – гідразин).



Крім того, нітрозоаміни – напівпродукти в синтезі барвників, амінокислот. Деякі ароматичні нітрозоаміни у вигляді комплексів з важкими металами застосовуються як барвники. Вони використовуються як розчинники, добавки до мастильних засобів і бензинів, до протикорозійних препаратів, як каталізatori полімеризації, можуть застосовуватися при вулканізації гуми.

IV. Сенсibilізуєчі отрути.

Сенсibilізація – це підвищення чутливості організму людини до дії хімічних агентів, яке призводить до розвитку алергійних захворювань. При цьому повторний вплив речовини викликає більший ефект, ніж попередній. Ефект сенсibilізації пов'язаний з утворенням у крові та інших внутрішніх середовищах змінених білкових молекул, які стають чужорідними для організму та індукують формування антитіл. Повторний, навіть більш слабкий, токсичний вплив з наступною реакцією отрути з антитілами викликає спотворену відповідь організму у вигляді явищ сенсibilізації. У випадку попередньої сенсibilізації виразність алергійних реакцій залежить не стільки від дози речовини, скільки від стану організму. Алергізація істотно ускладнює протікання гострих і хронічних інтоксикацій.

Робітники, що піддаються впливові шкідливих речовин у виробничих умовах, часто страждають алергійними захворюваннями, тому дуже важливо виявляти потенційні алергени, перш ніж речовини стануть використовувати в широких масштабах. Імовірність виникнення сенсibilізації в працівників знижується зі зменшенням рівня забруднення виробничого середовища. Однак треба мати на увазі підвищену чутливість деяких осіб, сенсibilізація в яких виникає при дуже низьких рівнях забруднення навколишнього виробничого середовища. У цьому випадку алергійні захворювання можуть

бути викликані вкрай низькими рівнями впливу. Наявність допустимих рівнів може запобігти розвитку сенсibilізації, але навряд чи зможе запобігти алергійному захворюванню, якщо сенсibilізація уже відбулася.

Алергійні реакції можуть виражатися по-різному. Найчастіше алергійні стани супроводжуються ураженнями шкіри у вигляді висипки, сверблячки і навіть екземи. Нерідко розвиваються набряки обличчя та інших ділянок тіла, набряк підшкірної жирової клітковини (набряк Квінке). Дуже небезпечними можуть бути набряки гортані алергійного походження. Іноді алергія виявляється у вигляді бронхіальної астми, тяжкої нежиті, "червоного вовчака", ревматизму. На жаль, алергенами можуть служити найрізноманітніші речовини, як органічні, так і неорганічні. Це насамперед низькомолекулярні сполуки з молекулярною вагою < 1000 . До хімічних алергенів відносяться ртуть, кобальт, нікель, ванадій, хром, миш'як, берилій, карбоніли Ni, Fe, Co; з органічних сполук – вінілпіридин, альдегіди, ароматичні нітро-, нітросо-, азо- і аміносполуки. До особливо сильних алергенів відносяться: динітрохлорбензол, амінофеноли.

Вираженими сенсibilізуючими властивостями володіють органічні барвники класу азобарвників. Мають у структурі $-N=N-$ групу, яка зв'язує залишки ароматичних або гетероциклічних сполук один з одним.

У коксохімічному, доменному, алюмінієвому та інших виробництвах широко використовується кам'яновугільний пек – залишковий продукт високотемпературної сублімації кам'яновугільної смоли, котрий здійснює фотосенсibilізуючу, токсичну і канцерогенну дію.

Загальновідома сенсibilізуюча дія напівсинтетичних антибіотиків: пеніциліну, оксациліну, дибіоміцину, еритроміцину, тетрацикліну, левоміцетину та ін.

За даними професійних медичних оглядів в останні роки збільшилася професійна захворюваність дерматозами у працівників виробництва антибіотиків.

Встановлено, що низькомолекулярні ксенобіотики володіють властивостями гаптенів – нездатні самотійно індукувати антитілоутворення, але можуть зв'язуватися з антитілами і викликати алергійні реакції. Такі ковалентні зв'язки з макромолекулами характерні

не тільки для ксенобіотиків – відходів промисловості, але і для багатьох лікарських препаратів. Сенсibilізуєчий ефект обумовлений наявністю гаптенних властивостей у вигляді епоксидних, альдегідних, кетонних, ангідридних угруповань. Гаптенними властивостями володіють іони металів (Be, Cr, Ni, Co, Mn), деякі антибіотики (левоміцетин, тетрациклін, еритроміцин та ін.). Встановлено також, що подібну роль можуть відігравати активні метаболіти, що мають такі угруповання, а також продукти неповного відновлення кисню (супероксидний аніон-радикал O_2^- , пероксид водню H_2O_2 , аніон-радикал $OH^\bullet$).

Питання виникнення алергійних станів під впливом хімічних речовин найтіснішим чином переплітаються з питаннями індивідуальної чутливості до них. У силу цього, зараз широко практикуються профілактичні професійні відбори при прийомі на роботу осіб на хімічні підприємства. Індивідуальна чутливість до отрути не залишається непорушною. Не можна думати, що несприйнятливості до дії будь-якого хімічного алергену залишається непохитною. В організмі можуть відбутися перебудови, пов'язані з перенесеними захворюваннями, віком, різкими змінами життєвих умов (харчуванням, кліматом), нервовою перенапругою, котрі можуть виявитися причиною перетворення організму з несприйнятливого в сприйнятливий.

Індивідуальна чутливість до отрути іноді може бути пов'язана зі статтю. Зовсім незаперечним є факт різниці у чутливості до хімічних речовин, коли мова йде про безпосередній вплив тих хімічних речовин, які нагадують за хімічною структурою жіночі або чоловічі статеві гормони.

Важливим фактором індивідуальної чутливості є також вік. Молодий організм набагато гірше переносить вплив на нього хімічних речовин, наприклад, стиролу, окислів азоту. Під молодим організмом розуміється в даному випадку статевонезрілий організм. Зазвичай під час періоду статевого дозрівання всі прояви хвороб протікають надзвичайно бурхливо, в силу невірноваженості багатьох фізіологічних процесів.

Далі, по мірі старіння організму, у всякому разі в другій половині життя, починають розвиватися дистрофічні зміни, склерозування судин, погіршується живлення органів і тканин. Ці зміни стають

основою появи в організмі того, що в медицині називається місцем найменшого опору.

V. Особлива увага зараз приділяється шкідливому впливові токсичних речовин *на репродуктивну функцію* чоловіків і жінок (гонадотоксичний ефект), їхньої ролі у виникненні вроджених пороків розвитку і відхилень від нормальної структури у потомства (тератотоксичний ефект), на розвиток плоду в матці (ембріотоксичний ефект), а також їхній вплив на післяпологовий розвиток і здоров'я потомства у працюючих чоловіків і жінок, що піддаються впливові цих речовин. Варто мати на увазі, що ембріотоксичний ефект здійснюють майже всі хімічні речовини, особливо у великих концентраціях. Ембріотоксичність – здатність речовин викликати загибель ембріона.

2) **За агрегатним станом** всі шкідливі речовини можна розділити на газоподібні, рідкі та тверді. Причому частинки рідких і твердих речовин можуть утворювати в повітрі робочої зони аерозолі.

3) **З гігієнічної точки зору аерозолі** підрозділяють на токсичні, фіброгенні та інертні. Найважливішою властивістю аерозолів є їхня дисперсність. Розміри рідких або твердих частинок визначають тривалість перебування їх у повітрі робочої зони і глибину проникнення в дихальні шляхи. За способом утворення розрізняють тверді аерозолі дезінтеграції і конденсації. Аерозолі дезінтеграції утворюються при подрібненні твердих речовин. При цьому, чим твердіша речовина подрібнюється, тим менше розміри утворюваних частинок. Аерозолі конденсації утворюються з парів металів, металоїдів і їх сполук, які при охолодженні перетворюються у тверді частинки. Проникнувши в альвеолярний простір, аерозоль або розчиняється в крові кровоносних судин, або затримується в альвеолах. Розчинність аерозолів у воді (тканинних рідинах і крові) має позитивне або негативне значення. Якщо пил нетоксичний і вплив його на тканину легень зводиться до механічного подразнення, добра розчинність таких аерозолів є позитивним чинником, що сприяє його видаленню з легень. У випадку токсичних властивостей добра розчинність пилу є негативним чинником. У залежності від властивостей твердих частинок (агресивні або інертні) вони виводяться з організму зі слизом або проникають у тканину альвеол, стінки альвеол перероджуються,

утворюючи рубцеву тканину, яка стає повітронепроникною. Цей процес у тканинах легень необоротний. Пил, який викликає такі рубцеві колагенові розростання в легенях, називають фіброгенним або коніозонебезпечним, а захворювання – пневмоконіозами.

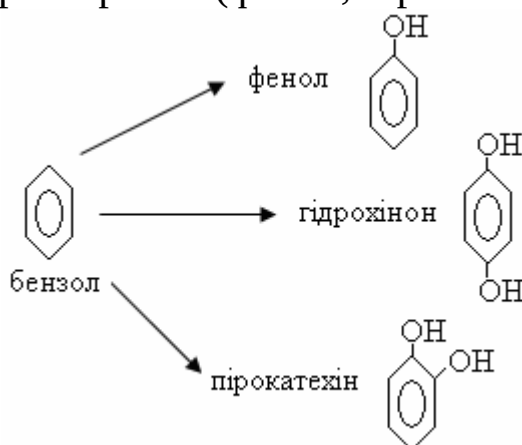
Фіброгенний пил розділяють на дві основні групи: мінеральний і органічний, кожна з яких, у свою чергу, підрозділяється на пил кварцевмісний, "інертний" і волокнистий. До кварцевмісного відноситься пил, у складі якого міститься 2 % і більше вільного діоксиду кремнію. Пил мінерального і органічного походження з меншим вмістом або повною відсутністю діоксиду кремнію є "інертним", тобто не володіє токсичними і явно вираженими фіброгенними властивостями. Вплив інертних аерозолів на легені також не проходить безслідно, однак при цьому не змінюється альвеолярний об'єм, не утворюється рубцева тканина в легенях, тобто ці несприятливі зміни є оборотними. Необхідно відзначити, що концентрації аерозолів у робочій зоні, які перевищують ГДК, можуть викликати подразнення слизових оболонок, очей і шкіри. Для інертних аерозолів встановлена ГДК, що дорівнює 10 мг/м^3 . До волокнистого відноситься пил мінерального і органічного походження (азбест, бавовна та ін.), один із розмірів волокон якого, наприклад довжина, у десятки разів перевищує діаметр.

Вивчено вплив пилу синтетичних волокон (капрону, нітрону, лавсану та ін.) на здоров'я робітників різних виробництв. Виявлено значну кількість скарг на захворювання органів дихання, а також шкіри. Робітники скаржилися на кашель (10,7 %), сухість, першіння і біль у горлі (35,1 %), свербіння шкіри (37,3 %), періодичне подразнення шкіри (9,3 %), подразнення носоглотки (7,6 %). Виявлено хронічні захворювання органів дихання і шкіри: хронічні бронхіти, пневмонії, риніти, фарингіти, ларингіти, дерматити й екземи. Даних про фіброгенну дію пилу капрону, нітрону і лавсану дуже мало.

Біологічна дія пилу полімерів обумовлена вмістом у них залишкових мономерів (для капрону – капролактаму, для нітрону – акрилонітрилу, для лавсану – диметилового ефіру терефталевої кислоти).

4) За видом надходження до організму виробничі фактори поділяються на реагуючі і нереагуючі. Реагуючі речовини вступають у біохімічні реакції і піддаються перетворенням в організмі.

Токсична дія може бути обумовлена як самою сполукою, так і продуктами її метаболізму. Прикладом може служити бензол. Ураження кровотворної системи під час впливу останнього обумовлене продуктами його перетворення (фенол, пірокатехін, гідрокінон).



Нереагуючі речовини не зазнають помітних змін в організмі; вони здійснюють вплив, не вступаючи в біохімічні реакції, виводяться з організму в основному в тій же формі, в якій були абсорбовані. Вуглеводні жирного ряду – найтипівіші представники цього класу речовин.

5) **За походженням і властивостями** усі промислові отрути поділяються на, відповідно, органічні й неорганічні і на електроліти і неелектроліти. Неелектроліти або наркотики (гостро впливають на нервову систему, викликаючи наркоз) поділяються на 2 групи. До I типу наркотиків віднесені більш гідрофільні неелектроліти (етиловий спирт, етиловий ефір ($C_2H_5)_2O$, ацетон та ін.), до II типу – різко гідрофобні (бензин, бензол, толуол $C_6H_5CH_3$, трихлоретилен і т.д.). I тип відрізняється значною розчинністю у воді і низькими величинами коефіцієнта розподілу речовини між маслом і водою, II тип – малою розчинністю у воді і більшою – в маслі і відповідно великими значеннями коефіцієнта розподілу. Ці відмінності в характері дії наркотиків I і II типів дозволяють прогнозувати можливість гострого отруєння або наслідки при контакті з хімічними речовинами, котрі заново вводяться у виробництво.

Добре розчинні у воді неелектроліти I групи системи – типові наркотики I типу – викликають у великому діапазоні концентрацій зниження збудливості і фізіологічної лабільності нервової системи, що веде до пригнічення рухових реакцій, уповільнення дихання і серцебиття, а потім до наркозу при повній відсутності рухових

реакцій на болюче подразнення. Наркотики II типу в широкому діапазоні концентрацій викликають підвищення фізіологічної лабільності. Збільшення їхніх концентрацій веде до частішання дихання і пульсу. Повне пригнічення дихальних реакцій настає тільки при впливі концентрацій, що викликають загибель частини піддослідних тварин.

Наркотики також поділяють на 5 груп, спираючись на їх фізико-хімічні властивості і особливості біологічної дії:

1. Наркотичні речовини, які не володіють очевидно вираженою післядією (закис азоту, вуглеводні жирного ряду, ефіри).

2. Речовини, які шкідливо впливають, головним чином, на внутрішні органи (галогенопохідні вуглеводні жирного ряду).

3. Речовини, які впливають, головним чином, на кровотворну систему (ароматичні вуглеводні, наприклад бензол).

4. Речовини, які впливають переважно на нервову систему (алкоголі, сірчисті сполуки жирного ряду).

5. Органічні сполуки азоту, які впливають переважно на кров і кровообіг (анілін $C_6H_5NH_2$, нітробензол).

6) **За ступенем небезпеки** (або ступенем впливу на організм) шкідливі речовини підрозділяються на 4 класи небезпеки:

- 1) речовини надзвичайно небезпечні;
- 2) речовини високонебезпечні;
- 3) речовини помірно небезпечні;
- 4) речовини малонебезпечні.

Перелік типових тестових завдань до змістовного модуля «Класифікація токсичних речовин»

Вид тестового завдання: Оберіть правильні відповіді
(тестові завдання спрямовані на перевірку вмінь правильно застосовувати отримані знання)

1. ДО СПЕЦИФІЧНОЇ ДІЇ ОТРУТИ ВІДНОСИТЬСЯ:

- | | |
|-------------------|---------------|
| А) подразнююча | Г) наркотична |
| Б) сенсibilізуюча | Д) мутагенна |
| В) бластомогенна | |

2. ВИБЕРІТЬ ГРУПИ, ЯКІ ВІДНОСЯТЬСЯ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ ОТРУТ ЗА ХАРАКТЕРОМ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ:

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| А) задушливі | Д) гідрофільні наркотики |
| Б) електроліти | Е) мутагенні |
| В) реагуючі | Ж) подразнюючі |
| Г) сенсibiliзуючі | |

3. ВИБЕРІТЬ ГРУПИ, ЯКІ ВІДНОСЯТЬСЯ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ ОТРУТ ЗА ПОХОДЖЕННЯМ І ВЛАСТИВОСТЯМИ:

- | | |
|-----------------|--|
| А) нереагуючі | Д) наркотики І типу |
| Б) подразнюючі | Е) отрути, що впливають на репродуктивну функцію |
| В) канцерогенні | Ж) наркотики ІІ типу |
| Г) реагуючі | |

4. ВИБЕРІТЬ ГРУПИ, ЯКІ ВІДНОСЯТЬСЯ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ ОТРУТ ЗА ВИДОМ НАХОДЖЕННЯ ДО ОРГАНІЗМУ:

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| А) наркотики гідрофільні | Г) нереагуючі |
| Б) подразнюючі | Д) сенсibiliзуючі |
| В) реагуючі | Е) наркотики гідрофобні |

5. ІЗ НАВЕДЕНОГО РЯДУ ВИБЕРІТЬ РЕЧОВИНИ З МОЖЛИВОЮ КАНЦЕРОГЕННОЮ ДІЄЮ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ:

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| А) берилій | Д) гідразин та його похідні |
| Б) ацетон | Е) бензопірен |
| В) азбест | Ж) толуол |
| Г) діетиловий ефір | |

6. ТВЕРДЖЕННЯ, ЩО ПРОСТІ ЗАДУШЛИВІ РЕЧОВИНИ ВИКЛИКАЮТЬ ТКАНИННУ ГІПОКСІЮ

- А) правильно
Б) неправильно

7. ВКАЖІТЬ ГІДРОФІЛЬНІ НАРКОТИКИ:

A) CH_3OH

Б) C_6H_6

В) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$

Г) $(\text{CH}_3)_2\text{O}$

Д) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$

Е) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$

8. ВКАЖІТЬ ГІДРОФОБНІ НАРКОТИКИ:

A) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Б) C_6H_6

В) $(\text{CH}_3)_2\text{O}$

Г) $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$

Д) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$

Е) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$

9. ВКАЖІТЬ НАРКОТИЧНІ РЕЧОВИНИ, ЩО НЕ МАЮТЬ ПІСЛЯДІЇ:

A) N_2O

Б) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$

В) C_6H_6

Г) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Д) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$

Е) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$

Ж) $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$

10. РЕЗУЛЬТАТОМ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ЯВЛЯЮТЬСЯ ЗАХВОРЮВАННЯ:

A) виникнення бластом

Б) набряк Квінке

В) ревматизм

Г) цукровий діабет

Д) червоний вовчак

Е) виразка шлунку

Ж) кропивниця

З) проявлення природжених вродливостей

11. ОТРУТИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ, ВИКЛИКАЮТЬ:

A) сенсibilізацію

Б) тератогенез

В) бластомогенез

Г) ембріотоксичний ефект

Д) мутагенез

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. ЗАДУШЛИВІ ГАЗИ РОЗПОДІЛИТИ ЗА ГРУПАМИ

1) прості задушливі	А) Со	Г) Н ₂
2) хімічно діючі	Б) Не	Д) НСН
	В) Аr	Е) N ₂

2. ХАРАКТЕРИСТИКИ НАРКОТИКІВ

<u>Наркотики</u>	<u>Біологічна дія</u>	<u>Фізико-хімічні властивості</u>
I. гідрофільні	А) зниження	1) Погано розчиняються у воді
II. гідрофобні	збудливості ЦНС	2) Добре розчиняються у воді
	Б) збільшення	3) Високе значення $\lambda_{\text{масло/вода}}$
	збудливості ЦНС	4) Низьке значення $\lambda_{\text{масло/вода}}$

3. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПИЛУ

<u>Вид пилу</u>	<u>Вміст SiO₂, %</u>	<u>Біологічна дія</u>
А) фіброгенний пил	1) < 2	I. викликають фіброз
Б) інертний пил	2) > 2	II. зменшують робочий
	3) ≥ 2	обсяг легень
	4) ≤ 2	III. не змінюють робочий
		обсяг легень
		IV. оборотний ефект
		V. необоротний ефект

4. ВЛАСТИВОСТІ НАРКОТИКІВ

<u>Наркотики</u>	<u>Фізико-хімічні властивості</u>	<u>Значення $\lambda_{\text{масло/вода}}$</u>
А) I типу	1) низька водорозчинність	I. високе
Б) II типу	2) низька жиророзчинність	II. низьке

2 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЇ ПРОМИСЛОВИХ ОТРУТ. ОСНОВНІ ЕЛЕМЕНТИ ТОКСИКОМЕТРІЇ ТА КРИТЕРІЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРОМИСЛОВИХ ОТРУТ

2.1 Основні положення теорії рецепторів

2.2 Загальне і специфічне в дії промислових отрут

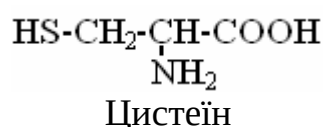
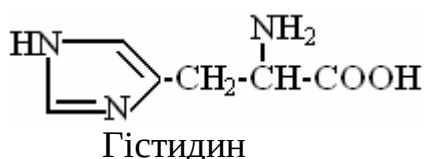
2.3 Співвідношення між концентрацією (дозою) отрути, часом її впливу і виникаючим ефектом

2.4 Основні елементи токсикометрії та критерії токсичності промислових отрут

2.1 Основні положення теорії рецепторів

Вплив отрути, в першу чергу, визначається її концентрацією. Для більшості промислових отрут зворотна реакція організму виникає безпосередньо після адсорбції чужорідних речовин на рецепторі і триває доти, поки отрута залишається на цьому рецепторі. Рецептори – це певні ділянки крупних молекул або ділянки мембран клітин. Біологічна реакція виникає як результат з'єднання цих ділянок з комплементарними в хімічному відношенні ділянками молекул отрут, внаслідок чого виникають фізико-хімічні зв'язки. У деяких отрут є кілька точок прикладання, тобто вони можуть взаємодіяти з декількома рецепторами, саме тому можуть спостерігатися основні і побічні ефекти.

Одним із різновидів рецепторів є ферменти. Крім того, високою здатністю зв'язувати, наприклад, метали, володіють амінокислоти, особливо гістидин, за рахунок імідазольного кільця, і цистеїн – за рахунок сульфгідрильної ($-SH$) групи, вітаміни. Існує багато інших груп органічних сполук, що зв'язують метали і мають групи: аміногрупи ($-NH_2$), гідроксильні ($-OH$), карбоксильні ($-COOH$), фосфоровмісні.



Будь-яка хімічна речовина для проявлення біологічної дії повинна володіти двома характеристиками:

- 1) спорідненістю до рецепторів;
- 2) власною активністю.

Під спорідненістю мається на увазі ступінь притягнення речовини до рецепторів. Вона вимірюється величиною зворотною константі дисоціації комплексу отрута – рецептор. Спорідненість $\sim 1/K_d$.

Максимальний ефект від отрути, що надійшла до організму, може досягатися й тоді, коли речовина зв'язується лише з невеликою частиною рецепторів. Отже, зворотна реакція організму однакової інтенсивності може спостерігатися при різному числі зайнятих рецепторів.

Дуже важливу роль відіграє швидкість утворення комплексів отрути. Іноді отрута, яка утворює нестійкий комплекс дуже швидко, здійснює більший біологічний ефект, ніж отрута, яка утворює стійкий комплекс повільно.

Якщо рецептором є ділянка клітинної мембрани, то при адсорбції отрути на ній порушується мембранна проникність, що і є причиною токсичного ефекту.

2.2 Загальне і специфічне в дії промислових отрут

Специфічна дія промислових отрут. Кожна речовина, як підкреслював фізіолог І.І. Павлов, має свою "фізіономію", тобто володіє здатністю викликати сукупність ефектів, властивих їй одній. У цьому полягає її специфічна дія. Причиною є виражена вибірковість при взаємодії отрути з біохімічними компонентами клітини. Найбільш вибірковою дією проявляється, коли отрута втручається в процеси обміну речовин завдяки своїй структурній схожості з тією або іншою речовиною. У цьому випадку говорять про взаємодію отрути і рецептора за типом "ключ – замок".

Проте, загалом всі чужорідні для організму сполуки за характером їхньої біологічної дії можна розділити на дві категорії. Ці категорії тісно пов'язані з поведінкою речовин у біофазах.

а) З одного боку, інертні сполуки, які виділяються в незмінному вигляді або піддаються досить повільним перетворенням, як правило, спричиняють неспецифічну дію, основною рисою якої є

загальне пригнічення функцій, властивих живому організму. Ця дія відома під різними термінами (наркотична, фізична, структурно-неспецифічна, неелектролітна).

б) З іншого боку, багато речовин мають здатність здійснювати специфічну дію, котра є результатом певних, але індивідуальних для різних сполук, хімічних реакцій з компонентами біологічних фаз. Таким чином, специфічно діючі речовини завжди належать до тих, які зазнають в організмі перетворень.

Найчастіше має місце комбінація неелектролітної і специфічної дії.

Отрути зі специфічною токсичністю становлять найбільшу небезпеку для певного органа або системи організму. За вибірковою токсичністю виділяють отрути:

- серцеві з переважною кардіотоксичною дією (багато лікарських препаратів, солі металів: Ва, К, Со, Сd);
- нервові, які викликають порушення переважно психічної активності (СО, ФОС, алкоголь, наркотики, снотворні лікарські препарати);
- печінкові (хлоровані вуглеводні, феноли, альдегіди);
- ниркові (важкі метали та їхні сполуки, щавлева кислота);
- кров'яні (анілін і його похідні, нітроти, AsH₃);
- легеневі (NO, NO₂, O₃, COCl₂ – фосген).

Неелектролітна дія властива величезній кількості речовин по відношенню до найрізноманітніших об'єктів як тваринного, так і рослинного походження. Вона є одним з найуніверсальніших явищ природи. При впливові на організм специфічно діючих сполук крім специфічного, спостерігається і деякий неелектролітний ефект. Природно, що це спостерігається тільки у випадку не дуже виражених отрут. Неелектролітна дія в таких випадках буває виражена найбільш яскраво в першу чергу, і лише слідом за нею або на її фоні починають проявлятися специфічні ефекти. При дії виражених отрут неелектролітні ефекти часто не виявляються; проте це не свідчить про їхню відсутність. Логічно припустити, що вони мають місце, але занадто малі або не встигають виявитися в силу швидко наступаючого характерного отруєння.

Загальна дія промислових отрут. Багато речовин впливають на клітину не суворо вибірково, оскільки їхнє втручання в життєві

процеси засновано не на специфічних хімічних взаємодіях із клітинними рецепторами, а на слабких взаємодіях у результаті їхньої присутності в біосубстраті. Так діють, наприклад, більшість наркотиків. Давно було помічено, що оборотний параліч або наркоз можуть викликати зовсім несхожі між собою речовини. Так, у відносно вузькому класі хірургічних наркотиків розрізняють неорганічні речовини (закис азоту), вуглеводні (етилен, пропилен, ацетилен, циклопропан), хлорзаміщені вуглеводні (хлороформ CHCl_3 , хлористий етил, трихлоретилен, фторетан), спирти, прості ефіри, барбітурати і стероїди. Наркотичною дією володіють навіть самі інертні з усіх відомих речовин, такі, як ксенон та гелій.

Подібні речовини не мають загальних рис у хімічній будові, їх називають структурно-неспецифічними. Спільним є те, що вони представляють собою неелектроліти. М.В. Лазарєв (1944) запропонував термін "неелектролітна дія", позначаючи їм всі ефекти, які визначаються фізико-хімічними властивостями речовин (тобто такі, як наркотична, подразнююча і гемолітична дія). Гемолітична дія – це дія, що викликає явище гемолізу – процесу внутрішньосудинного розпаду еритроцитів і виходу з них гемоглобіну в кров'яну плазму.

Для досягнення наркотичного ефекту не є обов'язковим вступ речовини в які-небудь хімічні реакції в організмі або перетворення в інші речовини (необхідно відзначити, що наркотики можуть піддаватися перетворенню і тим самим обумовлювати не тільки наркотичну дію, але й інші, у тому числі і специфічні ефекти). Одним із аргументів положення про те, що отрути – неелектроліти викликають токсичний ефект "своєю присутністю", є факт паралелізму між силою наркотичної дії і фізико-хімічними властивостями ряду речовин.

В умовах сучасного виробництва стирається грань між специфічними і неспецифічними ефектами. Організм працівників піддається впливу вкрай малих концентрацій хімічних речовин, при цьому їхній вплив втрачає свою специфічність. Тривалий вплив малих кількостей токсичних речовин сприяє формуванню нового токсичного ефекту, що виражається через неспецифічні ознаки.

2.3 Співвідношення між концентрацією (дозою) отрути, часом її впливу і виникаючим ефектом

Оцінка токсичного впливу промислових отрут на організм заснована на трьох типах кількісних залежностей: доза (концентрація) – ефект; час – ефект; доза (концентрація) – час.

Криві час – ефект будуються, якщо через певні інтервали часу враховувати загальну кількість тих тварин, у яких до даного моменту наступив досліджуваний ефект. Побудована на підставі цього досвіду крива залежності між часом і відсотком тварин, що реагували на вплив, буде мати типову S-подібну форму. Така крива час – ефект може бути випрямлена, якщо по осі абсцис замість часу відкласти його логарифми. При виявленні залежності між часом і відсотком тварин, що прореагували (час – ефект), обов'язковою умовою є рівність доз (концентрацій), що впливали на тварин. Тому середній ефективний час (ET_{50}) або взагалі час настання певного ефекту буде змінюватися залежно від дози або концентрації речовини. У цьому випадку мова буде йти вже про залежності доза – час.

Залежність між концентрацією (дозою) отрути, часом її впливу і ефектом при надходженні шкідливих речовин через дихальні шляхи одержала кількісне узагальнення у вигляді формули Габера:

$$W = C \cdot t \text{ або } C \cdot t = \text{const}, \quad (2.1)$$

де W – величина ефекту, від німецького слова Wirkung – дія;

C – концентрація отрути;

t – час впливу.

Прикладом отрути, при впливі якої залежність Габера між трьома зазначеними показниками зберігається більш-менш задовільно, є фосген. Для фосгену (COCl_2) час впливу і концентрація, що приводять до смерті кішок від набряку легень, визначаються наступним рівнянням: $C \cdot t = 450$. При концентрації фосгену 45 мг/м^3 час впливу складе близько 10 хв., а при 10 мг/м^3 – 45 хв. Ці співвідношення добре спостерігаються на рис. 2.1.

Прикладом отрути, для якої формула Габера незастосовна, є ціаністий водень. Зниження його концентрації, яка викликає смерть тварин у перші хвилини приманки, в 2-3 рази взагалі не здійснює токсичної дії навіть при багатогодинному впливові.

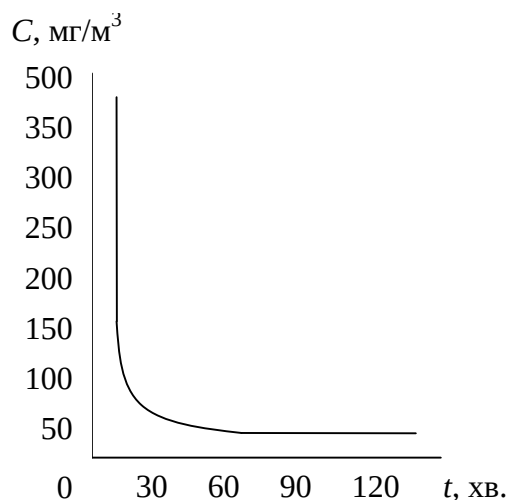


Рис. 2.1. Залежність між концентрацією отрути (C) і часом впливу (t) при смертельному отруєнні кішок фосгеном

На підставі аналізу різних співвідношень між концентрацією і часом всі отрути можуть бути розділені на дві принципово різні групи: **отрути хроноконцентраційні і концентраційні**. До концентраційних отрут відносяться речовини, дія яких залежить головним чином від концентрації, а не від часу впливу. Типовими прикладами служать багато легких наркотиків, місцевоанестезуючі речовини (кураре, кокаїн). Хроноконцентраційними отрутами є речовини, токсичний ефект яких досить істотно залежить від часу впливу. До такого типу речовин відноситься фосген і отрути, які впливають на обмін речовин і на ферментні системи, особливо в тих випадках, коли сама отрута відіграє роль каталізатора (наприклад, карбоніл нікелю $\text{Ni}(\text{CO})_4$).

Надходження отрут до організму та їхнє накопичення залежать як від особливостей організму, так і від властивостей речовин, що впливають. Накопичення отрут визначається такими факторами, як "ємність" організму для досліджуваних отрут, співвідношенням між швидкостями надходження, перетворення і виведення їх із організму. Саме тому формула Габера виявилася придатною для групи таких наркотиків, загальною характеристикою якої є мала швидкість їхнього накопичення в організмі (ацетон, метиловий і етиловий спирт) та низька швидкість перетворення, якою практично можна зневажити. Саме тому вони виявилися типовими представниками хроноконцентраційних отрут. Пояснюється це незвичайне на перший погляд явище тим, що завдяки високій розчинності цих речо-

вин у воді та крові "ємність" тіла для них (тобто максимальна кількість отрути, котра може перебувати в організмі, насиченому отрутою) дуже велика. Для насичення організму потрібні тому тривалі інтервали часу: при вдиханні повітря з парами етилового спирту для насичення теоретично необхідно безперервне знаходження людини в такій атмосфері протягом декількох діб.

Залежність між концентраціями (дозами) діючих речовин, з одного боку, і ефектом – з другого, може бути графічно зображена у вигляді кривих "доза – ефект". У більшості випадків криві "доза – ефект" виражаються S-подібною кривою (рис. 2.2). Це означає, що на кривих є ділянки, для яких невеликі зміни концентрації викликають істотне наростання ефекту, і ділянки, для яких значні зміни концентрацій приводять до слабкої зміни ефекту. Розглянемо більш докладно приклад на рис. 2.2. Порядок розташування речовин за токсичністю в зоні величини DL_{50} виявляється наступним: $b > c > a$. У той же час відсоток загибелі тварин у зонах інших доз буде іншим: у зоні I – $a > b > c$, у зоні II – $b > a > c$, у зоні IV – $c > b > a$.

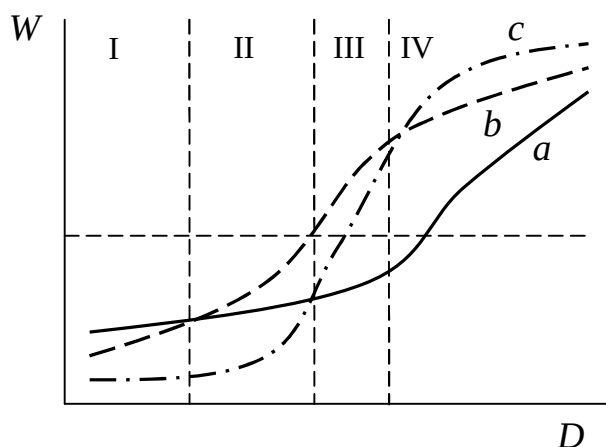


Рис. 2.2. Криві "доза – ефект" для речовин a, b і c

Таким чином, якщо судити про токсичність речовин за якою-небудь величиною ефекту (відсотком загибелі тварин) при введенні певної дози, то отриманий результат – порядок розташування речовин за величиною їхньої токсичності – при інших дозах може виявитися зовсім іншим. З іншого боку, якщо оцінювати токсичність речовин за величиною дози, що викликає певний відсоток загибелі тварин, то залежно від величини ефекту розташування речовин у порядковій шкалі також може змінюватися.

Криві "доза – ефект" можуть виражатися також у вигляді гіперболи, експонентної кривої або параболи. Теоретичний зміст S-подібних кривих більшість авторів пояснюють біологічною варіабельністю. Ці криві відображають відмінності окремих особин у чутливості до тієї або іншої отрути.

Парадоксальні ефекти. У більшості випадків криві, що відображають залежність "доза – ефект", в арифметичній сітці координат мають S-подібний вигляд. У логарифмічній сітці криві зазвичай перетворюються в прямі. У всіх таких випадках ефект, як правило, зростає залежно від дози або концентрації отрути, що впливає. Проте відомі й інші типи залежностей "доза – реакція" (рис. 2.3).

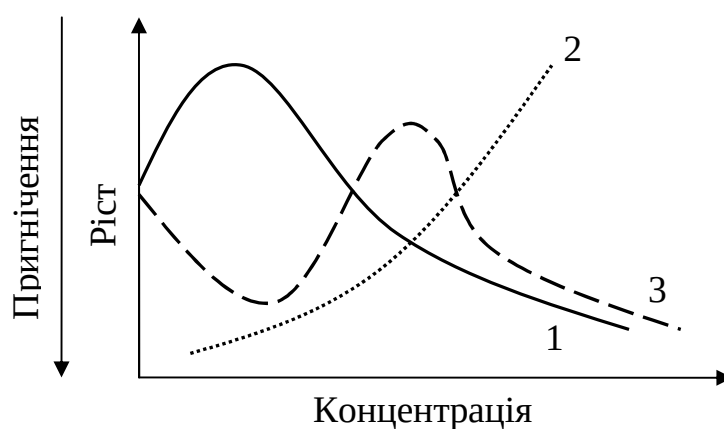


Рис. 2.3. Криві парадоксальних ефектів: 1 – олігодинамічна дія; 2 – дія аденіну, тиміну; 3 – мультимодальна залежність

1. Деякі важкі метали в малих концентраціях здійснюють стимулюючу дію. При більш високих концентраціях вони виявляються токсичними. Приклад залежностей "доза – ефект" для таких речовин, які називаються олігодинамічними, наведений на рис. 2.3.

2. Відомі і такі речовини, коли протягом всього діапазону концентрацій ефект виявляється тим більше вираженим, чим менше діюча концентрація, чим нижче доза. До таких речовин відносять аденін і тимін.

3. У деяких же випадках спостерігається бі- і навіть мультимодальна залежність між ефектом і дозою, тобто такі речовини спочатку викликають збільшення ефекту (зі збільшенням дози), а потім, – у міру подальшого збільшення дози, – зниження ефекту і, нарешті, знову збільшення зворотної реакції.

Такі ефекти зустрічаються значно частіше, ніж ми про них думаємо, вони не є одиничними, а мають широке поширення в біохімії і фізіології багатьох живих систем у найрізноманітніших умовах. Парадоксальні ефекти іноді не вдавалося спостерігати тільки тому, що вони з'являлися нижче або вище досліджуваних границь.

2.4 Основні елементи токсикометрії та критерії токсичності промислових отрут

Токсикометрія – це система принципів і методів для визначення токсичності речовини.

Практичний інтерес представляють концентрації отрут у повітрі, а також дози речовин, що надходять через шкіру або шлунково-кишковий тракт, здатні викликати будь-які зміни в організмі.

Усі дози або концентрації отрут, що викликають той або інший ефект (наприклад, загибель тварин, час настання "бічного положення") при впливі на організм, умовно поділяють на смертельні (летальні) дози та концентрації (DL , CL або LD , LK), і не смертельні або ефективні (DE , CE або DE , KE).

Летальні дози або концентрації (LD або LK) можуть викликати одиничні випадки загибелі досліджуваних тварин (тоді говорять про мінімальні смертельні дози або концентрації) або загибель всіх досліджуваних тварин (тоді говорять про максимальні або стовідсоткові смертельні дози або концентрації). Відповідно їх позначають LD_{min} і LK_{min} ; LD_{max} або LD_{100} та LK_{max} або LK_{100} .

Оскільки ці величини змінюються в широких границях унаслідок індивідуальної чутливості тварин, умов і методики проведення, то токсикологи частіше вказують у літературі величини статистично найбільш достовірні – середньосмертельні дози і концентрації, котрі позначаються відповідно LD_{50} і LK_{50} . **Середня смертельна концентрація в повітрі LK_{50}** – це концентрація речовини, що призводить до загибелі 50 % тварин при двох-, чотиригодинному інгаляційному впливі на мишей або пацюків. **Середня смертельна доза LD_{50}** – це доза речовини, яка призводить до загибелі 50 % тварин, при однократному введенні в шлунок. **Середня смертельна доза при нанесенні на шкіру LD_{50}** – це доза речовини, яка призводить до загибелі 50 % тварин при однократному нанесенні на шкіру.

Кількість отрути, що викликає той або інший ефект, виражається у відповідних одиницях. Концентрації речовини, як правило, виражаються в одиницях маси на одиницю об'єму ($\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$, $\text{мг}\cdot\text{л}^{-1}$; у відсотках; у частинах на мільйон). Дози виражаються в одиницях маси або об'єму отрути на одиницю маси тварини ($\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}$, $\text{мл}\cdot\text{кг}^{-1}$). Доза і концентрація речовини нерідко наводяться також у частках від дози (концентрації), що викликає певний ефект ($1/2 \text{ ЛД}_{50}$, $1/10 \text{ ЛД}_{50}$, $1/20 \text{ ЛД}_{50}$ і т.д.).

Ступенем отруйності (токсичності) є величина, зворотна абсолютному значенню дози або концентрації речовини, яка викликає загибель тварин, тобто ступінь токсичності – це $\frac{1}{\text{ЛД}_{50}}$, $\frac{1}{\text{ЛК}_{50}}$, $\frac{1}{\text{ЛД}_{16}}$ і

т.п.

І.В. Саноцьким був запропонований метод оцінки відносної токсичності за безперервною шкалою, де за 0 % приймається токсичність вуглекислого газу CO_2 , значення ЛК_{50} якого для мишей при 2-годинній експозиції складає $10000 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$, а за 100 % – токсичність найотрутіших фосфорорганічних сполук ($\text{ЛК}_{50} = 0,0001 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$). Ступінь відносної токсичності будь-яких речовин визначається за побудованим на зазначених опорних точках графіком (рис. 2.4).

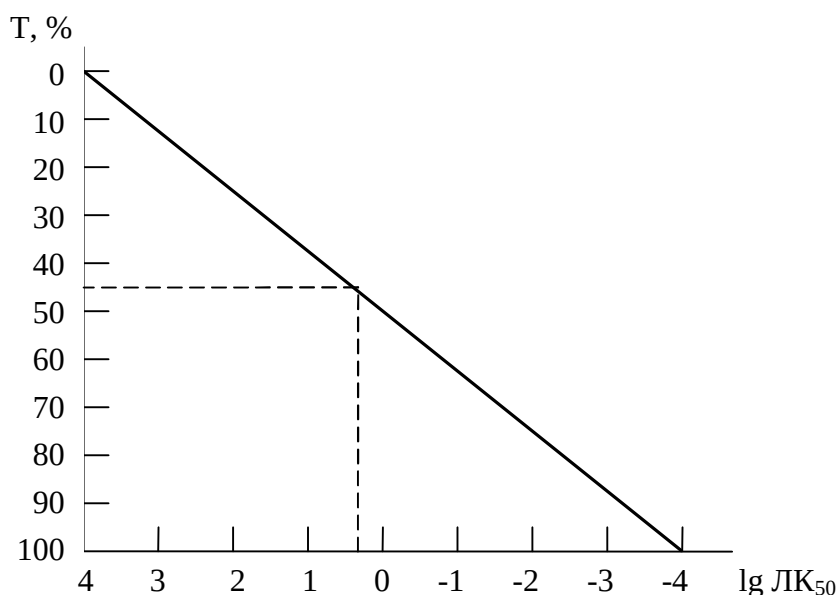


Рис. 2.4. Графік розрахунку відносної токсичності

Більш пізньою є класифікація С.Д. Заугольнікова. Вона дозволяє оцінити порівняльну токсичність за значеннями величини середньосмертельних доз і концентрацій. В 1970 році була рекомендована класифікація, представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Класифікація шкідливих речовин за ступенем токсичності

Найменування показника	Класи небезпеки			
	1	2	3	4
Гранично допустима концентрація (ГДК) шкідливих речовин у повітрі робочої зони, $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$	$< 0,1$	0,1-1,0	1,0-10,0	$> 10,0$
Середня смертельна доза LD_{50} при введенні в шлунок, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$	< 15	15-150	150-5000	> 5000
Середня смертельна доза LD_{50} при нанесенні на шкіру, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$	< 100	100-500	500-2500	> 2500
Середня смертельна концентрація LK_{50} у повітрі, $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$	< 500	500-5000	5000-50000	> 50000
Коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО)	> 300	300-30	30-3	< 3
Зона гострої дії Z_{ac}	< 6	6-18	18-54	> 54
Зона хронічної дії Z_{cr}	> 10	10-5	5-2,5	$< 2,5$

Відповідно ГОСТ 12.1.007-76 "ССБТ. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки".

Віднесення шкідливої речовини до класу небезпеки здійснюється за показником табл. 2.1, значення якого відповідає найвищому класу небезпеки.

Для експериментальних цілей найдоцільнішим є використання безперервної шкали відносної токсичності. Проте для практичного використання зручнішими є класифікації за певними класами токсичності.

Інші кількісні критерії, які дозволяють повніше оцінити можливість виникнення отруєнь у реальних умовах виробництва. До них відносяться такі показники, як поріг однократного впливу ($K_{\min}$, $D_{\min}$, Lim_{ac}), поріг хронічного впливу (Lim_{ch}), зона однократної токсичної дії (Z_{ac}), зона хронічної дії (Z_{ch}), коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО).

Порогом однократного впливу (Lim_{ac} , K_{min} , D_{min}) прийнято вважати мінімальну дозу або концентрацію, що викликає при однократному впливі зміну інтегральних або специфічних показників, які характеризують стан життєдіяльності організму.

Поріг хронічного впливу визначається як мінімальна (гранична) концентрація шкідливої речовини, яка викликає шкідливу дію в хронічному експерименті протягом 4 годин 5 разів на тиждень протягом не менше 4 місяців. Ці концентрації позначаються відповідно Lim_{ac} і Lim_{ch} (від лат. *limit* – границя, межа; *acute* – гострий; *chronic* – хронічний, тривалий). Lim_{sp} – поріг специфічної дії.

Зоною гострої дії (Z_{ac}) називається відношення середньосмертельної концентрації (LK_{50}) до порогу гострого впливу (Lim_{ac}).

$$Z_{ac} = \frac{LK_{50}}{Lim_{ac}}. \quad (2.2)$$

Це відношення показує розмах концентрацій, які здійснюють вплив на організм при однократному надходженні, – від початкових до крайніх, що впливають найбільш несприятливо.

Зоною хронічної дії (Z_{ch}) називається відношення порогу гострого впливу (Lim_{ac}) до порогу хронічного впливу (Lim_{ch}).

$$Z_{ch} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{ch}}. \quad (2.3)$$

Це відношення показує, наскільки великий розрив між концентраціями, що викликають початкові явища інтоксикації при однократному і тривалому надходженні до організму. Чим менше зона гострого впливу, тим небезпечніше речовина, тому що навіть невелике перевищення порогової концентрації може викликати смертельний результат. Можна сказати, що така речовина небезпечна з точки зору можливості розвитку важких форм отруєння. Чим ширше зона хронічного впливу, тим небезпечніше речовина, так як концентрації, які здійснюють хронічний вплив, значно менші тих, які викликають гостре отруєння. Хронічні отруєння при дії таких речовин розвиваються приховано, непомітно.

У профілактичній токсикології величини зон (Z_{ac} і Z_{ch}), як правило, використовуються із зазначенням їхніх реальних границь або

хоча б нижніх границь, так як одна і та сама зона може мати місце при зовсім різних рівнях токсичності. Наприклад, Z_{ac} буде мати одну і ту ж саму величину в наступних різко різних випадках ($Z_{ac} = 100$):

1) $LK_{50} = 0,1 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$ при $Lim_{ac} = 0,001 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$;

2) $LK_{50} = 100 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$ при $Lim_{ac} = 1 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$.

В основу іншої класифікації був покладений **коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння КМІО**. Цей показник був запропонований І.В. Саноцьким (1964) для кількісного вираження ефектної токсичності. КМІО дорівнює відношенню K_{20° і LK_{50} .

$$KMIO = \frac{K_{20^\circ}}{LK_{50}}, \quad (2.4)$$

де K_{20° – насичуюча концентрація парів речовини при 20°C . Коли K_{20° не визначена експериментально, її можна розрахувати через інші параметри:

$$K_{20^\circ} = \frac{p \cdot M}{18,3}, \quad (2.5)$$

де p – тиск насичених парів в мм ртутного стовпчика;

M – молярна маса, $\text{г} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Таблиця 2.2

Показники потенційної небезпеки

Показники	Ступені небезпеки		
	високонебезпечні	небезпечні	малонебезпечні
КМІО	> 100	10-100	< 10
C_{20°	$\geq LK_{50}$	$> Lim_{ch}$	$< Lim_{ch}$

Оцінка небезпеки речовин за ступенем леткості (табл. 2.2):

1. Різко виражена – насичуюча концентрація при 20°C більше токсичної (більше LK_{50}).

2. Виражена – насичуюча концентрація при 20°C більше порогової в хронічному експерименті.

3. Маловиражена – насичуюча концентрація при 20°C не спричиняє порогової дії.

Класифікація речовин згідно КМІО (табл. 2.2):

- < 10 – малонебезпечні,
- $10-100$ – небезпечні,
- 100 – високонебезпечні для розвитку гострого отруєння.

Коефіцієнт запасу. Гранично допустима концентрація ГДК встановлюється на рівні в 2-3 рази більш низькому, ніж Lim_{ch} . Цей коефіцієнт зниження називається коефіцієнтом запасу (K_3).

$$ГДК = \frac{Lim_{ch}}{K_3}. \quad (2.6)$$

Величина K_3 тим більше, чим вужче (менше) зона гострої дії, чим ширше (більше) зона хронічної дії, чим більше КМІО і можливість надходження речовини через неушкоджену шкіру. Якщо виявлені специфічні властивості – сенсibiliзуючі, мутагенні або канцерогенні, то приймаються найбільші величини коефіцієнта запасу (10 і більше).

Для обчислення коефіцієнта запасу запропонована формула

$$K_3 = a \cdot Z_{ch} \cdot \frac{КМІО}{Z_{ac}}, \quad (2.7)$$

де K_3 – коефіцієнт запасу;

a – коефіцієнт пропорційності (для парів летких рідин $a = 1$);

Z_{ch} – зона хронічної дії;

Z_{ac} – зона гострої дії;

КМІО – коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння.

Відношення $\frac{КМІО}{Z_{ac}} < 5$. Якщо це відношення ≥ 5 , то небезпека

отруєння вже не зростає і, отже, не слід збільшувати коефіцієнт запасу при встановленні ГДК.

У радянській практиці коефіцієнт запасу найчастіше коливається від 2 (для подразнюючих отрут) до 50 (для деяких інсектицидів). У США $K_3 \leq 1,3$.

Термодинамічна активність А. Передбачити ступінь реальної небезпеки сполук у виробничих умовах можна за допомогою співвідношення $C/C_0 = A$, що називається термодинамічною активністю.

Тут C – концентрація парів речовини при токсичному ефекті, C_0 – максимально досяжна концентрація парів речовини за даних умов у випадку повного насичення.

Очевидно, що термодинамічна активність чисельно може дорівнювати одиниці – це крайній можливий випадок – і бути менше одиниці. Зворотна їй величина $1/A$, навпаки, завжди більше одиниці (як крайній випадок – дорівнює їй). Останнє співвідношення за формою еквівалентно так називаній двофазній токсичності.

Фізичний зміст термодинамічної активності полягає в тому, що вона є відносною насиченістю середовища даною токсичною речовиною при даному токсичному ефекті. Зворотна величина чисельно відповідає показнику, у скільки разів насичуюча концентрація речовини більше його концентрації, вдихання якої призводить до отруєння. Очевидно, що чим далі відстоїть діюча концентрація від насичуючої, тим більше можливість інгаляційного отруєння, і навпаки – чим ближче діюча концентрація до насичуючої, тим складніше виникнення умов для гострого отруєння на виробництві.

Приклади розв'язання задач

1) Укажіть, яка з речовин більш небезпечна, спираючись на наступні показники токсичності, $\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$:

	I	II
LK_{50}	440	465
Lim_{ac}	115	18
Lim_{ch}	4,8	6,8

Дано:

$$LK_{50I} = 440 \text{ мг}\cdot\text{м}^{-3}$$

$$Lim_{acI} = 115 \text{ мг}\cdot\text{м}^{-3}$$

$$Lim_{chI} = 4,8 \text{ мг}\cdot\text{м}^{-3}$$

$$LK_{50II} = 465 \text{ мг}\cdot\text{м}^{-3}$$

$$Lim_{acII} = 18 \text{ мг}\cdot\text{м}^{-3}$$

$$Lim_{chII} = 6,8 \text{ мг}\cdot\text{м}^{-3}$$

Знайти: ступінь небезпеки

Розв'язання:

а) Згідно величини LK_{50}

I і II речовини відносяться до I класу небезпеки.

б) Визначимо величину Z_{ac} для двох речовин

$$Z_{acI} = \frac{LK_{50I}}{Lim_{acI}} = \frac{440}{115} = 3,8 \text{ (I клас)}$$

$$Z_{acII} = \frac{LK_{50II}}{Lim_{acII}} = \frac{465}{18} = 26 \text{ (III клас)}$$

в) Визначимо величину Z_{ch} для двох речовин

$$Z_{chI} = \frac{Lim_{acI}}{Lim_{chI}} = \frac{115}{4,8} = 24 \text{ (I клас)}$$

$$Z_{chII} = \frac{Lim_{acII}}{Lim_{chII}} = \frac{18}{6,8} = 2,6 \text{ (III клас)}$$

Таким чином, для першої речовини всі показники відносяться до I класу токсичності, а для другої – один до першого, а два – до третього класу. Тому більш токсична перша речовина.

Відповідь: ступінь токсичності першої речовини вище.

2) Визначте клас небезпеки чотирьоххлористого вуглецю CCl_4 , якщо його молярна маса 154 г·моль^{-1} , $ГДК_{pz} = 20 \text{ мг·м}^{-3}$, $ЛК_{50} = 46000 \text{ мг·м}^{-3}$, тиск насичених парів при 20°C 91 мм рт. ст. , поріг гострої дії 1500 мг·м^{-3} , поріг хронічної дії 300 мг·м^{-3} .

Дано:

$$M = 154 \text{ г·моль}^{-1}$$

$$ГДК_{pz} = 20 \text{ мг·м}^{-3}$$

$$ЛК_{50} = 46000 \text{ мг·м}^{-3}$$

$$p = 91 \text{ мм рт. ст.}$$

$$Lim_{ac} = 1500 \text{ мг·м}^{-3}$$

$$Lim_{ch} = 300 \text{ мг·м}^{-3}$$

Знайти: клас

небезпеки речовини

Розв'язання:

а) Визначимо клас небезпеки за відомими показниками:

$ГДК_{pz}$ – IV клас

$ЛК_{50}$ – III клас

б) Розраховуємо величину КМІО

$$КМІО = \frac{K_{20^0}}{ЛК_{50}}$$

$$K_{20^0} = \frac{p \cdot M}{18,3} = \frac{91 \cdot 154}{18,3} = 766 \text{ мг·л}^{-1} =$$

$$= 766 \cdot 10^3 \text{ мг·м}^{-3}$$

$$КМІО = \frac{766 \cdot 10^3}{46000} = 16,6 \text{ (III клас)}$$

в) Визначимо величину Z_{ac}

$$Z_{ac} = \frac{ЛК_{50}}{Lim_{ac}} = \frac{46000}{1500} = 30,9 \text{ (III клас)}$$

г) Визначимо величину Z_{ch}

$$Z_{ch} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{ch}} = \frac{1500}{300} = 5 \text{ (II клас)}$$

У такий спосіб з п'яти показників: 1 – для 4-го класу; 3 – для 3-

го класу; 1 – для 2-го класу.

В остаточному підсумку для CCl_4 встановлений 2-й клас небезпеки.

Відповідь: II клас небезпеки.

Завдання для самоконтролю

1) Укажіть, яка з речовин більш небезпечна, якщо основні показники токсичності мають наступні значення, $\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$:

	I	II
LK_{50}	40200	41800
Lim_{ac}	5100	8400
Lim_{ch}	620	408

(Відповідь: більш токсична друга речовина)

2) Визначте клас небезпеки аміносполуки з $M = 124$ а.о. і $p = 333$ мм рт. ст., якщо її токсикологічні характеристики: $\text{ГДК} = 40$ $\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$; $\text{LK}_{50} = 47500$ $\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$; $\text{Lim}_{ac} = 1600$ $\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$; $\text{Lim}_{cr} = 80$ $\text{мг}\cdot\text{м}^{-3}$.

(Відповідь: I клас небезпеки)

Перелік типових тестових завдань до змістовного модуля «Загальна характеристика дії промислових отрут. Основні елементи токсикометрії»

Вид тестового завдання: Оберіть правильні відповіді
(тестові завдання спрямовані на перевірку вмінь правильно застосовувати отримані знання)

1. ДО СПЕЦИФІЧНОЇ ДІЇ ОТРУТИ ВІДНОСИТЬСЯ

- | | |
|-------------------|---------------|
| А) подразнююча | Г) наркотична |
| Б) сенсibilізуюча | Д) мутагенна |
| В) бластомогенна | |

2. СТРУКТУРНО-НЕСПЕЦИФІЧНА ДІЯ ОТРУТИ ВКЛЮЧАЄ

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| А) дію на генеративну функцію | В) подразнюючий ефект |
| Б) наркотичний ефект | Г) ембріотоксичний ефект |

3. ФІЗИЧНА ДІЯ ОТРУТИ ВКЛЮЧАЄ

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| А) гонадотропний ефект | В) наркотичний ефект |
| Б) гемолітичну дію | Г) сенсibilізуючу дію |

4. ЗАГАЛЬНОТОКСИЧНА ДІЯ ОТРУТИ ВИЯВЛЯЄТЬСЯ В ПРО-
ЯВЛЕННІ

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| А) подразнюючого ефекту | В) настанні наркозу |
| Б) тератогенного ефекту | Г) алергічної реакції |

5. ДО ІНТЕГРАЛЬНИХ МЕТОДІВ ТОКСИКОЛОГІЇ ВІДНО-
СЯТЬСЯ

- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| А) гістологічні дослідження | В) визначення рухової активності |
| Б) метод умовних рефлексів | Г) фізіологічні дослідження |

6. ЕТИЛОВИЙ СПИРТ ВІДНОСИТЬСЯ ДО ХРОНОКОН-
ЦЕНТРАЦІЙНИХ ОТРУТ ВНАСЛІДОК

- А) участі в біохімічних реакціях
Б) тривалого процесу насичення біофази

7. ЯКІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ СВІДЧАТЬ ПРО ПОСИЛЕННЯ ТОК-
СИЧНОСТІ РЕЧОВИНИ?

- | | |
|------------------------|------------------------|
| А) зниження ГДК | Б) збільшення ГДК |
| В) зменшення Z_{ch} | Г) збільшення Z_{ch} |
| Д) збільшення Z_{ac} | Е) зменшення Z_{ac} |
| Ж) зниження КМІО | З) збільшення КМІО |

8. ВКАЖІТЬ ГРУПИ РЕЧОВИН, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА НЕРВОВУ
СИСТЕМУ

- | | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| А) вуглеводні жирного ряду | Г) галогензамісні вуглеводні |
| Б) спирти | Д) сірчаністі похідні вуглеводнів |
| В) ароматичні вуглеводні | Е) анілін та його похідні |

9. ВИБЕРІТЬ ПОКАЗНИКИ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ КЛАС НЕБЕЗПЕКИ РЕЧОВИНИ

- А) $\Gamma ДК_{p.3}$
- Б) КМІО
- В) КНРГІО
- Г) Z_{ac}
- Д) Z_{ch}

- Е) Lim_{ac}
- Ж) Lim_{ch}
- З) C_{20°
- І) $ЛК_{50}$

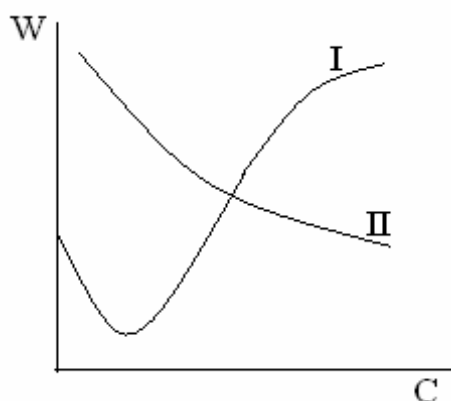
10. ВИБЕРІТЬ ПОКАЗНИКИ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ КЛАС НЕБЕЗПЕКИ РЕЧОВИНИ

- А) $ЛД_{50}$ шлун.
- Б) $\lambda_{\text{кров/повітря}}$
- В) C_{20°
- Г) КМІО
- Д) $\Gamma ДК_{p.3}$

- Е) Z_{ac}
- Ж) КНРГІО
- З) $ЛД_{50}$ шкір.
- І) Lim_{ac}
- К) Z_{ch}

11. ВСТАНОВІТЬ ВІДПОВІДНІСТЬ КРИВИХ ДІЇ РЕЧОВИНИ (W – ЕФЕКТ)

- А) важкі метали
- Б) аденін

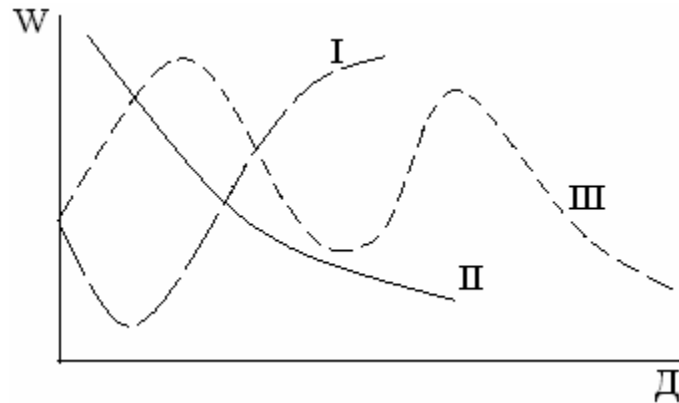


12. СТУПІНЬ ТОКСИЧНОСТІ ПРОПОРЦІЙНИЙ

- А) $ЛД_{50}$
- Б) $\frac{1}{ЛД_{50}}$

- В) $ЛК_{50}$
- Г) $\frac{1}{ЛК_{50}}$

13. ВКАЖІТЬ БІМОДАЛЬНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ "ДОЗА-ЕФЕКТ"
(W – ЕФЕКТ)



14. НАЗВІТЬ ФАКТОРИ, ЯКІ ПОСИЛЮЮТЬ ТОКСИЧНУ ДІЮ
ОТРУТИ

- 1) нормальний тиск
- 2) гіпотермія
- 3) гіпертермія
- 4) леткість
- 5) працездатний вік
- 6) підвищена вологість повітря робочої зони
- 7) постійність дієти
- 8) голод

ПРАВИЛЬНО:

В) 2, 3, 4, 5, 7

А) 1, 3, 4, 7

Г) 2, 3, 4, 6, 8

Б) 2, 5, 6, 8

Д) 1, 3, 4, 6, 8

15. З ПРИВЕДЕНИХ ПОКАЗНИКІВ ВИБЕРІТЬ ТІ, ЯКІ СВІДЧАТЬ
ПРО ПІДВИЩЕННЯ НЕБЕЗПЕКИ ІНГАЛЯЦІЙНОГО ОТРУЄННЯ

А) $ГДК_{p.з.}$

Е) $C_{20\%}$

Б) КМІО

Ж) А

В) КНРГІО

З) $\lambda_{\text{кров/повітря}}$

Г) Lim_{ac}

І) LK_{50}

Д) Lim_{ch}

К) Z_{ac}

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. МЕТОДИ ТОКСИКОЛОГІЇ

- | | |
|-----------------------|---------------------------------------|
| 1) інтегральні методи | А) вивчення функціонального стану ЦНС |
| 2) специфічні методи | Б) біохімічні |
| | В) клінічні |
| | Г) зміна споживання кисню |
| | Д) гістологічні |
| | Е) зміна ваги |

2. ХРОНОКОНЦЕНТРАЦІЙНА ДІЯ ОТРУТИ ВИЗНАЧАЄТЬСЯ

- А) концентрацією
Б) часом впливу

І ПОЯСНЮЄТЬСЯ

- І. реагуванням речовини в біофазі
ІІ повільним процесом її накопичення
ІІІ. можливістю реагування і великою ємністю біофази за даною речовиною

3. ФОРМУЛА ГАБЕРА ПОВ'ЯЗУЄ ВЕЛИЧИНИ

- | | |
|-------------------------------|-----------------------|
| А) концентрацію і температуру | В) дозу і температуру |
| Б) дозу і час | Г) концентрацію і час |

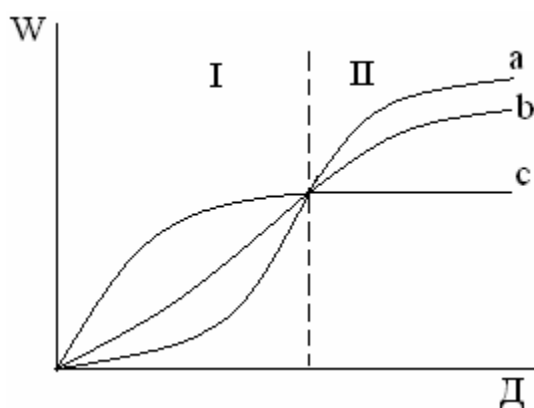
І ЗАСТОСОВУВАНА ДО ОТРУТ

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| І. концентраційних | ІІ. хроноконцентраційних |
|--------------------|--------------------------|

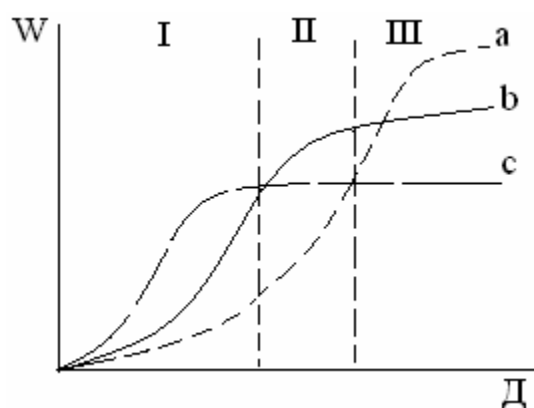
Вид тестового завдання: Розташуйте в ряд

(тестові завдання спрямовані на перевірку знань та класифікацій, здатності до встановлення логічних взаємозв'язків, на виявлення знань і вмінь правильної послідовності дій)

1. РОЗМІСТІТЬ ОТРУТИ В РЯД ЗА ЗБІЛЬШЕННЯМ ТОКСИЧНОСТІ ДЛЯ ОБЛАСТЕЙ I ТА II (W – ЕФЕКТ)



2. РОЗМІСТІТЬ ОТРУТИ В РЯД ЗА ЗМЕНШЕННЯМ ТОКСИЧНОСТІ ДЛЯ ОБЛАСТЕЙ I, II, III (W – ЕФЕКТ)



3 ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ ОТРУЄННЯ

3.1 Гострі і хронічні отруєння

3.2 Порогові концентрації при однократному впливі отрути

3.3 Хронічні інтоксикації при інтермітуючих впливах отрути

3.1 Гострі і хронічні отруєння

Гострі отруєння. Гострим професійним отруєнням називається захворювання, що виникає після одноразового впливу шкідливої речовини на працівника. Гострі отруєння можуть мати місце у разі аварій, значних порушень технологічного режиму, правил техніки безпеки і промсанітарії, коли вміст шкідливої речовини значно – в десятки і сотні разів перевищує гранично допустиму концентрацію, встановлену для виробничих приміщень. Таке отруєння в крайніх випадках може або закінчитися швидким одужанням, або виявитися смертельним.

Під час чищення цистерн високі концентрації парів бензину є причиною надзвичайно швидко наступаючого отруєння, яке може закінчитися загибеллю від паралічу дихального центру, якщо постраждалого відразу ж не винести на свіже повітря. Така ж швидка загибель загрожує при вдиханні великих концентрацій сірководню. Проте, на відміну від блискавично наступаючих смертельних наслідків гострого отруєння парами бензину або сірководню, гостре і навіть смертельне отруєння бромистим метилом виявляється після прихованого періоду тривалістю не менше 6-8 годин. Пізніше розвиваються ознаки отруєння у вигляді сіпань, епілептиформних судом, потім слідує втрата свідомості та смерть. Особливо підступними є отруєння оксидами азоту із-за тривалого (дні та тижні) латентного періоду, після якого може розвинутися важкий, часто смертельний набряк легень.

У багатьох випадках наслідком перенесеного гострого отруєння є стійкі порушення здоров'я. Так, протягом місяців і навіть років після гострого отруєння бромистим метилом (CH_3Br) можуть зберігатися невірна хода, підвищена стомлюваність, забудькуватість, ослаблення зору, парези периферичних нервів; після отруєння сірко-

вуглецем (CS_2) – розлади чутливості, порушення рефлексів, дефекти зору і розлад психічної діяльності.

Подразнюючі пари і газів рідко викликають важкі гострі отруєння завдяки тому, що болюче подразнення слизових оболонок очей і верхніх дихальних шляхів примушує робітників швидко покидати приміщення. Проте масивні концентрації подразнюючих газів можуть привести до рефлекторної зупинки дихання із смертельним результатом.

Нерізко виражені гострі отруєння зазвичай і не супроводжуються тривалим порушенням здоров'я; але серія повторних легких гострих отруєнь може привести до втрати працездатності на тривалий термін. Такий результат часто розглядають як хронічне отруєння, хоча, суворо кажучи, це не зовсім правильно.

У промисловій токсикології існує поняття про коефіцієнт небезпеки раптового гострого інгаляційного отруєння – КНРГІО (М.В. Лазарєв, 1938). При витоку газу або легкої речовини можливість гострого отруєння тим вище, чим вище насичуюча концентрація (C_{20}), чим нижче смертельна концентрація (LK_{50}) і чим менше коефіцієнт розподілу парів або газу між кров'ю і повітрям (λ):

$$\text{КНРГІО} = \frac{C_{20}}{LK_{50} \cdot \lambda}.$$
 Значення λ для крові далеко не завжди відомі. У

разі легко розчинних у воді органічних парів або газів величину λ для крові в першому наближенні можна замінити коефіцієнтом розподілу речовини між водою і повітрям. За відсутності даних про коефіцієнт розподілу парів речовини між водою і повітрям розрахунок КНРГІО можна провести, замінивши у формулі λ , а при необхідності і C_{20} , їх виразами через інші параметри:

$$\lambda = 62,3 \frac{S \cdot T}{p \cdot M}; \quad C_{20} = \frac{p \cdot M}{18,3}, \quad (3.1)$$

де S – розчинність речовини у воді, г/л, T – абсолютна температура, p – тиск насичених парів, мм рт. ст., M – молекулярна вага, г/моль. В цьому випадку:

$$\text{КНРГІО} = \frac{p^2 \cdot M^2}{S \cdot LK_{50} \cdot 353348}; \quad (3.2)$$

після логарифмування отримуємо наступне рівняння:

$$\lg \text{КНРГІО} = 2\lg p + 2\lg M - \lg S - \lg \text{ЛК}_{50} - 5,55. \quad (3.3)$$

При неможливості навіть приблизного визначення λ обчислюють коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО), який дорівнює $\frac{C_{20}}{\text{ЛК}_{50}}$. Цей коефіцієнт менш корисний, оскільки коливання величини λ для крові складають не менше п'яти порядків, а для води ще більше, швидкість же накопичення речовини в організмі залежить саме від λ .

Значення КНРГІО менші одиниці свідчать про низьку небезпеку гострого отруєння, а значення, що виражаються декількома одиницями, десятками і більше – про реальну небезпеку при аварійному витoku промислової отрути. Наприклад, для парів етанолу КНРГІО < 0,001, а для хлороформу ~ 7 ; для діетиленгліколю < 0,00001, а для формальгліколю ~ 660 .

Хронічні отруєння. Хронічним отруєнням називається захворювання, що розвивається після систематичного тривалого впливу малих концентрацій або доз шкідливої речовини. Маються на увазі дози, які при одноразовому надходженні до організму не викликають симптомів отруєння.

У даний час у зв'язку з поліпшенням умов праці і зниженням концентрацій шкідливих речовин в повітрі виробничих приміщень випадки з чітко виявленими симптомами хронічної інтоксикації стають у край рідкісними. Проте шкідлива речовина може проникати в організм ще і через шкіряний покрив. Речовини, що мають високий коефіцієнт розподілу в системі масло – вода, добре проникають через шкіру за умови, що вони все ж таки володіють і певною розчинністю у воді. Ліпоїдорозчинність (гідрофобність) обумовлює проникнення їх через шкірні жирові шари, а гідрофільність сприяє розчинності в крові. Такі речовини помічені в санітарних нормах і ГОСТах знаком (+), і вплив такої речовини на організм враховується при виборі засобів індивідуального захисту (рукавички, захисні мазі).

Для багатьох промислових отрут характерні тільки хронічні отруєння. Причиною цього може бути той факт, що концентрації,

які викликають гостре отруєння, у виробничих умовах практично недосяжні. Такими є свинець, марганець, тринітротолуол, пари ртуті. В інших випадках хронічне отруєння в умовах практики не може бути викликане отрутою із-за швидкого його розщеплювання в організмі або виведення. Так, двовалентне залізо – паралізуюча отрута, але воно надзвичайно швидко окислюється в організмі в тривалентну комплексну сполуку, і виробничі отруєння залізом не зустрічаються.

Існують отрути, які викликають тільки гострі отруєння, наприклад синильна кислота. «Хронічні» отруєння цією отрутою розглядаються як результат ряду гострих легких або важких отруєнь. Довгий час аналогічним чином розглядали і хронічні отруєння окислом вуглецю. Проте в даний час можливість хронічного отруєння ним твердо доведена. Отже, будь-яка промислова отрута може викликати хронічне професійне захворювання в результаті або тривалого впливу малих підпорогових концентрацій, або у разі повторення легких гострих отруєнь.

3.2 Порогові концентрації при однократному впливі отрути

Пороговими називаються найменші концентрації, що викликають той або інший ефект ($C_{\min}$). Порогові концентрації, що викликають гостре отруєння, завжди значно більші, ніж порогові концентрації, що викликають хронічне отруєння.

У практиці промислової токсикології, як правило, не визначаються пороги гострого отруєння, а виявляються лише пороги одноразової і хронічної дії. У фізіології пороговим позначають мінімальний вплив, в результаті якого можна виявити реакцію живого організму на даний вид подразника. У токсикології пороговим логічно було б називати вплив хімічного агента, що викликає найменший шкідливий ефект. При такому визначенні порогової дози або концентрації вони повинні бути вище тих, що здійснюють чисто фізіологічну дію. Перехід від фізіологічного впливу до впливу, що завдає шкоди організму, настільки нечіткий, що такий поріг визначається експериментатором суб'єктивно, а тому він непридатний для урахування порівняльної токсичності отрут. Разом з тим фізіологічний поріг достатньо чіткий. Як правило, враховуються саме фізіологічні

пороги, причому найчастіше порівнюється один і той же показник фізіологічного стану організму до і під час або після впливу хімічного агента.

Порогові дози і концентрації повинні служити для кількісного порівняння токсичності речовини на відносно низькому рівні. Величина ця залежить не тільки від природи речовини і об'єкту впливу, але і від способу введення речовини, від тривалості впливу при інгаляції, від терміну вимірювання тієї або іншої досліджуваної функції організму. При вивченні токсичності невідомої речовини досліджують декілька функцій з метою виявлення найбільш чутливої і такої, що визначає найменшу дозу порогового впливу. Для цієї мети вироблений набір показників, що належать умовно до трьох наступних рівнів: 1) до рівня реакцій цілісного організму (рухова активність, вага тварини, м'язова сила, стан терморегуляції, поріг нерво-м'язової збудливості і т.д.); 2) до рівня реакції систем і органів (функція печінки, нирок, серцево-судинної системи, щитовидної залози, надниркових і т.п.); 3) до субклітинного і клітинного рівнів (окремі біохімічні показники крові, вміст SH-груп і білка сироватки крові). Показники реакцій на рівні цілісного організму менш чутливі, ніж реакції двох інших груп.

Урахування функціонального стану центральної нервової системи є, як правило, корисним, оскільки вплив на будь-яку систему, якщо не в першу, то в другу чергу, позначиться на ЦНС. Метод умовних рефлексів виявився найбільш чутливим.

Для газів і парів, як правило, бажано мати порогові концентрації в повітрі, а не дози.

Визначення порогових концентрацій парів і газів необхідно проводити під час вдихання тваринами повітря з відомою концентрацією промислової отрути.

Для визначення одноразових порогових доз цілком придатний такий простий показник, як маса тварини. Він у разі зміни свідчить про шкідливу дію.

Порогові концентрації промислових шкідливих речовин, які визначаються в дослідях на людях. Фізіологічні пороги дії шкідливих речовин у людини, як правило, визначаються за запахом і за подразнюючою дією. Вони встановлюються на людях-добровольцях. Для речовин, що володіють запахом, зазвичай найнижчими

є пороги нюху. Пахучі і разом з тим подразнюючі слизові оболонки дихальних шляхів і очей речовини найчастіше мають для подразнюючої дії декілька вищий поріг, ніж поріг нюху. Дослідження на людях-добровольцях проводяться в кінці експериментів з тваринами, коли токсичність речовин вже виявлена. При визначенні порогу запаху зазвичай користуються бальною оцінкою: 0 – запах відсутній; 1 – дуже слабкий, але уловлюваний запах; 2 – слабкий, але легко помітний запах; 3 – запах помірної сили, що легко помічається; 4 – сильний запах; 5 – дуже сильний запах. Така саме шкала застосовується і для урахування сили подразнюючої дії, з тією лише відмінністю, що вищий бал – 5 вказує на дуже сильне нестерпне подразнення. Бал 2 необхідно отримувати, навіть в тих випадках, коли експериментатор припускає обмежитися тільки отриманням порогової величини. Бал 2 потрібний тому, що на виробництві людина не принохується в очікуванні питання про запах, як це робиться в лабораторії при випробуванні; тільки легко помітний запах може бути усвідомлений як такий. Тривалість експозиції при визначенні порогів запаху і подразнюючої дії зазвичай становить 1 хв.

При переході від сили запаху або подразнення до характеристики на 1 бал вище або нижче потрібно помножити або розділити дану концентрацію на різне для різних речовин число. Це число називають «показником розведення». Для характеристики сили запаху речовини потрібний не тільки поріг запаху, але і показник розведення. Показник розведення буде тим більше, чим повільніше із зростанням концентрації наростає сила запаху або подразнення. Найчастіше сила запаху із зростанням концентрації збільшується менше, ніж сила подразнення.

Показники розведення для подразнюючого ефекту ацетальдегіду – 5,1; бензальдегіду – 8,5; акролеїну – 3,1; хлорацетофенону – 1,4.

Таблиця 3.1

Класифікація речовин за силою їх подразнюючої дії

Групи	$C_{\min}$ ir людини, мг/л	ОБРВ, мг/м ³
Сильно подразнюючі речовини	< 0,02	< 5
Середньо подразнюючі речовини	0,02 – < 0,2	5 – < 25
Мало подразнюючі речовини	0,2 – < 2,0	25 – < 150
Практично не подразнюючі речовини	≥ 2,0	≥ 150

У табл. 3.1 наведена класифікація хімічних речовин за силою їх подразнюючої дії ($C_{\min \text{ ir}}$) (ir – іритація: лат. – подразнення) і відповідні їй орієнтовно безпечні рівні впливу (ОБРВ).

Порогові концентрації і дози при хронічному впливі шкідливих речовин. Для кожної отрути є границя ефективних концентрацій і доз, нижче за яку шкідливої дії не настає при звичайній виробничій роботі навіть без обмеження стажу. Такі безпечні або гранично допустимі концентрації шкідливих речовин, як правило, у декілька разів нижчі за порогові концентрації, що викликають порогові фізіологічні зрушення при резорбтивному одноразовому впливі. Особливо малі гранично допустимі концентрації важких металів. Так, гранично допустимі концентрації берилію і його сполук в перерахунку на берилій дорівнюють $0,001 \text{ мг/м}^3$, металевої ртуті – $0,01 \text{ мг/м}^3$, свинцю і його неорганічних сполук $0,01 \text{ мг/м}^3$.

Для подразнюючих газів і парів порогові подразнюючі концентрації при одноразовому впливі близькі до порогових при хронічному впливі. Визначення порогових концентрацій в хронічному досліді займає не менше 4 місяців.

У хронічних дослідках застосовуються різноманітні фізіологічні, біохімічні, морфологічні та інші методи. Обов'язково систематично вимірюється вага тіла і часто застосовуються різні функціональні навантаження.

У початковій стадії хронічні отруєння людини найчастіше виражаються малопомітними неспецифічними симптомами (підвищена стомлюваність, млявість, головний біль, дратівливість). Надалі розвиваються симптоми, що характерні для дії даної отрути і визначають картину типового професійного захворювання.

3.3 Хронічні інтоксикації при інтермітуючих впливах отрути

На виробництві, як правило, протягом всього робочого дня не буває постійних концентрацій речовини. Вони або поступово збільшуються, знижуючись за обідню перерву і знов збільшуючись до кінця робочого дня, або виявляються такими, що різко коливаються. У випадках обслуговування апаратури, розміщеної в різних місцях виробничого приміщення, концентрації впливаючих речовин мо-

жуть коливатися від нуля до таких, що перевищують гранично допустимі.

Слово «інтермітуюче», в точному сенсі, переводиться як «переміжне» або «переривисте», але в токсикології їм позначають дію концентрацій шкідливої речовини, що коливаються в часі, незалежно від того, чи знижуються за часом концентрації до нуля чи ні. Таким чином, переривиста дія є приватним випадком інтермітуючої.

Хронічна дія отрути спостерігається при найрізноманітніших повторних її впливах. Вона може мати місце при повторних попаданнях отрути в організм працівника як шляхом вдихання парів або пилу, так і через шкіру при контакті, наприклад, з розчинниками. Основним в хронічному отруєнні є накопичення функціональних змін в організмі. Матеріальна кумуляція отрут як фактор хронічного отруєння відіграє істотну роль тільки для окремих речовин, головним чином, для деяких важких металів.

Якби хронічне отруєння було пропорційне матеріальному накопиченню шкідливої речовини, то будь-яка перерва в цьому накопиченні вела б до зниження ефекту завдяки зменшенню концентрації отрути в організмі. З погляду накопичення змін, що спричинені отрутою в організмі, переривиста дія у багатьох випадках виявляється шкідливішою, ніж безперервна.

З фізіології відомо, що максимальний ефект спостерігається на початку і в кінці дії подразника. Перехід від одного стану до іншого вимагає пристосування, а тому часті та різкі коливання подразника ведуть до сильнішої дії його на організм. Відомо, що фізичні фактори зовнішнього середовища – температура, барометричний тиск, звук, струми високої частоти, електричний струм – володіють, як правило, сильнішою фізіологічною і патологічною дією в тому випадку, коли вони не постійні, а коливаються за інтенсивністю.

Чим менше коефіцієнт розподілу речовини між кров'ю і повітрям (λ), тим швидше відбувається насичення крові і тим швидше концентрації в крові відображають всі зміни концентрацій у повітрі. Для бензину $\lambda \sim 3$, для хлороформу ~ 11 , для ацетону ~ 400 , а для етанолу ~ 1400 . Надзвичайна повільність насичення крові етанолом і повільне виділення його парів із крові при вдиханні чистого повітря обумовлюють монотонність вмісту його в крові. Різкі короткочасні коливання концентрації етанолу у вдихуваному повітрі викли-

кають згладжені зміни його вмісту в крові, які не можуть служити значущим подразником. Навпаки, різкі коливання парів бензину або хлороформу в повітрі тут же відбиваються на їх вмісті в крові, будучи могутнім подразником нервової системи.

Несприятлива дія інтермітуючого режиму відмічена і при вдиханні окислу вуглецю. Вміст карбоксигемоглобіну в артеріальній крові при інтермітуючому впливі був менший, ніж при безперервному. Не дивлячись на це, коливання концентрацій окислу вуглецю загострюють картину отруєння його у порівнянні з отруєнням при постійній концентрації.

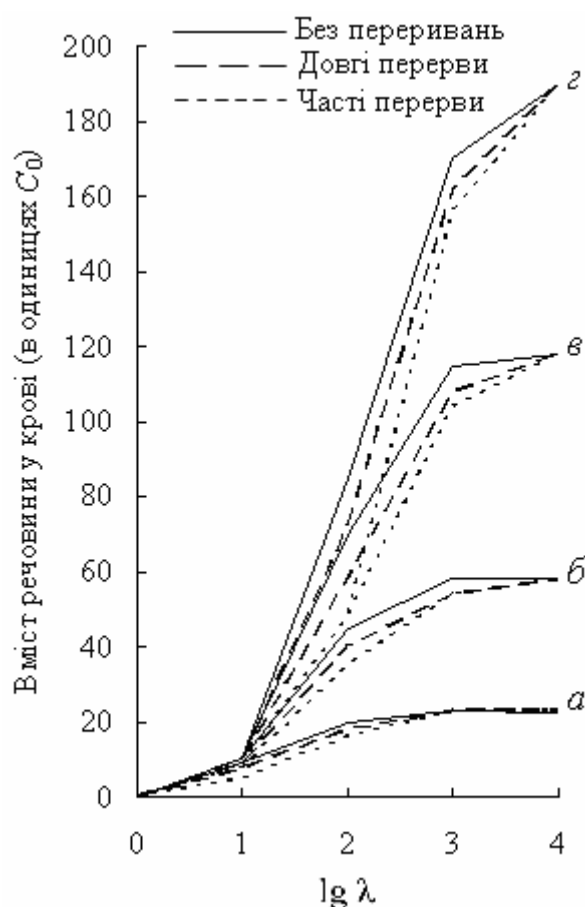


Рис. 3.1. Розрахункові графіки накопичення речовин в крові людини (а), кролика (б), щура (в) і миші (г) при різних значеннях коефіцієнтів розподілу їх між кров'ю і повітрям (λ) і при різних режимах експозиції. C_0 дорівнює концентрації речовин у вдихуваному повітрі

Головну роль відіграє сам факт коливань концентрацій в крові, а не накопичення речовини. При одній і тій же концентрації в повітрі в організмі накопичується тим більше речовини, чим більше су-

марна експозиція. Навіть дуже часті перерви при одній і тій же сумарній експозиції не можуть створити відмінності в накопиченні більше, ніж в 2 рази у порівнянні з безперервною експозицією. На рис. 3.1 представлений графік розрахункового накопичення чужорідної речовини за 2 год. сумарної експозиції при різних коефіцієнтах розподілу речовини між кров'ю і повітрям і при трьох режимах.

При $\lambda = 10$ така відмінність в накопиченні спостерігається лише для мишей і щурів, а для людини відповідно – $5 C_0$ і $7,7 C_0$; при $\lambda = 100$ для людини – $19 C_0$ і $20,8 C_0$, а для миші – $49 C_0$ і $71,5 C_0$; при $\lambda = 1000$ і вище для людини і кролика немає відмінностей, залежних від частоти змін.

Приклади розв'язання задач

1) Розрахуйте величину КНРГІО вуглеводню, якщо його концентрація при 20 °С $4,2 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$, розчинність у воді $4,8 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$, середньосмертельна концентрація $10,4 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$, тиск насиченого пару 36 мм рт. ст., молярна маса $75 \text{ г}\cdot\text{моль}^{-1}$. Температура стандартна.

Дано:

$$C_{20^\circ} = 4,2 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$$

$$S = 4,8 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$$

$$\text{ЛК}_{50} = 10,4 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$$

$$p = 36 \text{ мм рт. ст.}$$

$$M = 75 \text{ г}\cdot\text{моль}^{-1}$$

$$T = 298 \text{ К}$$

Знайти: КНРГІО

Розв'язання:

$$\begin{aligned} \text{КНРГІО} &= \frac{C_{20}}{\text{ЛК}_{50} \cdot \lambda} = \frac{C_{20} \cdot p \cdot M}{62,3 \cdot \text{ЛК}_{50} \cdot S \cdot T} = \\ &= \frac{4,2 \cdot 36 \cdot 75}{62,3 \cdot 10,4 \cdot 4,8 \cdot 298} = 0,012. \end{aligned}$$

Низьке значення КНРГІО свідчить про незначну небезпеку гострого отруєння.

Відповідь: КНРГІО = 0,012.

2) Визначте КНРГІО речовини, для якої тиск насичених парів становить 18 мм рт. ст., середньосмертельна концентрація $4,85 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$, молярна маса $108 \text{ г}\cdot\text{моль}^{-1}$, коефіцієнт розподілу між кров'ю і повітрям 11,5.

Дано: $p = 18 \text{ мм рт. ст.}$ $\text{ЛК}_{50} = 4,85 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$ $M = 108 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ $\lambda = 11,5$
Знайти: КНРГІО

Розв'язання: $\text{КНРГІО} = \frac{C_{20}}{\text{ЛК}_{50} \cdot \lambda} = \frac{p \cdot M}{18,3 \cdot \text{ЛК}_{50} \cdot \lambda} =$ $= \frac{18 \cdot 108}{18,3 \cdot 4,85 \cdot 11,5} = 1,90.$
Відповідь: КНРГІО = 1,9.

3) Визначте КНРГІО вуглеводню, якщо $p = 82 \text{ мм рт. ст.}$, $M = 116 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$, $S = 0,8 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$, $\text{ЛК}_{50} = 10^{-2} \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$.

Дано: $p = 82 \text{ мм рт. ст.}$ $M = 116 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ $S = 0,8 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ $\text{ЛК}_{50} = 0,01 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$
Знайти: КНРГІО

Розв'язання: $\text{КНРГІО} = \frac{p^2 \cdot M^2}{S \cdot \text{ЛК}_{50} \cdot 353348}.$ $\text{КНРГІО} = \frac{82^2 \cdot 116^2}{0,8 \cdot 10^{-2} \cdot 353348} = 32007.$
Отримане велике значення КНРГІО говорить про реальну небезпеку інгаляційного отруєння при надходженні токсичної речовини у повітря робочого приміщення. Відповідь: КНРГІО = 0,012.

4) Показник розведення бензальдегіду дорівнює 8,5. Чому дорівнює концентрація для сили запаху в 3 бали, якщо концентрація, що відповідає попередній силі запаху, дорівнює $28 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$?

Дано: $K_{\text{розв.}} = 8,5$ $C_{\text{II}} = 28 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
Знайти: C_{III}

Розв'язання: При переході від сили запаху до характеристики на 1 бал вище необхідно помножити концентрацію на $K_{\text{розв.}}$ $C_{\text{III}} = K_{\text{розв.}} \cdot C_{\text{II}} = 8,5 \cdot 28 = 238 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$
Відповідь: $C_{\text{III}} = 238 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$

Завдання для самоконтролю

1) Визначте величину КНРГІО вуглеводню, якщо тиск насичених парів 25 мм рт. ст., середньосмертельна концентрація $0,075 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$, коефіцієнт розподілу між кров'ю і повітрям 4,8, молярна маса $139 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$. (Відповідь: 527,5).

2) Визначте величину КНРГІО речовини, якщо $p = 62 \text{ мм рт. ст.}$, $S = 11,2 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$, $\text{ЛК}_{50} = 50 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$, $M = 102 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$. (Відповідь: 0,2).

3) Визначте величину КНРГІО речовини, якщо її концентрація при 20°C $10,4 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$, середньосмертельна концентрація $85 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$, розчинність у воді $1,8 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$, тиск насичених парів 28 мм рт. ст., молярна маса $108 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$. Температура вимірів 25°C . (Відповідь: 0,011).

4) Показник розведення акролеїну дорівнює 3,1. Визначте концентрацію для сили подразнення в 4 бали, якщо концентрація, що відповідає наступній силі подразнення, дорівнює $4800 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$. (Відповідь: $1548 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).

Перелік типових тестових завдань до змістовного модулю «Гострі та хронічні отруєння»

Вид тестового завдання: Оберіть літеру правильної відповіді
(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань та класифікацій)

1. ПРАВИЛЬНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ МІЖ ПОРОГОВИМИ КОНЦЕНТРАЦІЯМИ ДЛЯ ПОДРАЗНЮЮЧИХ РЕЧОВИН

A) $\text{Lim}_{\text{подраз.}} < \text{Lim}_{\text{запаху}}$

Б) $\text{Lim}_{\text{подраз.}} > \text{Lim}_{\text{запаху}}$

2. ПРАВИЛЬНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ МІЖ ПОРОГОВИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТОКСИЧНОСТІ (ТОХ.) ТА ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ (PHYS.)

A) $\text{Lim}_{\text{ch}} > \text{Lim}_{\text{ac}}$

Б) $\text{Lim}_{\text{phys}} > \text{Lim}_{\text{tox}}$

Б) $\text{Lim}_{\text{ac}} > \text{Lim}_{\text{ch}}$

Г) $\text{Lim}_{\text{tox}} > \text{Lim}_{\text{phys}}$

3. СИЛА ЗАПАХУ ІЗ ЗРОСТАННЯМ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЗБІЛЬШУЄТЬСЯ

- А) більше
- Б) менше,

НІЖ СИЛА ПОДРАЗНЕННЯ

4. КОНЦЕНТРАЦІЯ РЕЧОВИНИ $0,3 \text{ мг/м}^3$ ВІДПОВІДАЄ ДВОМ БАЛАМ ПОРОГУ ЗАПАХУ (C_{II}). НАЙДІТЬ C_{III} , ЯКЩО ПОКАЗНИК РОЗВЕДЕННЯ ДОРІВНЮЄ 3

А) $C_{III} = \frac{C_{II}}{3} = 0,1 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$

Б) $C_{III} = C_{II} \cdot 3 = 0,9 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$

5. КОНЦЕНТРАЦІЯ РЕЧОВИНИ $0,45 \text{ мг/м}^3$ ВІДПОВІДАЄ ЧОТИРЬОМ БАЛАМ ПОРОГУ ПОДРАЗНЕННЯ (C_{IV}). ЗНАЙДІТЬ C_{III} , ЯКЩО ПОКАЗНИК РОЗВЕДЕННЯ ДОРІВНЮЄ 1,5

А) $C_{III} = \frac{C_{IV}}{1,5} = 0,3 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$

Б) $C_{III} = C_{IV} \cdot 1,5 = 0,675 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$

6. ІНТЕРМІТУЮЧИЙ ВПЛИВ ОТРУТИ СПОСТЕРІГАЄТЬСЯ ПРИ

- А) незмінній концентрації отрути в повітрі робочої зони
- Б) концентрації речовини, яка періодично змінюється
- В) періодично падаючій до нуля концентрації речовини

7. ГОЛОВНА НЕБЕЗПЕКА ПРИ ІНГАЛЯЦІЙНОМУ ІНТЕРМІТУЮЧОМУ ВПЛИВІ ОТРУТИ ПОЛЯГАЄ В

- А) накопиченні речовини в організмі
- Б) коливанні концентрації речовини в крові

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. ПОКАЗНИКИ ГОСТРОГО ІНГАЛЯЦІЙНОГО ОТРУЄННЯ

<u>Величина</u>	<u>Формула</u>
А) КНРГІО	I. $\frac{p \cdot M}{18,3}$
Б) КМІО	II. $\frac{62,3 \cdot S \cdot T}{p \cdot M}$
В) C_{20°	III. $\frac{C_{20}}{ЛК_{50}}$
Г) $\lambda_{\text{кров/повітря}}$	IV. $\frac{C_{20}}{ЛК_{50} \cdot \lambda}$
	V. $\frac{p^2 \cdot M^2}{S \cdot ЛК_{50} \cdot 353348}$

2. ЗІСТАВЛЕННЯ ЗНАЧЕННЯ КНРГІО З МОЖЛИВОСТЯМИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНГАЛЯЦІЙНОГО ОТРУЄННЯ

<u>КНРГІО</u>	<u>Проявлення гострого інгаляційного отруєння (ГІО)</u>
А) < 1	I. ГІО розвивається протягом декількох хвилин
Б) 1-100	II. висока імовірність швидкого розвитку ГІО
В) 100-10000	III. реальна небезпека ГІО
Г) > 10000	IV. ГІО не розвивається

3. ХАРАКТЕРИСТИКИ НАРКОТИКІВ

<u>Речовина</u>	<u>Значення</u> <u>$\lambda_{\text{кров/повітря}}$</u>	<u>Небезпека при</u> <u>інтермітуючому впливі</u>
А) наркотики I типу	I. високе	1) висока
Б) наркотики II типу	II. низьке	2) низька

4. ПОКАЗНИКИ ДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПОРОГОВИХ ТОКСИЧНИХ ВПЛИВІВ, ВІДНЕСІТЬ ДО ВІДПОВІДНИХ РІВНІВ

<u>Рівень</u>	<u>Показник</u>
А) реакції цілісного організму	I. функціональний стан ЦНС
Б) реакції систем і органів	II. вага тварини
В) клітинний рівень	III. м'язова сила
	IV. біохімічні показники крові
	V. функція печінки
	VI. метод умовних рефлексів
	VII. функція ССС
	VIII. вміст SH-груп у сироватці крові
	IX. стан терморегуляції
	X. рухова активність
	XI. функція нирок
	XII. вміст білка сироватки крові
	XIII. показники діяльності щитовидної залози

Вид тестового завдання: Доповніть твердження

(тестові завдання спрямовані на виявлення знань термінів, понять, ознак, класифікацій тощо)

1. ЧИМ ПОВІЛЬНІШЕ З РОСТОМ КОНЦЕНТРАЦІЇ НАРОСТАЄ СИЛА ЗАПАХУ АБО ПОДРАЗНЕННЯ, ТИМ ПОКАЗНИК РОЗВЕДЕННЯ

- А) більше
- Б) менше

4 ТОКСИКОКІНЕТИКА

4.1 Параметри токсикокінетики

4.2 Основні токсикокінетичні залежності

4.3 Кінетика токсичного ефекту

4.4 Розрахунок відсотка вмісту в крові карбоксигемоглобіну

Розвинеться або ні отруєння услід за надходженням отрути до організму, яким буде ступінь його проявлення, наскільки довго воно триватиме в значній мірі залежить від того, що і з якою швидкістю буде відбуватися з отрутою в організмі. Зазвичай ці процеси називають долею отрути в організмі. Від моменту свого надходження і до реагування з рецептором отрута зазнає впливу різноманітних біологічних факторів. Із током крові вона розноситься по всьому організму, через епітелій капілярів проникає в тканини та органи, іноді відкладається в деяких з них (наприклад, свинець – в кістках), зазнає тих або інших перетворень і, нарешті, виділяється з організму в незмінному вигляді або у вигляді метаболітів. Перетворення отрути можуть відбуватися вже в місці зіткнення з тканинами. В крові деякі токсичні сполуки вступають у зв'язок з плазменими білками, переважно – альбумінами, що знижує можливість взаємодії з рецепторами або затягує цей процес. Всі вказані динамічні процеси, яким піддається отрута в організмі, час її контакту з рецепторами, інтенсивність метаболізму в значній мірі обумовлюють не тільки силу, але й сам характер її токсичної дії. Всі ці процеси протікають в часі. Вивченням часових залежностей їх перебігу в організмі займається токсикокінетика.

Токсикокінетика – це область вивчення кінетики проходження отрут через організм, включаючи процеси їх надходження, розподілу, метаболізму та виділення. Промислова токсикологія має справу, в основному, з отрутами, що надходять із зовнішнього середовища переважно через легені і в меншій мірі – через шкіру та через рот. За таких умов процес надходження отрути, часто розтягнутий у часі, відіграє суттєву роль для розвитку токсичного ефекту.

Токсикокінетика є розділом загальної токсикології.

4.1 Параметри токсикокінетики

Надходження до організму чужорідних хімічних сполук, їх розподіл між органами та тканинами і наступне виділення в основному відбуваються за законами дифузії з врахуванням різної ємності біофаз. Кінетика дифузійних процесів описується експоненціальними законами і носить назву кінетики першого порядку. Найпростіші залежності такого роду мають вигляд: $C = \lambda C_0 (1 - e^{-kt})$ для накопичення речовини та $C = C_0 e^{-\chi t}$ для її виділення. Тут C_0 – постійна концентрація речовини в оточуючому середовищі у першому випадку і початкова (при $t = 0$) концентрація в біофазі у другому; λ – коефіцієнт розподілу речовини між біофазою і оточуючим середовищем; k і χ – сталі накопичення та виділення. На рис. 4.1 наведено графічне зображення накопичення речовини в організмі, яке відбувається за експоненціальним законом.

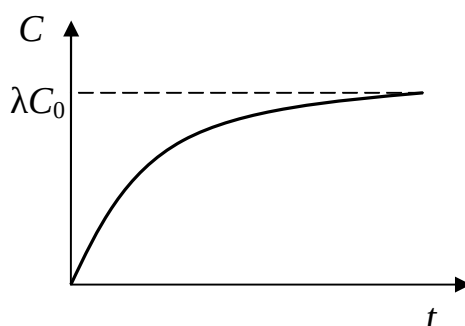


Рис. 4.1. Кінетична крива накопичення речовини в біологічній системі: C – концентрація речовини; t – час; C_0 – концентрація речовини в оточуючому середовищі (повітрі виробничого приміщення); λ – коефіцієнт розподілу речовини між повітрям і біологічною системою (повітря/кров)

Для практичного використання рівняння виділення часто замість концентрації (C) зручно мати справу з кількістю речовини (M), від чого вигляд рівняння не змінюється: $M = M_0 e^{-\chi t}$. Зникнення речовини з організму або його якої-небудь біофази може відбуватися не тільки шляхом виділення, але й метаболізму. При цьому вигляд рівняння залишається незмінним.

На рис. 4.2 наведено графік залежності виділення отрути. Якщо рівняння виділення прологарифмувати, воно прийме наступний вигляд: $\lg C = \lg C_0 - \frac{\chi}{2,3} t$.

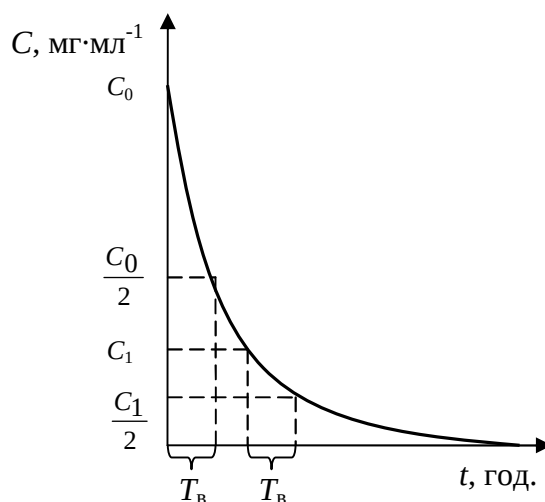


Рис. 4.2. Кінетична крива виділення отрути з організму

Ця логарифмічна форма є рівнянням прямої лінії в координатах $\lg C$ і t . На рис. 4.3 представлено логарифмічний графік того ж процесу.

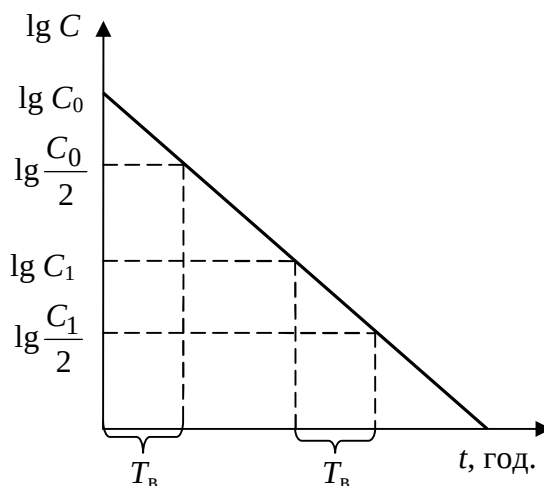


Рис. 4.3. Кінетична крива виділення отрути з організму в напівлогарифмічних координатах

Сталі накопичення k та виділення χ . Знаючи чисельне значення цих сталей для тієї або іншої сполуки і біологічної системи, можна легко розрахувати її концентрацію в системі у будь-який мо-

мент часу. Для цього тільки необхідно знати початковий вміст речовини при розгляданні її виділення, який може бути визначений експериментально або просто заданий. У випадку ж накопичення необхідно мати ще уявлення про величину λ .

Сталі k і χ мають розмірність зворотну часу. Наприклад, у рівнянні виділення речовини співмножник $e^{-\chi t}$ повинен бути безрозмірною величиною, що можливо тільки за умови безрозмірності показника ступеню. Оскільки t вимірюється в одиницях часу (с, хв., год.), χ для дотримання безрозмірності повинна вимірюватися у зворотних одиницях часу (1/с, 1/хв., 1/год., ...).

Фізична суть сталих така: χ показує, яка частина від наявної в біологічній системі кількості речовини виділяється за кожен одиницю часу. Відповідно k є постійною частиною від максимально можливої кількості речовини в біологічній системі, що накопичується в кожен одиницю часу.

Періоди напіввиділення та напівнасичення. Із сталими k і χ тісно пов'язані сталі, які називаються періодами напіввиділення та напівнасичення.

Період напіввиділення (T_b) є проміжком часу, протягом якого виділяється половина від наявної в біологічній системі речовини. Користуючись рівнянням виділення, це можна представити наступним чином: $\frac{C_0}{2} = C_0 e^{-\chi T}$ або $e^{-\chi T} = \frac{1}{2}$. Логарифмуючи останнє рівняння, маємо: $\chi T = \ln 2 = 0,693$. Звідси простежується чисельний зв'язок між сталою виділення та періодом напіввиділення, котрим користуються для розрахунку однієї величини за другою:

$$\chi = \frac{0,693}{T_b}; T_b = \frac{0,693}{\chi}. \quad (4.1)$$

Аналогічно для періоду напівнакопичення, якщо він невеликий:

$$k = \frac{0,693}{T_h}, T_h = \frac{0,693}{k}. \quad (4.2)$$

Величина T_b може бути легко знайдена графічно. На рис. 4.3 показано два способи визначення T_b із експериментальних даних

щодо виділення речовини, представлених в напівлогарифмічних координатах C і t , як це видно за рис. 4.2. Проте перевагу віддають використанню прямолінійних графіків.

При цьому не має значення, за рахунок яких процесів відбувається зникання отрути. Воно може бути пов'язане з виділенням речовини одним або декількома шляхами, з її розщепленням, зв'язуванням і т. д. Це поняття чисто фізіологічне, котре характеризує систему організм-речовина. У загальному випадку всі процеси зникання отрути об'єднують поняттям елімінація (дослівно елімінація – виключення).

Очевидно, що чим менше період напівіснування речовини в організмі, тим менше підстав для проявлення кумулятивних властивостей у цієї речовини, і навпаки.

Уявний об'єм розподілення речовини в організмі V . Ця величина є фіктивним об'ємом, який займала би речовина в організмі у стані рівноваги за умови її рівномірного розподілення:

$$V = \frac{W}{C}, \quad (4.3)$$

де W – кількість речовини в організмі у вагових одиницях; C – її концентрація в тій тканині, через яку вводиться об'єм розподілення. Наприклад, W – в мг, C – в $\text{мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ плазми. Тоді V – в мл за даними визначення речовини у плазмі. Якщо визначити C в другій тканині, наприклад, м'язовій, то розрахований V буде іншим.

Об'єм розподілення характеризує здатність речовини проникати до різних тканин тіла, зв'язуватися з біологічними компонентами і відкладатися в яких-небудь областях організму.

Методи розрахунку V . Якщо дифузійна рівновага введеної в кров речовини встановлюється протягом декількох хвилин, то визначення V не представляє труднощів. З цією метою через декілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції певної дози речовини необхідно зробити кілька послідовних визначень її концентрації в крові. Отримані цифри нададуть можливість побудувати графік у напівлогарифмічних координатах, подібний графіку на рис. 4.3. Його прямолінійність буде свідчити про дифузійну рівновагу. Екстраполяція графіка до перетинання з ординатою дозволить знайти величину C_0 , що буде цілком достатнім для розрахунку V за рівнянням:

$$V = \frac{W}{C_0}. \quad (4.4)$$

Другий спосіб розрахунку V вимагає визначення речовини в сечі і в плазмі, але виключає необхідність швидкого встановлення дифузійної рівноваги:

$$V = \frac{W - M_t}{C_t}, \quad (4.5)$$

де W – кількість введеної речовини; M_t – її кількість, виділена в сечу до моменту t ; C_t – концентрація в плазмі в момент t . Чисельник відповідає кількості речовини в організмі в момент t .

Розглянемо приклад останнього розрахунку. Через t год. після внутрішньовенного введення 2 г речовини її концентрація в плазмі складає $0,06 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. У сечу за цей час виділяється 0,62 г. Розрахуємо V :

$$V = \frac{200 - 620}{0,06} = 23000 \text{ мл.}$$

На підставі визначення V у ряді випадків можна одразу зробити практично важливі висновки. Так, об'єм розподілення багатьох речовин у дорослих людей дорівнює 14 л, що відповідає середньо об'єму позаклітинної води. За умови же проникнення речовини всередину клітин він може збільшуватися до 42 л. Остання цифра характеризує середній об'єм всієї води у тілі дорослої людини. В наведеному прикладі почалось проникнення речовини всередину клітин.

Між періодом напіввиділення сполук, які виводяться із сечею, і об'ємом розподілення існує зв'язок:

$$T_b = \ln 2 \frac{V}{K}, \quad (4.6)$$

де K – нирковий кліренс.

Нирковий кліренс K розраховується через концентрацію речовини в плазмі ($C_{\text{пл}}$) та сечі (C_c) і об'єм сечі, що виділяється за одну хвилину (v):

$$K = \frac{C_c \cdot v}{C_{пл}}. \quad (4.7)$$

Чисельні значення параметрів токсикокінетики є величинами статистичними.

4.2 Основні токсикокінетичні залежності

1) **Накопичення в організмі речовин при їх періодичному вдиханні.** Цей випадок має місце, наприклад, в умовах періодичної роботи в забрудненій атмосфері. При цьому процес роботи супроводжується надходженням чужорідних речовин до організму і, якщо вони не зазнають достатньо швидких перетворень, накопиченням їх в організмі. В період же відпочинку речовини виділяються із організму. Ритмічна зміна праці в одних і тих самих умовах і наступного відпочинку дозволяє дати математичне описання поведінки речовини в організмі, графічна інтерпретація якого представлена на рис. 4.4. Із рисунку видно, що якщо за час відпочинку, щоденного або протягом вихідних днів, не встигає виділитися вся речовина, що надійшла до організму, то відбувається її поступове накопичення.

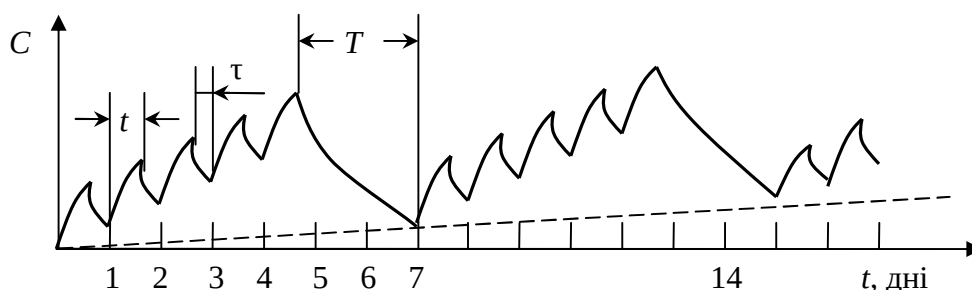


Рис. 4.4. Процес насичення організму газоподібною речовиною та її виділення в періоди відпочинку в умовах п'ятиденного робочого тижня: t – період роботи в умовах вдихання газоподібної речовини; τ – період щоденного відпочинку; T – період відпочинку, що включає два вихідні дні

2) **Накопичення речовини, яка піддається в організмі перетворенню (біотрансформації).** Вводимо нову сталу – сталу розщеплення речовини в організмі (χ). Отримаємо наступну математичну модель:

$$C = \frac{k\lambda C_0}{k + \chi} \cdot \left[1 - e^{-(k+\chi)t} \right], \quad (4.8)$$

де C_0 – концентрація речовини в оточуючому середовищі.

Із рівняння видно, що границя накопичення залежить, окрім концентрації у зовнішньому середовищі та коефіцієнту розподілення, від відношення величин сталих накопичення та розщеплення, що спостерігається при $t \rightarrow \infty$. Насичення біологічної системи реагуючою речовиною відбувається швидше, ніж подібною за всіма фізико-хімічними властивостями, проте нереагуючою речовиною (рис. 4.5).

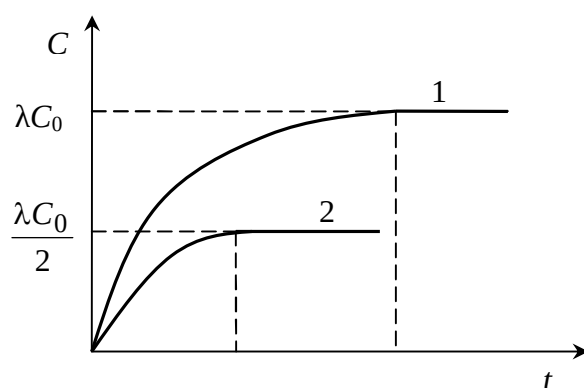


Рис. 4.5. Графічне зображення законів, за якими відбувається накопичення в біологічній системі нереагуючих (1) та реагуючих (2) речовин при однаковій C_0 і рівних λ

Розглянемо декілька приватних випадків:

1. Припустимо, що накопичення відбувається значно швидше розщеплення, тобто $k \gg \chi$. Тоді χ можна знехтувати у порівнянні з k і рівняння прийме вигляд: $C = \lambda C_0 (1 - e^{-kt})$. Це вже відоме нам рівняння для нереагуючих речовин, чого і належало чекати.

2. Припустимо, що сталі накопичення та розщеплення рівні ($k = \chi$). Замінив у цьому випадку χ на k маємо: $C = \frac{1}{2} \lambda C_0 (1 - e^{-2kt})$. Спрямувавши $t \rightarrow \infty$, отримаємо границю, до якої буде прямувати концентрація речовини: $C \rightarrow \frac{1}{2} \lambda C_0$. Границя в цьому випадку в 2 рази нижча, ніж у випадку нереагуючої речовини (при тих самих λ і

C_0), досягається же вона в 2 рази швидше, що наочно видно із рис. 4.5.

3. Припустимо, що розщеплення відбувається значно швидше, ніж накопичення, тобто $k \ll \chi$. Тоді $C = \frac{k\lambda C_0}{\chi}(1 - e^{-\chi t})$. При $t \rightarrow \infty$

$$C \rightarrow \frac{k}{\chi} \lambda C_0.$$

Очевидно, що для розщеплення речовини необхідне попереднє її накопичення, хоча б і в незначній кількості. При цьому швидкість розпаду речовини, вимірювана кількістю молекул, що розпадаються в одиницю часу, буде тим більша, чим вище загальний вміст речовини. При певній концентрації швидкість розпаду врівноважується зі швидкістю надходження, що і визначає насичення біологічної системи.

Отже, накопичення речовини в біологічній системі і у даному випадку існує, проте його верхня границя низька, і тим нижча, чим менше k у порівнянні з χ . У межі ця границя прямує до 0.

3) **Зміна вмісту отрути в крові.** Випадок, коли якась кількість хімічної сполуки в силу тих або інших обставин потрапляє всередину організму. Позначимо цю кількість індексом D . Сполука буде всмоктуватися в кров із сталою k . Із крові вона відразу ж почне виділятися за рахунок подальшого розподілення та різних процесів елімінації (виключення). Припустимо сумарну сталу виділення рівною χ .

Графік зміни вмісту речовини в крові виявиться величиною сумарною, котра відображає одночасне протікання обох вказаних процесів. Цей графік разом з його складовими представлений на рис. 4.6. Враховуючи, що надходження речовини (крива 1) описується законом $Y_1 = D(1 - e^{-kt})$, а виділення (крива 2) – законом $Y_2 = De^{-\chi t}$, і приймаючи до уваги одночасність протікання обох процесів, можна вивести математичний закон, який характеризує фактичну зміну концентрації сполуки в крові (Y). Цей закон описується рівнянням

$$Y_{\text{кр}} = \frac{Dk}{\chi - k} (e^{-kt} - e^{-\chi t}). \quad (4.9)$$

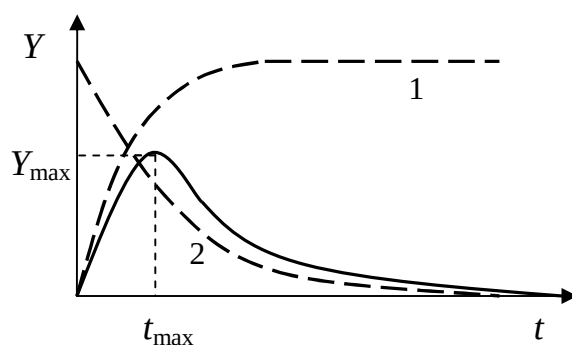


Рис. 4.6. Зміна вмісту речовини в крові при всмоктуванні її відомої дози D і одночасному виділенні

Ця модель є математичною формою сумарного графіка на рис. 4.6. Із графіка видно, що в певний момент часу $t_{\max}$ вміст речовини в крові досягне максимального значення. Визначення цього моменту може представляти практичний інтерес. Знайти $t_{\max}$ неважко; результат буде наступним:

$$t_{\max} = \frac{1}{k - \chi} \ln \frac{k}{\chi}. \quad (4.10)$$

При підстановці цього моменту $t_{\max}$ у модель процесу отримаємо величину найбільшого підйому вмісту речовини в крові:

$$Y_{\max} = D \left(\frac{k}{\chi} \right)^{\frac{\chi}{\chi - k}}. \quad (4.11)$$

Приклад розглянутого випадку наведений на рис. 4.7. Речовина швидко з'являється в крові, досягає максимального рівня, а далі переважає процес очищення крові. Одночасно з цим отрута виділяється із сечею.

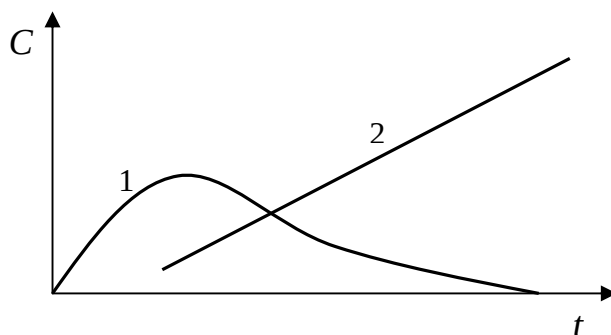


Рис. 4.7. Визначення вмісту отрути в крові (1) та в сечі (2)

Ще важливішою є можливість розраховувати концентрацію в крові при вдиханні тваринами парів різних отрут – неелектролітів. М.В. Лазарєв (1947) в найбільш загальному вигляді описує кінетику надходження хімічних речовин у живу клітину наступним чином:

$$C = C_0(1 - e^{-\alpha t}), \quad (4.12)$$

де C – концентрація речовини в клітині в момент часу t ; C_0 – концентрація речовини в оточуючому клітину середовищі; α – деяка стала, яка характеризує швидкість надходження даної речовини до клітини; e – основа натурального логарифма.

Стосовно надходження хімічних речовин в кров відповідні рівняння виведені Гендерсоном та Хаггардом (1930), а пізніше М.О. Толоконцевим (1960), котрий спирався на експериментальне визначення вмісту бензину, хлороформу та етилового спирту в крові при інгаляційному отруєнні кроликів. У найбільш зручному вигляді рівняння представлено О.І. Любліною:

$$C = \lambda \cdot C_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{\lambda}} \right), \quad (4.13)$$

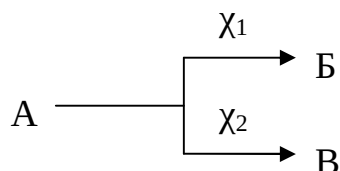
де C – концентрація речовини до часу t ; C_0 – концентрація речовини у вдихуваному повітрі; λ – коефіцієнт розподілення речовини між кров'ю та повітрям.

Нерідко, а саме для добре розчинних у воді неелектролітів, невідомий коефіцієнт розподілення кров-повітря може бути замінений близьким йому коефіцієнтом розчинності парів у воді. Для мало-розчинних у воді неелектролітів вище наведене рівняння незастосовуване, так як λ у воді та крові в цих випадках істотно відрізняються один від одного.

4) Виділення отрути із організму. Найпростішим випадком звільнення організму від отрути є його експоненціальне виділення, коли отрута не змінюється в організмі та виділяється тільки яким-небудь одним шляхом, наприклад, із сечею. У протилежному випадку загальна картина зникнення отрути із організму ускладнюється. Розглянемо наступні приклади.

а) Очищення індивідуальної тканини.

Звільнення організму від отрути відбувається кількома незалежними шляхами: наприклад, із сечею, з видихуваним повітрям, шляхом метаболізму та ін. Якщо таких шляхів два, то процес можна представити у вигляді схеми:



де A – кількість речовини в організмі, $Б$ та $В$ – кількості речовини, еліміновані цими шляхами зі сталими χ_1 та χ_2 . В даному випадку модель виділення наступна:

$$A = A_0 e^{-(\chi_1 + \chi_2)t}, \quad (4.14)$$

де A_0 – початковий вміст речовини в організмі.

Ця модель відрізняється від простої експоненціальної тільки тим, що роль сталої виділення χ у ній відіграє сума сталих виділення за двома незалежними шляхами: $(\chi_1 + \chi_2)$. Очевидно, що у випадку трьох або більше незалежних шляхів елімінування речовини модель ускладниться внаслідок збільшення суми сталих елімінації, проте принципово не зміниться. Дана модель застосовувана не до очищення всього організму, а однієї тканини або органа.

На графіку в напівлогарифмічних координатах процес виділення буде виражатися прямою лінією. Проте вищенаведені випадки рідкісні. Вони іноді зустрічаються, коли вивчається очищення якоїсь індивідуальної тканини при наявності одного ступеня зв'язаності речовини в тканині.

б) Виділення отрути з тканини при різних формах зв'язаності або з різних тканин.

У випадках цілого організму проста експонента є, як правило, неадекватною. В таких випадках експериментальні точки в напівлогарифмічному масштабі не уміщуються на пряму. У розміщенні точок часто вдається виділити декілька прямих. В цих вельми звичайних випадках результуюча крива виділення речовини є сумарною кривою, складеною із ряду кривих.

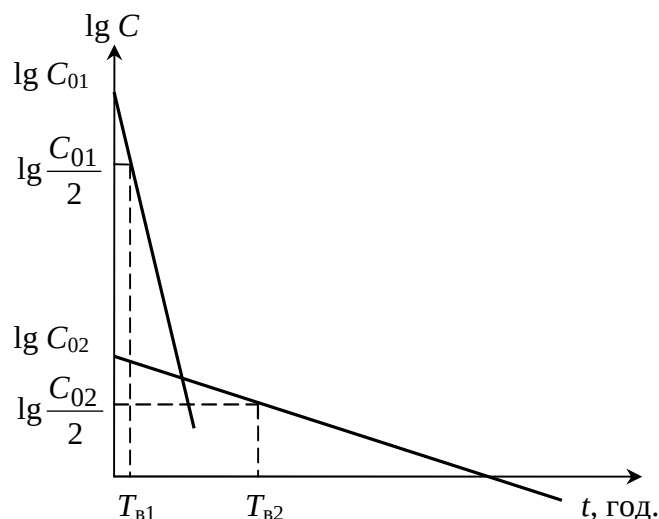


Рис. 4.8. Зниження концентрації сірковуглецю CS_2 у підшкірному жирі білих пацюків

На рис. 4.8 в напівлогарифмічних координатах представлені результати експериментального вивчення виділення сірковуглецю з підшкірної жирової клітковини пацюків після їх тривалого отруєння парами цієї сполуки. Із рисунка видно, що експериментальні точки непогано вміщуються на двох прямих. Кожна з цих прямих є індивідуальною експонентою, а в сумі вони дають складну криву виділення. Кожна пряма може бути продовжена до перетинання з віссю $\lg C$. Точка перетину є величиною $\lg C_0$, через який одразу визначається значення C_0 , яке є коефіцієнтом при експоненті. В нашому прикладі $C_{01} = 8,66 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ та $C_{02} = 0,052 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Сталі виділення χ_1 та χ_2 можна знайти через період напіввиділення T_b , котрий достатньо просто визначається графічним способом, як показано на рис. 8. В нашому прикладі $T_{b1} = 1,5 \text{ год.}$, $T_{b2} = 19,75 \text{ год.}$ Відповідно $\chi_1 = 0,46 \text{ год.}^{-1}$, $\chi_2 = 0,035 \text{ год.}^{-1}$. В результаті повне рівняння виділення сірковуглецю з підшкірного жиру пацюків має наступний вигляд:

$$C = C_{01} \cdot e^{-\chi_1 t} + C_{02} \cdot e^{-\chi_2 t} = 8,66e^{-0,46t} + 0,052e^{-0,035t}.$$

Рівняння вказує на те, що сірковуглець у підшкірному жирі за ступенем зв'язаності знаходиться у двох різних станах: більш лабільному та менш лабільному. Останній виділяється протягом тривалішого часу.

При вивченні виділення свинцю із крові експериментальних тварин отриманий в напівлогарифмічних координатах графік вдалося розкласти на 4 прямі.

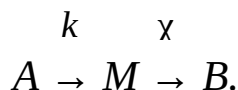
Це відповідає чотирьохекспоненціальному процесу виділення, конкретне описання якого в математичних термінах наступне:

$$C = 18e^{-0,8t} + 4e^{-0,04t} + 1,1e^{-0,007t} + 0,16e^{-0,0006t}.$$

Наведені рівняння свідчать про багатофазність об'єкту, з якого спостерігається зникнення досліджуваної речовини. При цьому багатофазність належить розуміти не тільки буквально, у вигляді, наприклад, різних тканин, які різко між собою відрізняються за фізико-хімічними властивостями, але й у вигляді різного зв'язку речовини з тканинними структурами однієї тканини. Прикладом останнього є двохекспоненціальне виділення сірковуглецю з підшкірного жиру пацюків. Чотирьохекспоненціальний же вираз для свинцю пов'язується з його виділенням із наступних тканин (наведені в порядку зменшення швидкості виділення): кров і деякі м'які тканини, м'язи, шкіра, кістки.

в) *Випадок виділення метаболіту.*

Речовина A із сталою k перетворюється в один метаболіт M , який із сталою χ виводиться одним шляхом, наприклад із сечею:



В даному випадку протікають два послідовних процеси. Перший із них визначається експоненціальною закономірністю. Швидкість другого є сумарною величиною, що складається зі зменшення метаболіту та його утворення із попередника A . Виділення метаболіту відбувається за рівнянням

$$M = \frac{kA_0}{\chi - k}(e^{-kt} - e^{-\chi t}), \quad (4.15)$$

де A_0 – початковий вміст речовини у біологічній структурі.

Виділена з сечею кількість метаболіту B в кожний момент часу буде дорівнювати:

$$B = A_0 - (A_t + M), \quad A_0 = A_t + M + B. \quad (4.16)$$

На рис. 4.9 наведені графіки зміни A , M та B . Кількість метаболіту, що виділяється, слідує екстремальній залежності; найвища точка кривої виділення відповідає максимальній швидкості процесу. Ця максимальна швидкість досягається в момент $t_{\max}$, що дорівнює:

$$t_{\max} = \frac{2,3}{\chi - k} \lg \frac{\chi}{k}. \quad (4.17)$$

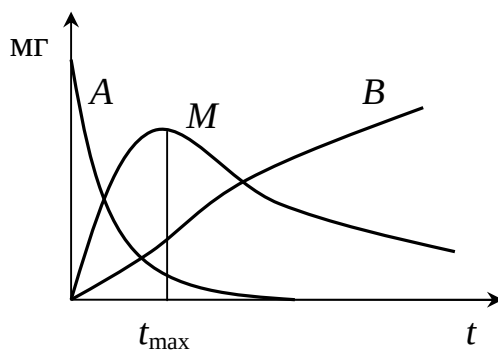


Рис. 4.9. Зміна концентрації речовини (A) та її метаболітів (M) у крові та виділення метаболіту з сечею (B)

4.3 Кінетика токсичного ефекту

Співвідношення між кінетикою виділення речовини та зменшенням його біологічної дії. Розглянемо найбільш звичайний випадок, коли біологічний ефект визначається самою речовиною, а не його метаболітами. Сила біологічної дії речовини I частіше за все змінюється лінійно з логарифмом її вмісту в організмі C , що може бути виражено рівнянням прямої лінії, широко поширеним у фармакології:

$$I = m \lg C + i, \quad (4.18)$$

де m та i – сталі, причому m є нахилом прямої в координатах I та $\lg C$, а i зазвичай негативне.

Нехай зменшення вмісту речовини в організмі відповідає кінетиці першого порядку. Логарифмічний вигляд цієї залежності нам вже знайомий:

$$\lg C = \lg C_0 - \frac{\chi}{2,3} t.$$

Розглянемо сумісно ці два рівняння. Підстановка I_gC із першого рівняння у друге дає

$$\frac{I-i}{m} = \frac{I_0-i}{m} - \frac{\chi}{2,3}t, \quad (4.19)$$

або після скорочень:

$$I = I_0 - \frac{\chi m}{2,3}t. \quad (4.20)$$

Рівняння показує, що зменшення біологічної активності з часом, по мірі експоненціального виведення речовини з організму, є лінійним. Отже, зниження вмісту речовини в організмі експоненціальне, а зниження її біологічної дії лінійне, тобто йде з постійною швидкістю. Справжній висновок знаходиться в суперечності з частим ствердженням, що зміна біологічної дії з часом паралельна концентрації речовини або її вмісту в організмі.

Рівняння демонструє зв'язок інтенсивності токсичної дії зі сталою виділення.

4.4 Розрахунок відсотка вмісту в крові карбоксигемоглобіну

Несприятливий вплив СО пов'язують, перш за все, з його здатністю утворювати карбоксигемоглобін. Тому в якості граничних концентрацій цієї речовини в повітрі приймають такі, котрі сприяють накопиченню карбоксигемоглобіну в крові до рівня 4 %, так як при досягненні цього рівня стан організму погіршується та підвищується ступінь небезпеки для облич, що страждають захворюваннями серцево-судинної системи.

Таблиця 4.1

Концентрація СО в оточуючому повітрі і час, необхідний для досягнення 4 % рівня карбоксигемоглобіну в крові людини

Концентрація, $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$	Експозиція, год.
117	1
35	8
29	24

В табл. 4.1 показано, скільки часу необхідно для того, щоб вміст карбоксигемоглобіну в крові людини при легкому фізичному навантаженні піднявся від початкового низького рівня ($\approx 0,5\%$) до 4% в залежності від різних концентрацій CO у повітрі.

Відомі формули, які дозволяють розраховувати вміст карбоксигемоглобіну в крові при отруєнні людини або тварин окислом вуглецю. Формула Гендерсона та Хаггарда:

$$X = \frac{P_{CO} \cdot 300 \cdot 100}{P_{O_2} + 300 \cdot P_{CO}}, \quad (4.21)$$

де X – відсоток утвореного в крові карб оксигемоглобіну, %; P_{CO} та P_{O_2} – парціальні тиски окислу вуглецю і кисню у повітрі, що впливають на організм.

Більш розповсюдженою є інша формула:

$$X = \frac{100}{0,006518 \frac{V_{O_2}}{V_{CO}} + 1}, \quad (4.22)$$

де V_{O_2} та V_{CO} – вміст кисню і окислу вуглецю (%) у вдихуваному повітрі.

Приклади розв'язання задач

1) Визначте уявний об'єм розподілення токсичної речовини, якщо протягом 90 хв. після її внутрішньовенного введення в дозі 1,8 г, концентрація в крові складала $0,025 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$. У сечу за цей час виділилося 0,75 г.

Дано:

$t = 90 \text{ хв.}$

$W = 1,8 \text{ г}$

$C_t = 0,025 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$

$M_t = 0,75 \text{ г}$

Знайти: V

Розв'язання:

Час встановлення дифузійної рівноваги тривалий (90 хв.), що обумовлює вибір рівняння для розрахунку V .

$$V = \frac{W - M_t}{C_t} = \frac{1800 - 750}{0,025} = 42000 \text{ мл} = 42 \text{ л.}$$

Високе значення V свідчить про перехід речовини у внутрішньоклітинну рідину – системне забруднення організму.

Відповідь: $V = 42$ л.

2) Розрахуйте період напіввиділення речовини з організму, якщо протягом 80 хв. концентрація отрути в сечі $0,075 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$, а добовий об'єм сечі 2,3 л. Уявний об'єм розподілення і концентрації речовини в плазмі крові прийняти рівними умовам попередньої задачі.

Дано:

$t = 80$ хв.

$C_c = 0,075 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$

$V_c = 2,3$ л

$C_{\text{пл}} = 0,025 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$

$V = 42$ л

Розв'язання:

$$T_B = \ln 2 \cdot \frac{V}{K} = \frac{0,693 \cdot V}{K},$$

де K – нирковий кліренс: $K = \frac{C_c \cdot v}{C_{\text{пл}}}$.

Об'єм сечі за одну хвилину дорівнює

$$v = \frac{V_c}{24 \cdot 60} = \frac{2,3}{24 \cdot 60} = 0,0016 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1}.$$

$$\text{Звідси } K = \frac{0,0016 \cdot 0,075}{0,025} = 0,0048 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} = 4,8 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1}.$$

$$\text{Тоді } T_B = \frac{0,693 \cdot 42000}{4,8} = 6063,8 \text{ хв.} = 101 \text{ год.}$$

Відповідь: $T_B = 101$ год.

3) Визначте уявний об'єм розподілення речовини, якщо після внутрішньовенного введення 0,6 г токсичної речовини через 0,8 хв. її вміст у плазмі крові складає $0,289 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$, а через 2,5 хв. – $0,1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$.

Дано:

$D = 0,6$ г

$t_1 = 0,8$ хв.

$t_2 = 2,5$ хв.

$C_1 = 0,289 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$

$C_2 = 0,1 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$

Розв'язання:

Уявний об'єм розподілення в умовах швидкого встановлення дифузійної рівноваги знаходять за формулою

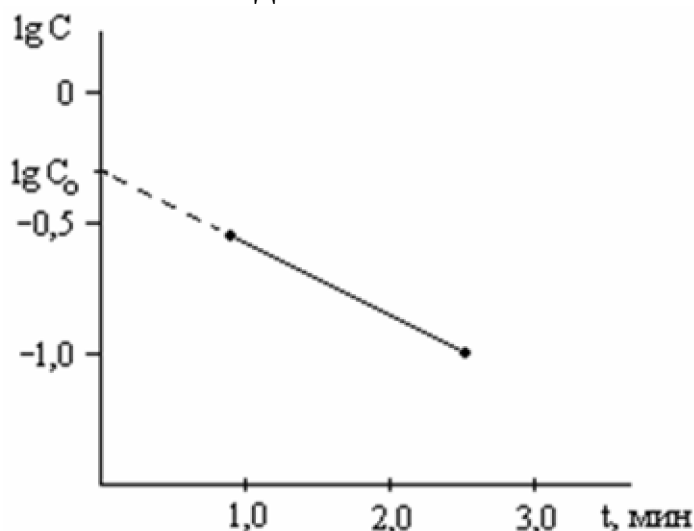
Знайти: V

$$V = \frac{D}{C_0},$$

де C_0 знаходиться в точці перетинання прямої в координатах $\lg C - t$ з віссю ординат.

Побудуємо графік $\lg C - t$ за наявними даними:

t , хв.	0,8	2,5
C , мг·мл ⁻¹	0,289	0,1
$\lg C$	-0,54	-1,0



При екстраполяції прямої на вісь $\lg C$ одержуємо значення $\lg C_0$: $\lg C_0 = -0,32$, звідки $C_0 = 0,48$ мг·мл⁻¹.

$$\text{Тоді } V = \frac{D}{C_0} = \frac{0,6 \cdot 10^3}{0,48} = 1250 \text{ мл} = 1,25 \text{ л.}$$

Маленьке значення уявного об'єму розподілення свідчить про вміст отрути тільки в позаклітинній рідині.

Відповідь: $V = 1,25$ л.

4) Виведіть кінетичне рівняння виділення токсичної речовини з організму, якщо надані наступні експериментальні дані:

t , хв.	5	10	15	20	25
C , мг·мл ⁻¹	2,512	1,0	0,390	0,160	0,063

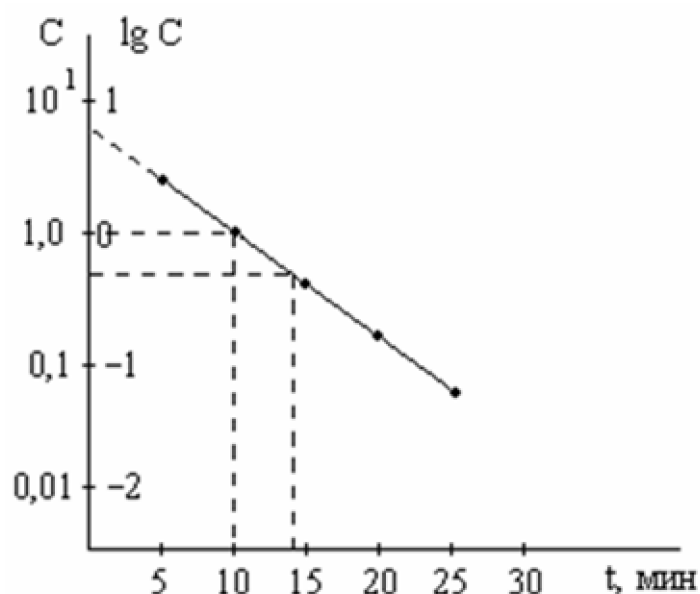
Дано:
Залежність $C - t$

Знайти: значення C_0 і χ у рівнянні виділення отрути

Розв'язання:

а) Побудуємо графік виділення речовини в напівлогарифмічних координатах $\lg C - t$:

t , хв.	5	10	15	20	25
C , мг·мл ⁻¹	2,512	1,0	0,39	0,16	0,063
$\lg C$	0,4	0	-0,41	-0,80	-1,2



Так як залежність $\lg C - t$ є прямою лінією, то кінетичне рівняння виділення в загальному вигляді можна записати так

$$C = C_0 e^{-\chi t}.$$

б) $\lg C_0$ можна знайти шляхом екстраполяції залежності $\lg C - t$ на нульовий час: $\lg C_0 = 0,8$, звідки $C_0 = 6,3 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$.

в) Період напіввиділення знайдемо в такий спосіб. Візьмемо дві концентрації, які розрізняються в два рази, наприклад $C_1 = 1,0 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ($\lg C_1 = 0$) і $C_2 = 0,5 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ ($\lg C_2 = -0,3$). Різниця часу виділення отрути при цих концентраціях, знайдена графічно, буде дорівнювати T_B . За графіком знаходимо, що для $C_1 = 1,0 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ $T_1 = 10 \text{ хв.}$, а для $C_2 = 0,5 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ $T_2 = 13,75 \text{ хв.}$

$$\Delta T = T_B = T_2 - T_1 = 13,75 - 10 = 3,75 \text{ хв.}$$

$$\text{Звідси } \chi = \frac{0,693}{3,75} = 0,185 \text{ хв}^{-1}.$$

Таким чином, кінетичне рівняння виділення отрути з організму наступне

$$C = 6,3 \cdot e^{-0,185t}.$$

$$\text{Відповідь: } C = 6,3 \cdot e^{-0,185t}; C_0 = 6,3 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}; \chi = 0,185 \text{ хв}^{-1}.$$

5) Період напівнакопичення речовини в організмі дорівнює 8,4 хв., а кількість отрути, що надходить, 0,4 мг. Визначте максимальний вміст речовини в крові і час, за який досягається цей максимум. (Вихідні дані по виділенню наведені у попередній задачі).

Дано: $T_H = 8,4$ хв. $D = 0,4$ г	Розв'язання: З розв'язання попередньої задачі відомо, що $\chi = 0,185$ хв ⁻¹ . Період напівнакопичення речовини в організмі $k = \frac{0,693}{T_H} = \frac{0,693}{8,4} = 0,0825$ хв ⁻¹ .
Знайти: $Y_{\max}, t_{\max}$	

Звідси:

$$Y_{\max} = D \left(\frac{k}{\chi} \right)^{\frac{\chi}{\chi - k}} = 0,4 \left(\frac{0,0825}{0,185} \right)^{\frac{0,185}{0,185 - 0,0825}} =$$

$$= 0,4 \cdot 0,446^{1,8} = 0,4 \cdot 0,23 = 0,093 \text{ мг.}$$

$$t_{\max} = \frac{1}{k - \chi} \ln \frac{k}{\chi} = \frac{2,3 \lg \frac{k}{\chi}}{k - \chi}, \text{ тоді}$$

$$t_{\max} = \frac{2,3 \lg \frac{0,0825}{0,185}}{0,0825 - 0,185} = \frac{2,3(-0,35)}{-0,1025} = 7,85 \text{ хв.}$$

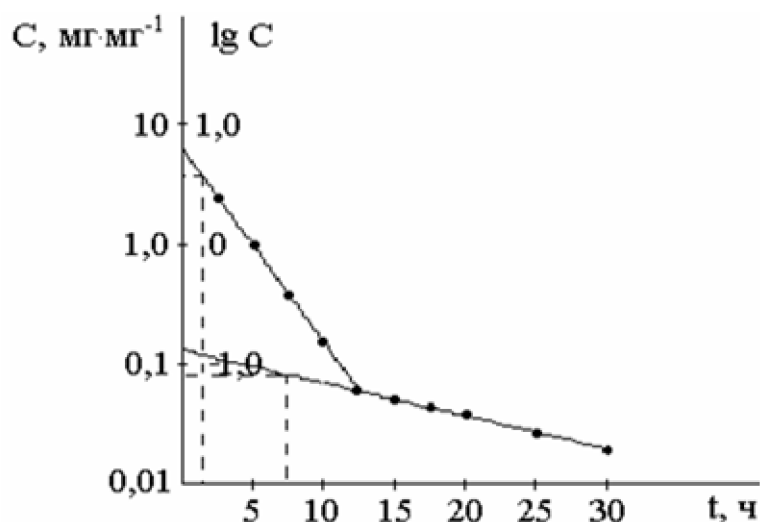
Відповідь: $Y_{\max} = 0,093$ мг; $t_{\max} = 7,85$ хв.

6) Виведіть кінетичне рівняння виділення токсичної речовини з організму за наступними експериментальними даними:

t , год.	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20	25	30
$C_{\text{жир. кліт.}}$, мг·мл ⁻¹	2,51	1,0	0,39	0,16	0,06	0,05	0,04	0,035	0,025	0,018

Дано: Залежність $C - t$	Розв'язання: а) Побудуємо графік виділення отрути з організму в напівлогарифмічних координатах $\lg C - t$:
Знайти: C_{0i}, χ_i	

t , год.	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20	25	30
C , мг·мл ⁻¹	2,51	1,0	0,39	0,16	0,06	0,05	0,04	0,035	0,025	0,018
$\lg C$	0,40	0	-0,41	-0,80	-1,22	-1,30	-1,40	-1,46	-1,60	-1,74



Так як залежність $\lg C - t$ представляє собою ламану, то кінетичне рівняння виділення в загальному вигляді можна записати як

$$C = C_{01} \cdot e^{-\chi_1 t} + C_{02} \cdot e^{-\chi_2 t}.$$

б) Значення $\lg C_0$ можна знайти шляхом екстраполяції прямої залежності $\lg C - t$ на нульовий час.

$$\lg C_{01} = 0,9, \text{ звідси } C_{01} = 7,94 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1};$$

$$\lg C_{02} = -0,82, C_{02} = 0,15 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}.$$

в) Знайдемо значення χ_1 і χ_2 . Для цього необхідно знати величини T_{B1} і T_{B2} . Скористаємося значеннями C_{01} і C_{02} (при $t = 0$) і

половинними значеннями $\frac{C_{01}}{2} = \frac{7,94}{2} = 3,97 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ і

$$\frac{C_{02}}{2} = \frac{0,15}{2} = 0,075 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}. \text{ Відповідні їм значення логарифмів:}$$

$$\lg \frac{C_{01}}{2} = \lg 3,97 = 0,6; \lg \frac{C_{02}}{2} = \lg 0,075 = -1,12.$$

За значеннями $\lg \frac{C_{01}}{2}$ і $\lg \frac{C_{02}}{2}$ графічно знаходимо

$$T_{B1} = 1,8 \text{ год. і } T_{B2} = 7,5 \text{ год.}$$

$$\text{Тоді } \chi_1 = \frac{0,693}{T_{B1}} = \frac{0,693}{1,8} = 0,385 \text{ год.}^{-1}, \chi_2 = \frac{0,693}{T_{B2}} = \frac{0,693}{7,5} = 0,092 \text{ год.}^{-1}$$

Отже, кінетичне рівняння виділення речовини має вигляд:

$$C = 7,94e^{-0,385t} + 0,15e^{-0,092t}.$$

$$\text{Відповідь: } C = 7,94e^{-0,385t} + 0,15e^{-0,092t}; C_{01} = 7,94 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1};$$

$$C_{02} = 0,15 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}; \chi_1 = 0,385 \text{ год.}^{-1}; \chi_2 = 0,092 \text{ год.}^{-1}$$

Завдання для самоконтролю

1) Розрахуйте період напіввиділення і уявний об'єм розподілення отрути, якщо через 120 хв. після її внутрішньовенного введення в дозі 0,78 г, її концентрація в плазмі крові складала $0,016 \text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$, а в сечі – $0,036 \text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$. У сечу за цей час виділилося 0,158 г речовини. Добовий об'єм сечі 2,15 л. Про який характер розподілення речовини свідчить значення V ? (Відповідь: 38,9 л; 134 год.).

2) Виведіть кінетичне рівняння виділення токсичної речовини з організму за нижчеподаними даними. Визначте максимальний вміст отрути в плазмі крові і час, протягом якого досягається цей максимум, якщо період напівнакопичення отрути дорівнює 18 г, а кількість отрути 1,4 г.

$C_{\text{пл.}}, \text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$	7,58	5,60	2,70	1,69	1,54	1,03	0,71
$t, \text{ хв.}$	2,5	5,0	10,0	15,0	20,0	25,0	30,0

(Відповідь: $C = 12,59e^{-0,198t} + 4,07e^{-0,05t}$; $Y_{\text{max } 1} = 0,0044 \text{ мг}$; $Y_{\text{max } 2} = 0,0169 \text{ мг}$; $t_{\text{max } 1} = 29,02 \text{ хв.}$; $t_{\text{max } 2} = 88,19 \text{ хв.}$).

Перелік тестових завдань за змістовним модулем «Токсикокінетика»

Вид тестового завдання: Оберіть правильну відповідь
(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань та класифікацій)

1. ФІЗИЧНА СУТЬ СТАЛОЇ ВИДІЛЕННЯ: χ ПОКАЗУЄ

- А) частину від наявної в біологічній системі кількості речовини, котра виділяється за все життя організму
- Б) частину від постійної концентрації в навколишньому середовищі, котра виділяється за одиницю часу
- В) частину від наявної в біологічній системі кількості речовини, котра виділяється в одиницю часу

2. ФІЗИЧНА СУТЬ СТАЛОЇ НАКОПИЧЕННЯ: k ПОКАЗУЄ

- А) частину від постійної концентрації речовини в навколишньому середовищі, що накопичується в одиницю часу
- Б) частину від максимально можливої кількості речовини в біологічній системі, що накопичується в одиницю часу
- В) частину від максимально можливої кількості речовини в біологічній системі, що накопичується за час життя організму

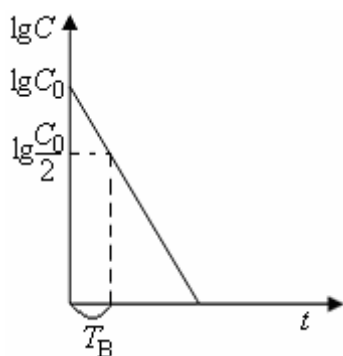
3. СИСТЕМНЕ ЗАБРУДНЕННЯ ОРГАНІЗМУ ВІДСУТНЄ ПРИ ЗНАЧЕННІ УЯВНОГО ОБ'ЄМУ РОЗПОДІЛЕННЯ

- А) $V < 10$ л
- Б) $V \approx 10$ л
- В) $V < 14$ л
- Г) $14 \text{ л} < V < 42 \text{ л}$
- Д) $V > 42$ л

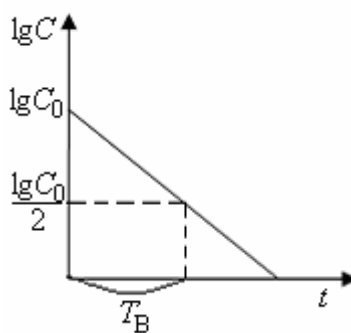
4. ПРО ПРОНИКНЕННЯ РЕЧОВИНИ УСЕРЕДИНУ КЛІТИН СВІДЧИТЬ ЗНАЧЕННЯ УЯВНОГО ОБ'ЄМУ РОЗПОДІЛЕННЯ

- А) $V < 14$ л
- Б) $14 \text{ л} < V < 42 \text{ л}$
- В) $V > 42$ л
- Г) $V \approx 10$ л

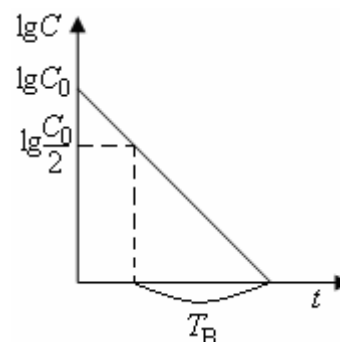
5. ПРАВИЛЬНИЙ ВАРІАНТ ГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРІОДУ НАПІВВИДІЛЕННЯ



а



б



в

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. ПАРАМЕТРИ ТОКСИКОКІНЕТИКИ

Параметр токсикокінетики

1) χ

2) V

3) k

Формула

А) $0,693/T_H$

Б) $\ln 2/T_B$

В) D/C

2. ТОКСИКОКІНЕТИЧНІ ЗАЛЕЖНОСТІ

Аналитичні залежності

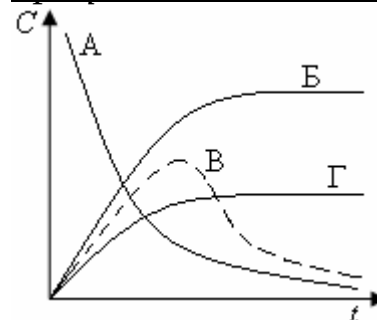
1) $C = C_0 \cdot e^{-\chi t}$

2) $C = \frac{C_0 \lambda}{2} (1 - e^{-2kt})$

3) $Y = \frac{Dk}{\chi - k} (e^{-kt} - e^{-\chi t})$

4) $C = C_0 \lambda (1 - e^{-kt})$

Графічні залежності



3. КІНЕТИКА НАКОПИЧЕННЯ РЕЧОВИНИ В ОРГАНІЗМІ

Речовина

Кінетичне рівняння
накопичення

Границя
накопичення

1) реагуюча

А) $C = \frac{C_0 \lambda}{2} (1 - e^{-2kt})$

I. $C_0 \lambda$

2) нереагуюча

Б) $C = \frac{C_0 \lambda k}{\chi} (1 - e^{-\chi t})$

II. $\frac{C_0 \lambda}{2}$

В) $C = C_0 \lambda (1 - e^{-kt})$

III. $\frac{k}{\chi} \lambda C_0$

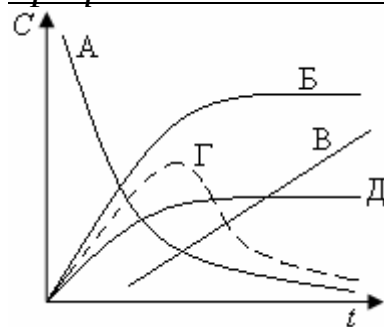
4. КІНЕТИКА НАКОПИЧЕННЯ РЕЧОВИНИ В ОРГАНІЗМІ

<u>Речовина</u>	<u>Границя накопичення</u>	<u>Час досягнення границі накопичення має тенденцію</u>
1) реагуюча	A) $\frac{C_0 \lambda}{2}$	I. подовжуватися
2) нереагуюча	Б) $\frac{k}{\chi} \lambda C_0$ В) $C_0 \lambda$	II. скорочуватися

5. ТОКСИКОКІНЕТИЧНІ ЗАЛЕЖНОСТІ

- Процес
- 1) накопичення нереагуючої речовини
 - 2) накопичення реагуючої речовини
 - 3) виділення з сечею
 - 4) концентрація в крові
 - 5) загальне виділення

Графічні залежності



6. КІНЕТИКА ВИДІЛЕННЯ РЕЧОВИНИ З ОРГАНІЗМУ

Процес виділення отрути

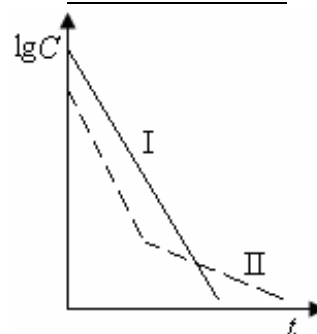
- 1) здійснюється різними шляхами
- 2) здійснюється одним шляхом, але з різних тканин

Аналітичні залежності

A) $C = C_{0_1} \cdot e^{-\chi_1 t} + C_{0_2} \cdot e^{-\chi_2 t}$

Б) $C = C_0 \cdot e^{-(\chi_1 + \chi_2) \cdot t}$

Графічні залежності



Вид тестового завдання: Оберіть правильну відповідь
(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань)

1. РІВНЯННЯ ВИДІЛЕННЯ CS_2 ІЗ ПІДШКІРНОГО ЖИРУ ПАЦІЮКІВ МАЄ ВИГЛЯД $C = 8,66 \cdot e^{-0,46t} + 0,052 \cdot e^{-0,035t}$. ВКАЖІТЬ ДОДАТОК, ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ БІЛЬШ ЛАБІЛЬНІЙ ФОРМИ ОТРУТИ

А) перший

Б) другий

У ЯКОЇ ФОРМИ ОТРУТИ ВИЩЕ ГРАНИЦЯ НАКОПИЧЕННЯ

1) лабільної

2) зв'язаної

2. РІВНЯННЯ ВИДІЛЕННЯ СВИНЦЮ З ОРГАНІЗМУ ПАЦІЮКІВ МАЄ ВИГЛЯД $C = 18 \cdot e^{-0,8t} + 4 \cdot e^{-0,04t} + 1,1 \cdot e^{-0,007t} + 0,16 \cdot e^{-0,0006t}$. ДАНИЙ ВИРАЗ ПОВ'ЯЗУЄТЬСЯ З РЯДОМ ВИДІЛЕННЯ ІЗ ТАКИХ БІОФАЗ:

А) кров, м'язи, шкіра, кістки

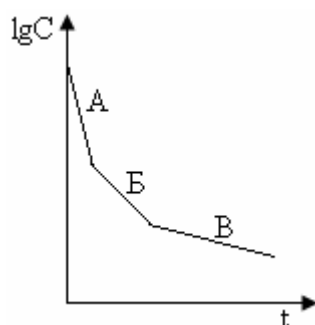
Б) кістки, шкіра, м'язи, кров

3. ТОКСИЧНИЙ ЕФЕКТ РЕЧОВИНИ З ЧАСОМ ЗМЕНШУЄТЬСЯ ЛІНІЙНО З ПРИЧИНИ

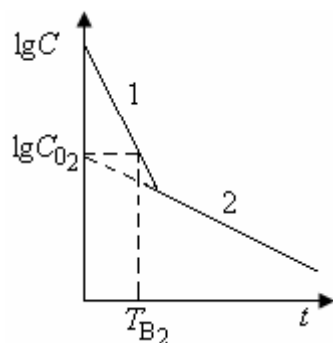
А) функціональної кумуляції отрути

Б) матеріальної кумуляції отрути

4. ВКАЖІТЬ РЯД ЗРОСТАННЯ СТУПЕНЯ ЗВ'ЯЗАНОСТІ ФОРМИ ОТРУТИ

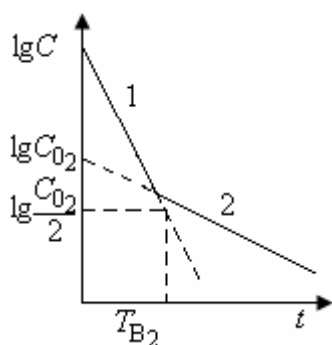


5. ЧИ ПРАВИЛЬНО ВИЗНАЧЕНИЙ ПЕРІОД НАПІВВИДІЛЕННЯ НА ГРАФІЧНІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ $\lg C - t$?



- А) правильно
Б) неправильно

6. ЧИ ПРАВИЛЬНО ВИЗНАЧЕНИЙ ПЕРІОД НАПІВВИДІЛЕННЯ НА ГРАФІЧНІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ $\lg C - t$?



- А) правильно
Б) неправильно

7. ЯКЕ КІНЕТИЧНЕ РІВНЯННЯ ВІДПОВІДАЄ ВИДІЛЕННЮ ОТРУТИ З ОРГАНІЗМУ КІЛЬКОМА ШЛЯХАМИ?

- А) $C = C_0 \cdot e^{-(\chi_1 + \chi_2) \cdot t}$
Б) $C = C_0 \cdot e^{-\chi t}$
В) $C = C_{0_1} \cdot e^{-\chi_1 t} + C_{0_2} \cdot e^{-\chi_2 t}$

8. ЯКЕ КІНЕТИЧНЕ РІВНЯННЯ ВІДПОВІДАЄ ВИДІЛЕННЮ ОТРУТИ З ДВОХ ОРГАНІВ?

- А) $C = C_0 \cdot e^{-(\chi_1 + \chi_2) \cdot t}$
Б) $C = C_0 \cdot e^{-\chi t}$
В) $C = C_{0_1} \cdot e^{-\chi_1 t} + C_{0_2} \cdot e^{-\chi_2 t}$

5 ЗВ'ЯЗОК СКЛАДУ, БУДОВИ І ВЛАСТИВОСТЕЙ ХІМІЧНИХ СПОЛУК ІЗ ПОКАЗНИКАМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ

5.1 Залежність сили токсичної дії органічних сполук від їх складу, будови і властивостей

5.2 Зміна токсичності в гомологічних рядах органічних сполук і їх використання для розрахунку

5.3 Зв'язки показників токсичності органічних сполук з їх фізико-хімічними характеристиками

5.4 Рівняння для розрахунків показників токсичності і ГДК органічних сполук

5.5 Зв'язок токсичності неорганічних сполук з їх будовою і фізико-хімічними властивостями

Історія вчення про зв'язок між складом хімічних сполук, їх будовою, фізико-хімічними властивостями, з одного боку, і біологічною, зокрема – токсичною дією, з іншого – налічує більше сотні років. Подібно до того, як в органічній хімії теорія будови дозволяє звести всю масу сполук у ряд взаємозв'язаних між собою хімічних класів, які характеризуються певними властивостями, вчення про зв'язок будови і токсичної дії дає можливість орієнтуватися в ступені та якості отруйності різноманітних речовин.

Не варто, проте, думати, що знаючи хімічну будову будь-якої сполуки, можна безпомилково передбачити характер і силу її дії на організм. Досить нагадати, що, з одного боку, є немало прикладів схожої токсичної дії речовин, які володіють досить різною будовою. З іншого боку, у ряді випадків близькі за хімічною структурою речовини можуть викликати в організмі ефект, який істотно розрізняється. У цьому немає нічого дивовижного, якщо взяти до уваги, що сама хімічна структура отрут набагато різноманітніша, ніж реакції організму у відповідь. Часто ці реакції носять неспецифічний, досить стандартний характер, не дивлячись на вплив речовин, які істотно розрізняються за своєю будовою. Специфічна ж дія отрут обумовлена певною хімічною структурою.

При цьому під будовою слід розуміти всю сукупність хімічних і фізичних характеристик речовин. У найзагальнішій формі резуль-

тати, досягнуті у вирішенні проблеми будова – дія, можуть бути представлені схемою на рис. 5.1.

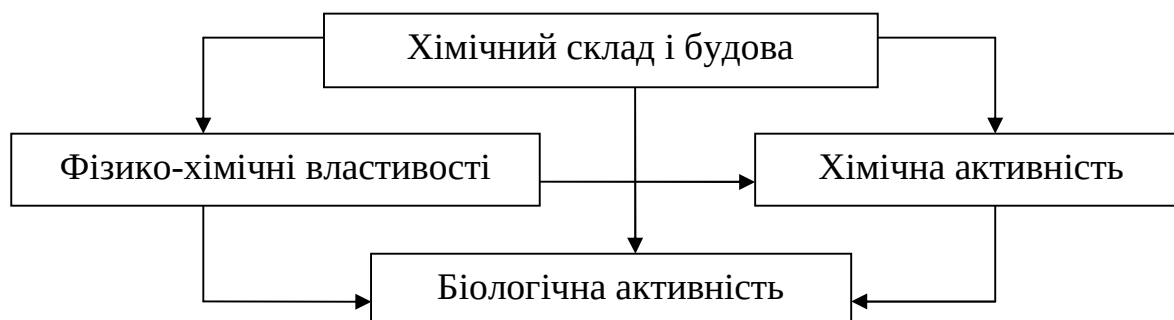


Рис. 5.1. Зв'язок фізико-хімічних характеристик речовин із біологічною активністю

Таблиця 5.1

Основні типи зв'язків, які відіграють важливу роль у прояві токсичних ефектів отрут

Токсичний ефект	Тип зв'язку	Енергія зв'язку, ккал/моль	Приклад
Специфічна дія	Ковалентний зв'язок	50-140	Фосфорорганічний інсектицид з ацетилхолінестеразою
	Іонний зв'язок	5-10	3, 6-діаміноакридин з фосфатом в структурі ДНК
Загально-токсична дія	Водневий зв'язок	2-5	Подразнюючий ефект фенолів
	Ван-дер-ваальсові зв'язки	0,5-1	Наркотична дія

Схема відображає зв'язки, існуючі між фізичними і хімічними характеристиками речовин та їх біологічною дією, а також спрямованість цих зв'язків. Так, наприклад, хімічна активність речовини залежить від її складу і будови. У тій або іншій мірі вона визначається і фізико-хімічними властивостями речовини. Зрозуміло, що хімічна активність може прямо впливати на її біологічну активність. Цей вплив здійснюється у випадку хімічного реагування речовини з достатньою кількістю біологічно важливих біомолекул. Прикладом впливу фізико-хімічних властивостей на біологічну дію може бути

розчинність в ліпоїдах: при достатньо великому значенні вона полегшує проникнення речовини в клітину, і навпаки.

Ферменти – це найтипівіший вид рецепторів для багатьох отрут. Між діючою отрутою і субстратом її дії виникає зв'язок; цей зв'язок і є відповідальним за токсичний ефект. При цьому зв'язок може мати досить різноманітний характер. У табл. 5.1 приведені основні типи фізико-хімічних зв'язків, які виникають в процесі взаємодії хімічних сполук з їх біологічними рецепторами.

5.1 Залежність сили токсичної дії органічних сполук від їх складу, будови і властивостей

Приклади основних якісних залежностей між будовою органічних промислово значущих сполук і їх токсичністю.

1) **Розгалуження ланцюга вуглецевих атомів** послаблює неелектролітну дію.

Вказана вище закономірність отримала найменування правила розгалужених ланцюгів. Відповідно до цього правила сполуки з нормальним вуглецевим ланцюгом спричиняють більш виражений токсичний ефект у порівнянні зі своїми розгалуженими ізомерами. Так, нормальні пропіловий і бутиловий спирти є сильнішими наркотиками, ніж відповідні ізопропіловий та ізобутиловий. У випадку циклічних вуглеводнів сполуки, які володіють одним довгим бічним ланцюгом, виявляються токсичнішими, ніж їх ізомери, які володіють двома або декількома бічними ланцюгами. Наприклад, пари диметилциклогексану діють слабкіше, ніж пари етилциклогексану.

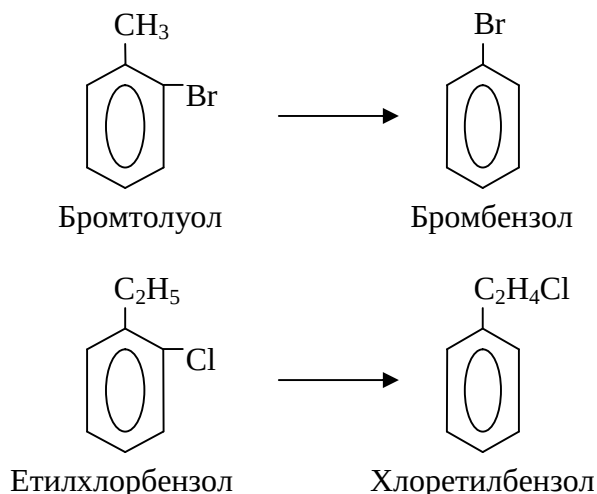
2) **Замикання ланцюга вуглецевих атомів** веде до збільшення сили неелектролітної дії вуглеводнів при їх інгаляційному надходженні. Пари циклопропану, циклопентану, циклогексану та їх гомологів діють сильніше, ніж пари відповідних метанових вуглеводнів, – пропану, пентану, гексану. Перехід від поліметиленового кільця до ароматичного веде до збільшення сили неелектролітної дії при інгаляційному шляху надходження: пари бензолу і толуолу діють відповідно сильніше за пари циклогексану і метилциклогексану.

3) **Введення в молекулу гідроксильної групи** у зв'язку із збільшенням розчинності, як правило, ослабляє силу дії сполуки:

спирти менш токсичні, ніж відповідні вуглеводні. Чим більше гідрофільність сполуки, тим менше накопичується речовини в клітині. Навпаки, подразнююча дія парів амілового спирту ($C_5H_{11}OH$) багато сильніша за парів пентану (C_5H_{12}).

4) **Введення галогенів у молекулу** органічної сполуки майже завжди супроводжується посиленням токсичності і появою нових токсичних ефектів, характерних для специфічно діючих отрут. Серед останніх особливо характерні специфічна дія на паренхіматозні органи (паренхіма – тканина печінки, селезінки, легень та ін.), подразнююча дія, депресивний вплив на серце.

Істотне значення має місце приєднання галогену: атом галогену, який знаходиться у відкритому ланцюзі, набагато активніший, ніж пов'язаний з вуглецем циклічної або ароматичної молекули. У останньому випадку галоген більш інертний і, мабуть, впливає, головним чином, змінюючи фізико-хімічні властивості речовин. Прикладами значення положення галогену в бічному ланцюзі у порівнянні з галогеном в ароматичному кільці можуть служити: більша токсичність бромбензолу в порівнянні з бромтолуолом, різкіше виражені подразнюючі властивості хлоретилбензолу в порівнянні з етилхлорбензолом.



Сильними подразнюючими сльозоточивими газами є галогензаміщені ароматичних вуглеводнів, але тільки у разі положення галогену не в кільці, а в бічному ланцюзі (хлористий бензил – $C_6H_5-CH_2Cl$, бромистий бензил – $C_6H_5-CH_2Br$, йодистий бензил – $C_6H_5-CH_2I$).

Токсичність галогенопохідних залежно від галогену нарастає у ряді F, Cl, Br, I. Проте лакриматори діють тим сильніше, чим менше атомна вага галогену, який входить до їх складу. Лакриматор – бойова отруйна речовина, яка володіє подразнюючою і сльозоточною дією.

Введення першого атома галогену в органічну сполуку зазвичай збільшує розчинність речовини у воді, другого ж і третього – не збільшує, а іноді і знижує розчинність.

Атом хлору, введений в ароматичне кільце, все ж таки приводить до збільшення подразнюючої дії. Відмічено її наростання в рядах: бензол – хлорбензол – дихлорбензол і стирол – монохлорстирол – дихлорстирол. Імовірно, посилення подразнюючої дії викликане тут збільшенням хімічної активності сполуки із-за введення хлору і зниженням розчинності.

Введення галогену в молекулу вуглеводню підсилює неелектролітну дію. При цьому пари сполук з асиметричним положенням атомів хлору діють слабкіше, ніж пари симетричних ізомерів. Так, хлористий етилен ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$) сильніший наркотик, ніж хлористий етиліден ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{Cl}$).

Введення галогену, як і інших активних елементів або груп, несе з собою зміни трьох родів: 1) змінюються фізико-хімічні властивості молекули; 2) змінюються здібності речовини до хімічних реакцій; 3) залежно від положення, зокрема галоїду в молекулі, змінюються перетворення речовини в організмі.

Хлорзаміщені вуглеводні, які володіють кратними зв'язками, не відрізняються впливом на паренхіматозні органи. Так, хлоропрен ($\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}_2$), трихлоретилен ($\text{CCl}_2=\text{CHCl}$) і дихлорбутени мають інший характер дії, хоча і вони відрізняються високою токсичністю.

5) Сумісна присутність атома хлору та активної групи. Якщо в молекулі, окрім атома хлору, є ще гідроксильна група, то неелектролітні властивості відходять на задній план. Пари хлорзаміщених спиртів дуже токсичні і ведуть до дегенеративних змін у різних внутрішніх органах і в нервовій системі. Взагалі, наявність атома хлору разом з якою-небудь іншою активною групою або атомом, наприклад, атомом кисню (галогензаміщені прості ефіри), робить сполуку високо токсичною. Ненасичені хлорпохідні олефінів і діо-

лефінів сильно подразнюють слизові оболонки (хлоропрен, дихлорбутени, дихлорметилловий і дибромметилловий ефіри). Останні дві речовини застосовувалися як бойові отруйні речовини.

6) Введення в молекулу нітро-, нітросо- і аміногруп; ацетилювання (введення групи $-\text{CO}-\text{CH}_3$) і **карбоксилування** (введення групи $-\text{COO}-$). Введення в молекулу нітро- ($-\text{NO}_2$), нітросо- ($-\text{NO}$) або аміногрупи ($-\text{NH}_2$) різко змінює токсичні властивості сполуки. Для алкілефірів азотної та азотистої кислот, де групи $-\text{NO}_2$ і $-\text{NO}$ зв'язані з киснем, типова судинорозширювальна і гіпотензивна дія (етилнітрит, етилнітрат, нітрогліцерин). Для нітросполук жирного і ароматичного ряду, де нітро- або нітросогрупа зв'язана з вуглецем, а також для ароматичних амінів характерна дія на центральну нервову систему і метгемоглобіноутворення. Особливо висока токсичність нітро- і амінопохідних ароматичних вуглеводнів (нітробензол, динітробензол, анілін). Прямої залежності між силою дії та кількістю нітро- або аміногруп немає.

Імовірно, загальний характер токсичної дії аміно- і нітросполук залежить від схожості їх долі в організмі. Хлорування пригнічує гостру токсичність нітроанілінів.

Наявність карбоксильної групи або ацетилювання різко зменшують токсичність, оскільки введення полярної групи збільшує гідрофільність молекули і тому менше накопичується речовини в клітині. Ацетанлід ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3$) практично не токсичний.

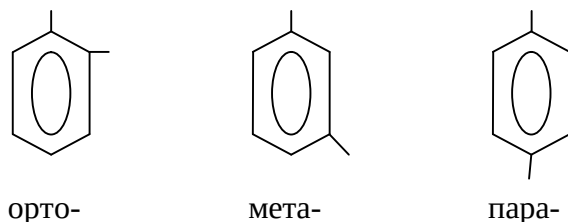
7) Аномальна активність перших гомологів. Перші члени багатьох гомологічних рядів володіють більш сильною загальною токсичною або специфічною дією, ніж подальші. Так, мурашина кислота, формальдегід, метанол є значно токсичнішими, ніж відповідно оцтова кислота, ацетальдегід і етанол.

Галогенпохідні метану незрівнянно токсичніші таких для етану; наприклад, хлористий, бромистий, йодистий метили – сильні нервові отрути із слабкими неелектролітними властивостями. Застосування хлористого і бромистого метилу в кімнатних холодильниках викликало в США епідемію отруєнь. Із галогенозаміщених метану тільки однозаміщені мають таку високу токсичність. Особливості шкідливої дії галогенметилів можна пояснити утворенням із них в організмі укрив токсичних продуктів: мурашиної кислоти і формальдегіду. Через схожу причину етиленгліколь ($\text{CH}_2\text{OH}-$

CH_2OH) більш токсичний, ніж пропіленгліколь ($\text{CH}_3\text{—CHON—CH}_2\text{OH}$): з першого утворюється токсична щавлева кислота.

8) **Введення в молекулу кратних зв'язків** – ненасиченість сполуки – зазвичай говорить про посилення її здібності до хімічних реакцій, а тому і про підвищення хімічної токсичності. Токсичність тим вище, чим більше ненасиченість сполуки. Наприклад, аліловий альдегід ($\text{CH}_2=\text{CH—CHO}$) – найсильніший лакриматор, а пропіоновий ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CHO}$) – слабо токсичний; аліловий спирт ($\text{CH}_2=\text{CH—CH}_2\text{OH}$) викликає крововиливи, набряк легень і загибель, а пропіловий спирт ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$) володіє тільки слабо анестезуючою дією. З більш високою хімічною активністю пов'язані і подразнюючі властивості ненасичених сполук, таких як акролеїн ($\text{CH}_2=\text{CH—COH}$), дивініл ($\text{CH}_2=\text{CH—CH=CH}_2$), стирол ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH=CH}_2$), вінілацетат ($\text{CH}_3\text{—CO—O—CH=CH}_2$).

9) На силу дії органічних сполук помітно впливає **просторове розташування в молекулі заміщаючих радикалів** (ізомерія положення). Найчастіше більшою токсичністю володіють пара-ізомери, меншою – мета-ізомери і ще меншою – орто-ізомери. Ізомери нітробензолу, нітроаніліну, нітротолуолу за токсичністю відповідають вказаному розподілу.



Оптичні ізомери в деяких випадках теж розрізняються за силою дії. Має значення і молекулярна симетрія. Зазвичай симетрично побудовані сполуки токсичніші, ніж несиметричні. Симетричний дихлоретан приблизно удвічі токсичніший несиметричного.

5.2 Зміна токсичності в гомологічних рядах органічних сполук і їх використання для розрахунку

Правило Річардсона. Ще в минулому сторіччі на прикладі спиртів жирного ряду було показано, що наркотична дія зростає в гомологічному ряду із збільшенням числа атомів вуглецю, інакше –

із зростанням молекулярної ваги. Ця закономірність отримала назву правила Річардсона по імені автора, який вперше описав її.

Спостереження Річардсона довгий час не привертало уваги і лише на рубежі сторіччя, у зв'язку з різко збільшеним інтересом до наркозу, який послідував після його успішного застосування в хірургії, з'явилися роботи, де вивчалася наркотична дія нових рядів органічних сполук. Незабаром виявилось, що закономірність Річардсона виявляється і в рядах насичених і ненасичених вуглеводнів, хлорзаміщених вуглеводнів, циклопарафінів, кетонів, складних ефірів.

Наступним важливим кроком було введення в правило Річардсона кількісного вираження зв'язку токсичності з відносним положенням гомолога в ряду. Діючі токсичним чином концентрації речовин із зростанням величини гомологів убують (відповідно – токсичність зростає) від гомолога до гомолога приблизно у відношенні 3:1. Це означає, що сила токсичної дії в ряду може бути описана пропорцією $3^0:3^1:3^2:3^3 \dots$.

Вказана пропорція виконується далеко не завжди. Коефіцієнт пропорції в різних гомологічних рядах може мати різну величину, що, проте, не виключає можливості простого математичного описання зміни токсичних властивостей гомологів із зростанням величини вуглецевого скелета і не тільки із зростанням числа вуглецевих атомів. Ряд фізико-хімічних характеристик сполук, будучи зіставлений із токсичністю, дозволив отримати подібні ж залежності. Це стосується розчинності речовин, коефіцієнтів розподілу їх між рідинами, які не змішуються, здатності до адсорбції та ін.

Відхилення від правила Річардсона. Правило Річардсона обмежено: сила наркотичної дії в різних гомологічних рядах наростає лише до певного члена ряду, а потім різко зменшується. Такий перелом пояснюється тим, що в гомологічних рядах розчинність речовини у воді падає із збільшенням числа вуглецевих атомів швидше, ніж наростає сила наркотичної дії.

Друге відхилення від правила Річардсона стосується перших членів гомологічних рядів. Часто перший член ряду різко відхиляється від загальної закономірності, виявляючи підвищену токсичність. Класичним прикладом цього є метиловий спирт, який володіє дуже високою токсичністю в порівнянні з етиловим, пропіловим,

бутиловим і їх більш високомолекулярними гомологами. В інших рядах можна назвати мурашиний альдегід, мурашину кислоту та інші похідні метану. Їх висока токсичність пояснюється особливою долею цих сполук в організмі. Наочно правило Річардсона і відхилення від нього представлені на рис. 5.2.

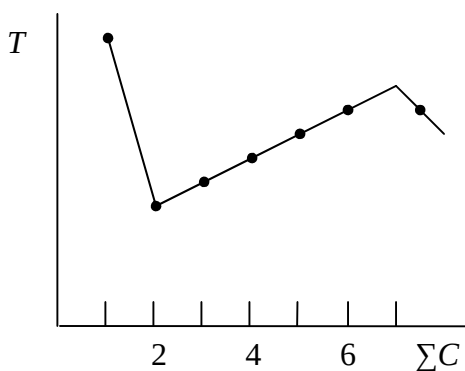


Рис. 5.2. Схематичне зображення зміни токсичності в гомологічному ряду сполук: T – токсичність, ΣC – сума атомів вуглецю в сполуці. Інтервал від 2 до 6 (умовно) відповідає здійснимості правила Річардсона; при розширенні інтервалу спостерігаються відхилення від правила

Закономірність Річардсона виявилася справедливою і відносно інших токсичних ефектів, відмінних від наркотичного. Наприклад, сила гемолітичної дії сполук також збільшується в рядах із зростанням числа вуглецевих атомів, так само як і бактерицидна дія. Гемоліз – руйнування еритроцитів з виділенням в судинне русло гемоглобіну. У багатьох гомологічних рядах із зростанням молекулярної ваги наростає інтенсивність подразнюючої дії парів. Це відноситься до аліфатичних вуглеводнів, складних ефірів оцетової кислоти, спиртів, кетонів та ін. Схожим чином змінюється в рядах також здатність викликати набряк слизових оболонок. За винятком мурашиної кислоти одноосновні органічні кислоти викликають набряк кон'юнктиви тим сильніше, чим більше їх молекулярна вага. Те ж справедливо для первинних ненасичених спиртів жирного ряду і, за винятком мурашиного альдегіду, для ряду насичених альдегідів. Відмічено зростання сили запаху в рядах, наприклад, для одноосновних жирних кислот від C_1 до C_5 , для насичених альдегідів від C_1 до C_{10} .

Монотонний хід наростання токсичності в гомологічних рядах був використаний токсикологами для прогнозу токсичності недос-

ліджених в токсикологічному відношенні членів гомологічних рядів за декількома дослідженими. З цією метою використовували метод інтерполяції або екстраполяції. Зрозуміло, що у всіх випадках таких прогнозів необхідно було враховувати можливе відхилення від правила Річардсона. У зв'язку з цим методу інтерполяції, тобто визначенню токсичності гомолога, лежачого між гомологами з відомою токсичністю, віддається перевага у порівнянні з методом екстраполяції.

У гомологічних рядах шляхом розрахунку, заснованого на інтер- або екстраполяції, можуть бути передбачені будь-які показники токсичної дії – порогові, наркотичні та смертельні дози і концентрації, а також гранично допустимі концентрації, що особливо важливе для практики. Мінімальною кількістю вивчених гомологів є два, оскільки знання двох значень дозволяє проводити прямолінійну інтер- або екстраполяцію. Суттєво, щоб в числі цих двох гомологів не було метилового, оскільки перший член ряду нерідко відхиляється від загальної для всього ряду закономірності. Розрахунок зручно проводити графічно. По горизонтальній осі відкладають порядкові номери, суми атомів вуглецю, молекулярну вагу або які-небудь властивості членів ряду, які корелюють з токсичністю; по вертикальній – логарифми концентрацій або доз відповідні показнику даного токсичного ефекту, що розраховується. Значення показників ефекту токсикологічно вивчених гомологів наносять на цей графік у вигляді точок і проводять через точки пряму. Логарифм показника, що розраховується, знаходять на перетині цієї прямої з перпендикуляром, відновленим з точки на горизонтальній осі, відповідній гомологу, що цікавить.

Правильний розрахунок навіть в границях гомологічного ряду не можна зробити, якщо відома токсичність двох речовин, одна з яких у звичайних умовах може бути в повітрі у вигляді парів, а інша є твердою сполукою.

Формула Г.М. Заєвої. Закономірна зміна токсичності в гомологічних рядах і відмінності цих закономірностей для різних рядів привела до думки про інший спосіб їх математичного вираження. Цифрову величину показника токсичної дії органічної сполуки можна формально розподілити за окремими структурними зв'язками цієї сполуки. Для дотримання принципу адитивності споріднені

зв'язки гомологів повинні набути при цьому рівних значень токсичності. Разом з тим подібні зв'язки в різних гомологічних рядах можуть мати різне значення токсичності. Це є наслідком впливу на аналогічні зв'язки різних атомів або їх груп. Такий підхід дозволяє вести розрахунок токсичності за структурною формулою сполуки. Попередньо потрібно на декількох токсикологічно вивчених гомологах встановити значення токсичності окремих зв'язків. Г.М. Заєва (1964) запропонувала вказаний спосіб для розрахунків гранично допустимих концентрацій органічних речовин. Він у рівній мірі придатний і для розрахунків інших показників токсичності.

Для розрахунку ГДК речовин в границях одного гомологічного ряду зі вже нормованими гомологами можна використовувати залежність наступного вигляду:

$$\text{ГДК} = \frac{M \cdot 1000}{\sum l_i}, \text{ мг/м}^3 \quad (5.1)$$

де M – молекулярна вага;

l_i – величини біологічних активностей хімічних зв'язків атомів, присутніх в молекулі (у л/ммоль).

У табл. А1 Додатка приводяться величини l_i для різних рядів сполук, обчислених як середні величини із нормованих гомологів ряду.

Розділенням молекулярної ваги на величину загальної біологічної активності сполуки ($\sum l_i$) отримується ГДК досліджуваної сполуки.

Формули Л.Л. Ординського. При зіставленні величин CL_{50} органічних і неорганічних речовин Л.Л. Ординським відмічено два основні типи їх токсичності, певною мірою пов'язаних з питомою вагою "функціональних" структур (m) в молекулі (M).

Для отрут, у яких середня величина $\frac{M}{m} < 1,3$, виведена наступна формула розрахунку ГДК:

$$\text{ГДК}_1 = \frac{\alpha \cdot \text{ГДК}_2 \cdot M_2}{\beta \cdot M_1}, \quad (5.2)$$

де M_1 – молекулярна вага сполуки з невідомою ГДК₁;

M_2 – молекулярна вага сполуки з відомою ГДК₂;
 α і β – емпіричні коефіцієнти.

Для отрут, у яких середня величина $\frac{M}{m} > 1,3$, запропонована складніша формула, яка враховує тип дії речовин:

$$\text{ГДК} = \frac{\alpha \cdot 10 \cdot M}{\beta \cdot m}. \quad (5.3)$$

Вибір коефіцієнтів α і β визначається особливостями токсичної дії речовин і їх молекулярною будовою.

5.3 Зв'язки показників токсичності органічних сполук з їх фізико-хімічними характеристиками

Існує певний взаємозв'язок між параметрами токсичності і деякими фізико-хімічними властивостями органічних речовин.

Багато кореляцій такого широкого плану описано М.В. Лазарєвим (1944). Це кореляції різних фізико-хімічних властивостей з різноманітними проявами біологічної дії речовин.

Взаємопов'язаність біологічної дії з фізико-хімічними властивостями речовин, зокрема з їх ліпофільністю, є теоретичною основою системи М.В. Лазарєва. Цією ж основою служить і факт взаємопов'язаності між собою самих фізико-хімічних властивостей. Так, при хорошій розчинності органічної рідини у воді ця рідина не може володіти коефіцієнтом розподілу між маслом і водою рівним сотням і тисячам. Пари добре розчинної у воді органічної рідини не можуть мати коефіцієнта розподілу між водою і повітрям нижче за одиницю. Сполука з молекулярною вагою менше 50 не може мати питомої ваги більше 2 або температуру кипіння більше 200°.

Молекулярний об'єм ($M.o. = M/d$) вище 200 говорить, як правило, про нерозчинність речовини у воді, тоді як молекулярна вага нижче 100 (окрім вуглеводнів) указує на хорошу розчинність.

Класифікація наркотиків за М.В. Лазарєвим. У системі Лазарєва речовини розташовані за зростаючими значеннями їх коефіцієнта розподілу масло/вода. До кожної наступної групи віднесені сполуки з коефіцієнтом розподілу в 10 разів вищим, ніж в поперед-

ній групі. До першої групи системи включені неелектроліти із значеннями коефіцієнта розподілу від 10^{-3} до 10^{-2} , до другої – із значеннями від 10^{-2} до 10^{-1} , а до останньої, дев'ятої групи – від 10^5 і вище.

Вище V групи – наркотики II типу. При молекулярній вазі вище 180 слід очікувати, що речовина опиниться в одній із останніх груп системи неелектролітів М.В. Лазарева (у VIII або IX). При молекулярному об'ємі вище 160 у разі летких органічних сполук слід припустити приналежність речовини до II типу наркотиків.

За приналежністю речовини до тієї або іншої групи системи токсикологи можуть до певної міри передбачити силу її шкідливої дії, хоч би ніяких даних про вплив речовини на який-небудь біологічний об'єкт і не існувало. Припустимо, мова йде про дві нові органічні сполуки, що мають коефіцієнти розподілу масло/вода відповідно 0,08 і 2000. У системі неелектролітів перша сполука займе місце в другій групі, а наступна – у сьомій групі. У нашому прикладі сполука з II групи системи викликати наркоз ссавців при концентрації в крові рівній 100-200 ммоль/л, а з VII – всього лише при декількох сотих або десятих долях ммоль/л. Поріг смакового відчуття матиме місце при десятках-тисячах ммоль/л неелектроліту з II групи і при менш ніж 10 ммоль/л – з VII групи системи. Перша органічна сполука буде дуже повільно виділятися через легені, друга (VII група) – в основному дуже швидко, хоча поступове виведення речовини з жирових депо може затягуватися на довгий термін.

Проте коефіцієнт розподілу масло/вода, що дає основу для класифікації в системі Лазарева, не є доступною фізико-хімічною константою і в більшості випадків невідомий для нових синтезованих сполук.

Загальновідомо, що розподіл отрут в організмі значною мірою пов'язаний з коефіцієнтом розподілу речовини між оливковим маслом і водою (**коефіцієнт Овертон-Мейера – K**). М.В. Лазаревим (1944) була запропонована емпірична формула для розрахунку цього коефіцієнта за відомішою константою – розчинністю речовини у воді:

$$\lg K = -1,12 \lg S + 3,54. \quad (5.4)$$

Відомості про розчинність речовини у воді часто бувають досить грубі; для перетворення їх хоча би в приблизні цифрові дані,

імовірно, будуть правильними наступні допущення. Розчинність речовини, яка змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, приймати рівною 100 г у 100 мл води. Легко розчинним і добре розчинним речовинам можна приписати розчинність рівну 10 г у 100 мл; розчинним речовинам – 1 г у 100 мл; погано або важко розчинним – 0,1 г у 100 мл, а нерозчинним – 0,001 г. За відсутності відомостей про розчинність речовини у воді, як правило, відсутні і коефіцієнти розподілу її між маслом і водою та між водою і повітрям.

Проте і сама розчинність досить часто буває невідома; тому О.І. Любліна і А.О. Голубєв (1961) запропонували розраховувати K за відомішою константою – молекулярним об'ємом ($M.o.$):

$$\lg K = 0,053M.o. - 3,68. \quad (5.5)$$

Важливе значення в дослідженнях по промисловій токсикології має пружність пари речовини; за нею ми судимо про леткість речовини і про її двофазну токсичність. Наближене значення пружності пари можна розрахувати за емпіричною формулою, рекомендованою Е.М. Левіною:

$$\lg P = 3,5 - 0,0202(t_{\text{кип.}}^{\circ} + 3). \quad (5.6)$$

Формула Е.М. Левіної для органічних рідин, киплячих в діапазоні від $+30^{\circ}$ до $+200^{\circ}$, дає задовільний збіг розрахованої та визначеної експериментально пружності пари.

Коефіцієнт розчинності парів у воді (λ), такий необхідний для судження про накопичення шкідливих речовин в організмі, для речовин, які знову вводяться в промисловість, буває відомий рідко, але може бути розрахований за пружністю пари, розчинністю речовини у воді та молекулярною вагою:

$$\lambda = \frac{S \cdot 760 \cdot 22,4 \cdot T}{P \cdot M \cdot 273,1}, \quad (5.7)$$

де S – розчинність в г/л;

P – пружність пари в мм рт. ст.;

T – абсолютна температура;

M – молекулярна вага.

Для розрахунків $\lg K$ і $\lg S$ частіше за інші виявилися придатними молекулярна вага, молекулярний об'єм і молекулярна рефракція. У табл. 5.2 і 5.3 представлені рівняння для розрахунку $\lg K$ і $\lg S$ за цими константами.

Таблиця 5.2

Характеристики зв'язків і рівняння для розрахунку коефіцієнта розподілу масло/вода ($\lg K$) за молекулярною вагою (M), молекулярним об'ємом ($M.o.$) або молярною рефракцією (R_D)

№ п/п	Найменування речовин	Рівняння: $\lg K =$
1	2	3
1	Вуглеводні	$= 1,0 + 0,030M$ $= - 0,04 + 0,032M.o.$ $= 1,00 + 0,088R_D$
2	Спирти насичені	$= - 2,68 + 0,043M$ $= - 3,60 + 0,040M.o.$ $= - 2,80 + 0,12R_D$
3	Альдегіди	$= - 3,95 + 0,063M$ $= - 4,15 + 0,054M.o.$ $= - 3,79 + 0,22R_D$
4	Аміни	$= - 3,30 + 0,042M$ $= - 4,81 + 0,052M.o.$ $= - 4,25 + 0,16R_D$
5	Хлоровані вуглеводні	$= 0,33 + 0,014M$ $= 0,67 + 0,029M.o.$ $= - 0,15 + 0,088R_D$
6	Різні органічні сполуки (всі разом)	$= - 3,50 + 0,053M.o.$

Приклад досить широкої кореляції – **рівняння М.І. Кобозєва** (1955), що пов'язує дію речовин, які належать до різних груп (вітаміни, алкалоїди, хіміотерапевтичні препарати та ін.) з їх молекулярною вагою (M):

$$\lg(\text{доза в гмоль}) = 1 \pm (0 \div 1,1) + \frac{M}{115}. \quad (5.8)$$

Це рівняння відображає той факт, що, незалежно від якісних особливостей біологічної дії речовин, інтенсивність впливу із збільшенням молекулярної ваги загалом зростає.

Таблиця 5.3

Характеристики зв'язків і рівняння для розрахунку розчинності речовини у воді ($\lg S$) в ммоль/л за молекулярною вагою (M), молекулярним об'ємом ($M.o.$) або молярною рефракцією (R_D)

№ п/п	Найменування речовин	Рівняння: $\lg S =$
1	Вуглеводні	$= 0,61 - 0,011M$ $= 1,52 - 0,016M.o.$ $= 0,60 - 0,03R_D$
2	Спирти	$= 4,78 - 0,024M$ $= 6,30 - 0,035M.o.$ $= 6,0 - 0,12R_D$
3	Нітросполуки	$= 3,97 - 0,021M$ $= 6,15 - 0,046M.o.$ $= 4,44 - 0,103R_D$
4	Аміни	$= 4,88 - 0,026M$ $= 4,68 - 0,020M.o.$ $= 4,90 - 0,080R_D$

Про наявність такого зв'язку свідчить "ефект агравації", котрий полягає в тому, що дія речовин, які належать до різних груп (вітаміни, алкалоїди, хіміотерапевтичні препарати та ін.), незалежно від якісних особливостей цієї дії, із збільшенням їх молекулярної ваги загалом зростає.

Накопичився численний новий матеріал про зв'язок структури, властивостей і дії речовин. Все це вказує на можливість і на суть створення модифікованої біологічної системи речовин, в основі якої лежала б доступніша і точніша або легко визначувана фізико-хімічна константа або комбінація таких констант.

До розгляду було взято органічні сполуки (218 речовин), які відіграють роль в якості промислових шкідливостей, з температурою кипіння до 260° . Показниками токсичності, що зіставлялися, явилися наступні 5 характеристик: DL_{50} – смертельна доза для 50 % білих мишей при введенні речовини в шлунок в 0,2 мл рафінованої соняшникової олії, виражена в ммоль/кг; CL_{50} – смертельна концентрація для 50 % білих мишей при інгаляційній приманці протягом 2 год. і за період спостереження 7 діб, виражена в ммоль/л; CN_{50} – наркотична концентрація для 50 % білих мишей при двогодинній приманці, виражена в ммоль/л; C_{min} – порогова концентрація в

ммоль/л, що викликає зміну характеристик безумовного згинального рефлексу у кроликів при 40-хвилинній експозиції; ГДК – гранично допустима концентрація в ммоль/л. Був зібраний достатній для зіставлень матеріал про 38 хімічні, фізичні, термодинамічні та інші властивості речовин. Відомості про зібрані властивості поміщені в табл. А2 Додатка.

Різні показники токсичності неоднаково пов'язані з фізико-хімічними властивостями. Найгірші зв'язки були виявлені для DL_{50} . Коефіцієнти цих зв'язків невеликі і порівняно мало значущі. Відносно низькі кореляції у разі DL_{50} легко пояснюються при врахуванні введення речовини в шлунок. В цьому випадку на власне токсичну дію накладаються процеси резорбції з шлунково-кишкового тракту, достатньо мінливі і залежні від багатьох чинників; це ускладнює картину отруєння і погіршує виявлення зв'язків із фізико-хімічними властивостями.

Найкраще з фізико-хімічними властивостями зв'язуються наркотичні концентрації речовин. Наркотичні концентрації є найчіткішими показниками токсичної дії: вони визначені у момент прийняття твариною бічного положення: тобто наркозу, який відображає, мабуть, якийсь стандартний неелектролітний механізм дії речовин.

Особливої уваги заслуговують достатньо високі кореляції між деякими фізико-хімічними властивостями і ГДК.

Більшість з розглянутих фізико-хімічних властивостей не виявили задовільних кореляцій з показниками токсичності; інші – навпаки. Деякі властивості проявили хороші зв'язки з окремими показниками токсичності. У зв'язку з цим була проведена класифікація розглянутих 38 фізико-хімічних властивостей (рис. 5.3).

Всі властивості були розбиті на три класи (I, II, III), з яких другий був потім підрозділений на три категорії (А, Б, В), а категорія В, у свою чергу, – на дві групи (1 і 2).

I. Властивості, які характеризуються надмолекулярним рівнем організації речовини: $\Delta F_{\text{утв}}$, S_p , S_r , $\frac{dt}{dp_t}$, $\frac{dt}{dp_p}$.

II. Властивості, які характеризуються молекулярним рівнем:

А. Властивості, пов'язані з будовою молекули, – M , d , d_k , v , $[p]$.

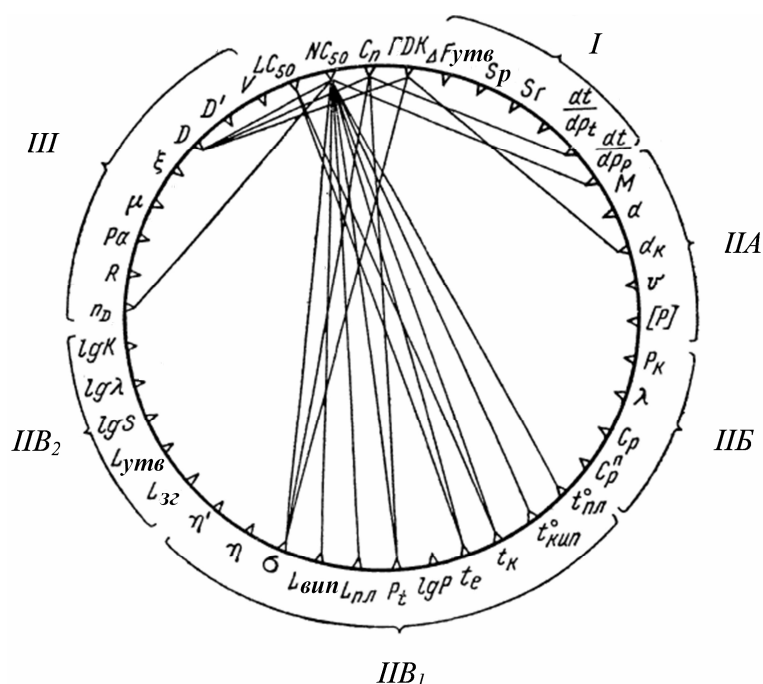


Рис. 5.3. Кореляція показників токсичності з фізико-хімічними властивостями летких органічних сполук на рівні $r > 50\%$ ($P < 0,001$)

Б. Властивості, пов'язані з кінетичною (або коливальною) енергією молекул, – P_k, λ, C_p, C_p^n .

В. Властивості, пов'язані з енергією взаємодії молекул:

1) між собою – $t_{пл}^0, t_{кип}^0, t_k, t_e, P, P_t, L_{пл}, L_{випар}, \sigma, \eta$.

2) з іншими молекулами – $L_{зг}, L_{утв}, S, \lg \lambda, \lg K$.

III. Властивості, які характеризуються ядерно-електронним рівнем організації речовини: n_D, R, μ, ϵ, V .

При розгляді кореляцій з властивостями, згрупованими пропонуваним чином, виявляється цікавий результат. На рис. 3 лініями представлені зв'язки показників токсичності (окрім DL_{50} , який виключений як погано корелюючий) з фізико-хімічними властивостями. Найбільша кількість кореляцій виявляється з властивостями, визначуваними на молекулярному рівні і пов'язаними з енергією взаємодії молекул між собою (13 із 20). У цій групі тільки в'язкість і тиск насичених парів не дають кореляцій на високому рівні, тоді як в групах IIБ і IIБ2 таких кореляцій взагалі немає. У решті груп кореляції одиничні і лише D (дисперсія) із класу III зв'язується відразу з трьома показниками токсичності (відзначимо, до речі, що D споріднена з n_D із цього ж класу, який також має кореляцію з NC_{50}).

Таким чином, M , d , $t_{\text{пл}}^{\circ}$, $t_{\text{кип}}^{\circ}$, σ і n_D виявляються найбільш пов'язаними з показниками сили біологічної дії. З цих властивостей два визначаються на молекулярному рівні і пов'язані з будовою молекули (M і d), три – пов'язані з енергією взаємодії молекул ($t_{\text{пл}}^{\circ}$, $t_{\text{кип}}^{\circ}$, σ) і одне визначається на ядерно-електронному рівні (n_D).

Знайдені кореляції виражаються у формі лінійних рівнянь, які рекомендуються для практичного використання.

5.4 Рівняння для розрахунків показників токсичності і ГДК органічних сполук

Леткі сполуки. Леткими можуть бути названі тільки ті сполуки, які в реальних умовах навколишнього середовища здатні випаровуватися до утворення концентрації, перебування в умовах якої небайдуже для організму. Зрозуміло, це визначення достатньо умовне, так само як і границі, що розділяють леткі і нелеткі органічні речовини. Під леткими матимемо на увазі такі сполуки, температура кипіння яких знаходиться в інтервалі від -100° до 300° . Органічних речовин з $t_{\text{кип}}^{\circ}$ нижче -100° , окрім метану, реально не існує. Для температури плавлення ці границі лежать в інтервалі від -190° до 180° , для молекулярної ваги – від 28 до 300, щільності – від 0,6 до 3,0 г/см³, показника заломлення – від 1,3 до 1,7, поверхневого натягу – від 12 до 51 дін/см і тиску насичених парів – від 0,15 до 10^5 мм рт. ст. Решта констант, за якими рекомендований розрахунок для летких сполук, також мають певні границі.

а) Розрахунок за кореляційними рівняннями загальними для різних класів речовин. Рівняння, представлені в табл. А3 Додатка, будучи загальними для різноманітних органічних сполук, вимагають внесення поправок на хімічний склад і будову речовин. Поправки для рівнянь наведені в табл. А4 Додатка. Поправка додається до середньої величини логарифма, отриманого зі всіх доступних для розрахунку у кожному конкретному випадку рівнянь, але не менше, ніж із двох.

Розрахунок ГДК за будь-якою з формул, виведених на основі знання фізико-хімічних властивостей для речовин з крайніми типами дії (різко вираженою специфічною або, навпаки, переважно неелектролітною) дає значні відхилення від встановлених. При

цьому розрахункові ГДК для речовин, що володіють малою хімічною активністю і переважно неелектролітною дією, виявляються заниженими, а для речовин з вираженою хімічною активністю і переважно специфічною дією – завищеними (що найнебезпечніше). Тому для ряду речовин розрахунок за фізико-хімічними константами вимагає застосування поправок на хімічну будову цих речовин.

Найкращий результат розрахунку ГДК за фізико-хімічними константами отриманий при використанні даних про молекулярну вагу, питому вагу і точку плавлення при внесенні потім до остаточного результату розрахунку відповідних поправок на хімічну будову речовини.

б) Розрахунок за багатокореляційними рівняннями. Напрошується думка – чи не простіше вивести рівняння множинної кореляції і проводити розрахунок відразу за декількома показниками? Проте виявилось, що цей складніший шлях розрахунку не приносить істотних переваг. Рівняння множинної регресії корисні тільки у тому випадку, коли різні показники характеризують істотно різні властивості і якщо кореляція між ними мала.

Якщо відомі 2 фізико-хімічні константи з приведених вище, то доцільніше вести розрахунок за однією та іншою константою окремо, а потім узяти середню ГДК з розрахованих. Розрахунок за такими парами констант, як молекулярна вага і питома вага, молекулярна вага і показник заломлення, точка плавлення і питома вага, точка плавлення і молекулярна вага, точка кипіння і питома вага, дає більше наближення розрахункових ГДК.

в) Розрахунки для окремих класів сполук. Інший шлях врахування хімічної активності речовин полягає в розробці рівнянь для окремих класів сполук на підставі регресійного аналізу токсикологічно обстежених речовин із цих класів. У табл. 5.4 наводяться рівняння для розрахунку CL_{50} за молекулярною вагою і температурою кипіння в границях окремих хімічних класів речовин.

Для орієнтування у величині порогових концентрацій (C_{min}) можуть служити рівняння, представлені в табл. 5.5. Порівнювальних даних про порогові концентрації органічних сполук значно менше, ніж про CL_{50} .

Таблиця 5.4

Кореляційні рівняння для розрахунку CL_{50} летких органічних сполук за M і $t_{кип}^o$ у границях окремих класів хімічних речовин

№ п/п	Класи органічних сполук	Рівняння $\lg CL_{50}$ (ммоль/л) =
1	Вуглеводні	$= 2,17 - 0,026 \cdot M$ $= 0,79 - 0,011 \cdot t_{кип}^o$
2	Спирти	$= 1,25 - 0,016 \cdot t_{кип}^o$
3	Прості ефіри	$= 1,74 - 0,020 \cdot M$ $= 0,74 - 0,011 \cdot t_{кип}^o$
4	Кетони	$= 1,16 - 0,015 \cdot t_{кип}^o$
5	Аміни (різноманітні)	$= -0,60 - 0,010 \cdot M$ $= -1,00 - 0,005 \cdot t_{кип}^o$
6	Нітрили і ціаністі сполуки	$= -1,30 - 0,014 \cdot M$
7	Нітросполуки	$= 0,71 - 0,020 \cdot M$
8	Гетероциклічні сполуки	$= 2,80 - 0,041 \cdot M$
9	Хлорвуглеводні	$= 0,20 - 0,012 \cdot M$ $= -0,10 - 0,011 \cdot t_{кип}^o$
10	Бромвуглеводні	$= -2,06 - 0,020 \cdot M$
11	Різні органічні сполуки, включаючи і позначені вище	$= 0,08 - 0,011 \cdot M$ $= -0,02 - 0,009 \cdot t_{кип}^o$

Таблиця 5.5

Характеристики кореляційних зв'язків і рівняння, що дозволяють розраховувати порогові концентрації за M і $t_{кип}^o$ для окремих класів органічних сполук

№ п/п	Найменування класів	Рівняння $\lg C_{min}$ (ммоль/л) =
1	Вуглеводні	$= -0,95 - 0,010 \cdot t_{кип}^o$ $= -0,51 - 0,015 \cdot M$
2	Кетони	$= -0,72 - 0,011 \cdot t_{кип}^o$
3	Аміни жирного ряду та аніліни	$= -2,33 - 0,005 \cdot t_{кип}^o$
4	Різноманітні аміни	$= -2,29 - 0,008 \cdot M$
5	Різні органічні сполуки, у тому числі і вказані вище	$= -1,88 - 0,006 \cdot t_{кип}^o$ $= -1,31 - 0,011 \cdot M$

Для наочності загальні зміни гострої токсичності з наростанням M і $t_{кип}^o$ представлені на рис. 5.4 і рис. 5.5, котрі можуть також служити номограмами, які дозволяють розраховувати $\lg CL_{50}$.

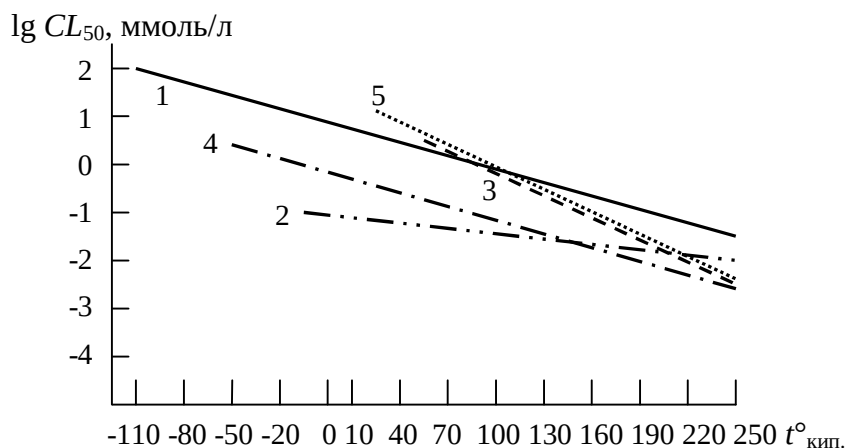


Рис. 5.4. Графічне зображення рівнянь регресії $\lg CL_{50}$ (ммоль/л) залежно від температури кипіння різних груп летких органічних сполук: 1 – вуглеводні та прості ефіри; 2 – аміни; 3 – спирти; 4 – хлорвуглеводні; 5 – кетони

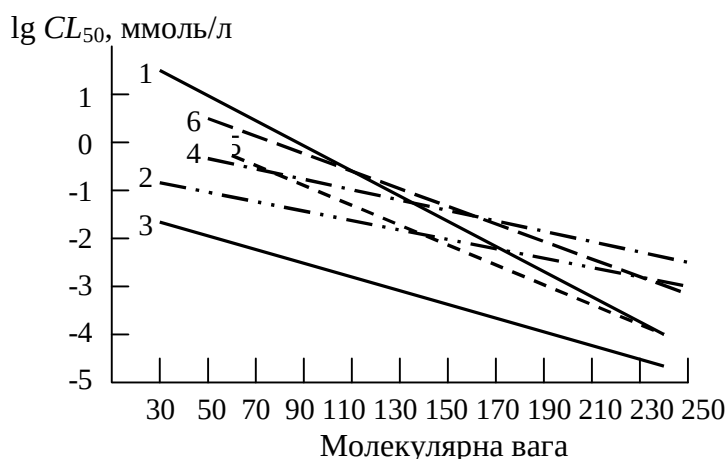


Рис. 5.5. Графічне зображення рівнянь регресії $\lg CL_{50}$ (ммоль/л) залежно від молекулярної ваги різних груп летких органічних сполук: 1 – вуглеводні; 2 – аміни; 3 – нітрили та ціаністі сполуки; 4 – хлорвуглеводні; 5 – нітросполуки; 6 – прості ефіри

Графік залежності $M-CL_{50}-t^{\circ}_{\text{кип.}}$. Завдяки тому, що для вуглеводнів на досить великому матеріалі була показана можливість здійснювати задовільні розрахунки CL_{50} як за $t^{\circ}_{\text{кип.}}$, так і за M , здавалося доцільним для зручності скласти графік, що дозволяє визначати CL_{50} відразу за обома константами, не утруднюючи себе розрахунками.

Щоб скласти такий графік, заздалегідь було з'ясовано, які значення молекулярної ваги вуглеводнів існують при тих або інших температурах кипіння тих же сполук; саме у цих границях і розміщений відповідний графік (рис. 5.6).

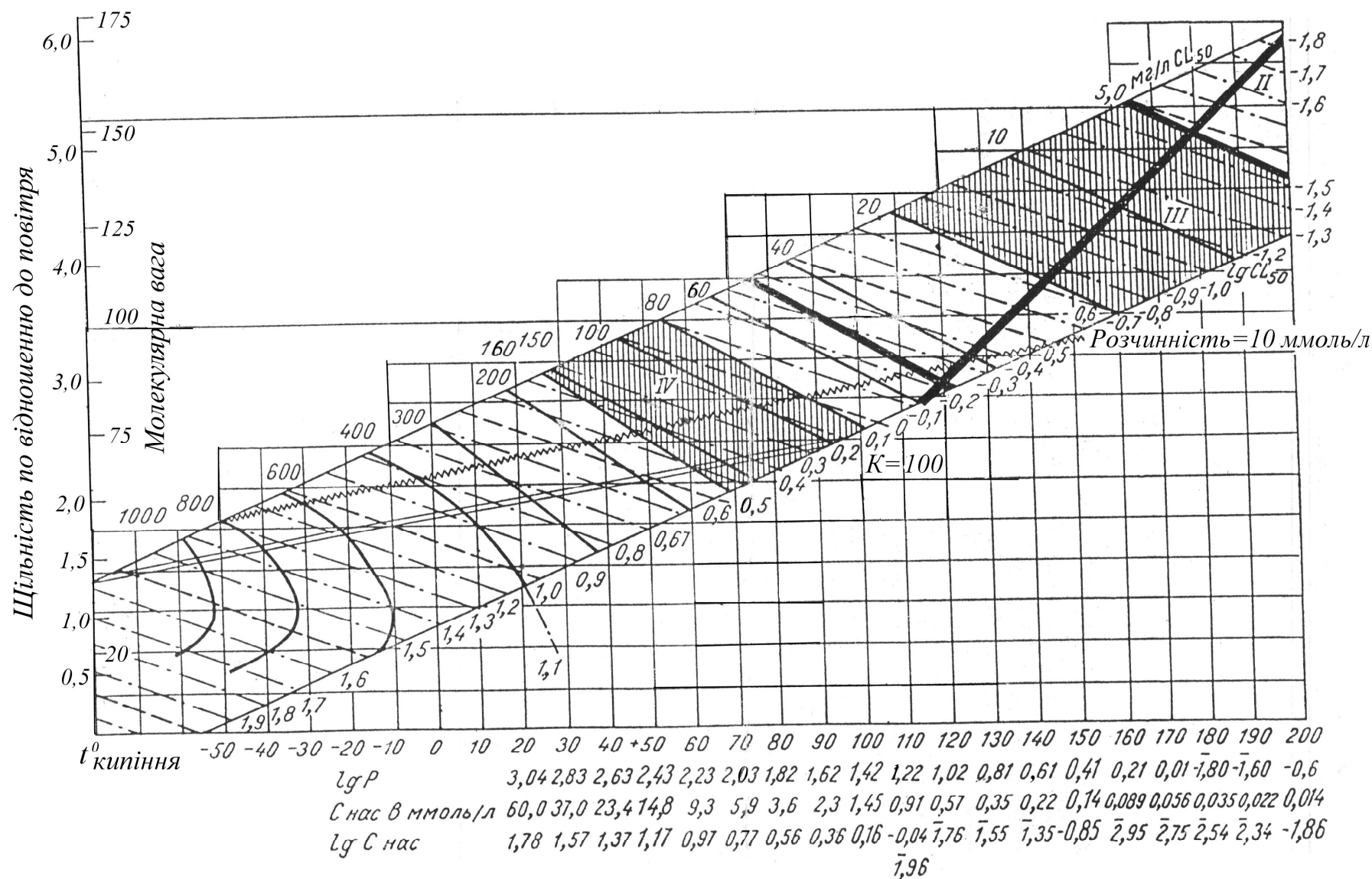


Рис. 5.6. Графік для попереднього визначення деяких фізико-хімічних властивостей вуглеводнів і їх середньосмертельних концентрацій за молекулярною вагою і температурою кипіння

За осями координат рис. 5.6 розташовані $t_{\text{кип}}^{\circ}$ (по горизонталі) та молекулярна вага (по вертикалі). Точка перетину значень тієї та іншої константи (у масштабі переривистих прямих ліній, відповідні цифри приведені внизу косої смуги) указує безпосередньо логарифм середньосмертельної концентрації ($\lg CL_{50}$ в мілімолях на літр). Для орієнтування в більш звичних одиницях – міліграмах на літр – приведені суцільні ізолінії, що сполучають точки, котрі відповідають одному і тому ж значенню середньосмертельної концентрації в мг/л. Вони показані крутішими (прямими вгорі та кривими внизу зліва) лініями; масштаб приведений над верхньою границею смуги.

Графік не тільки дозволяє легко визначати без експерименту наближене значення CL_{50} нового вуглеводню, але дає також можливість досить широко охарактеризувати його з токсиколого-гігієнічної точки зору.

Наявність шкали молекулярної ваги дозволила поряд з нею привести також масштаб щільності пари. Остання указує, де скупчуватимуться пари вуглеводню – вгорі, якщо щільність пари по відношенню до повітря опиниться менше одиниці, або, інакше, внизу, у підлоги.

Шкала температури кипіння дозволила на горизонтальній осі вказати приблизне значення пружності пари, розрахованої за формулою Е.М. Левіної (1952): $\lg P = 3,5 - 0,0202(t_{\text{кип}}^{\circ} + 3)$, де P – пружність пари в мм рт. ст. Нижче наведені концентрації, що насичують повітря за звичайних умов, виражені в ммоль/л. Останні концентрації важливі для судження про швидкість випаровування речовини і про те, чи можливо взагалі досягнення тих або інших концентрацій її в повітрі.

Товста жирна лінія, що перетинає смугу від низу до верху і зліва направо, показує розрахункову границю, праворуч від якої вуглеводні, як правило, вже не можуть при звичайній температурі знаходитися в повітрі в концентраціях рівних CL_{50} .

Зважаючи на фактично найчастіші поєднання значень коефіцієнта розподілу речовини між маслом і водою (K), а також розчинності речовини у воді з молекулярною вагою і $t_{\text{кип}}^{\circ}$ тих же вуглеводнів, у графік додано 2 лінії. Подвійна лінія, що перетинає смугу вуглеводнів, ділить їх за значенням коефіцієнта K : нижче подвійної лінії цей коефіцієнт, як правило, менше 100, а вище – частіше біль-

ше 100. Отже, за системою неелектролітів М.В. Лазарєва вуглеводні за своєю молекулярною вагою і температурою кипіння, котрі знаходяться нижче подвійної лінії, відноситимуться в більшості до нижчих груп цієї системи (кінчаючи V), а розташовані вище – до вищих груп. Окрім того, можна припустити, що вище цієї лінії опиняться головним чином наркотики II, а нижче – I типу.

Зигзагоподібна, майже паралельна подвійний лінія показує, що розчинність у воді вуглеводню, розташованого за своїми константами вище неї, в більшості випадків менше 10 ммоль/л, а чим вище і правіше, тим вірогідніше нерозчинність вуглеводню у воді. Нижче зигзагоподібної лінії, навпаки, як правило, розташовуються вуглеводні, розчинність яких більше 10 ммоль/л.

На графіку для визначення очікуваних величин CL_{50} відмічені ще і розряди токсичності, що відповідають класифікації, прийнятій Секцією по встановленню гранично допустимих концентрацій в повітрі робочої зони. Затверджено 4 розряди токсичності, границі між II і III, а також III і IV відмічені на рисунку жирними поперечними лініями. За цією класифікацією в розряд надзвичайно небезпечних (I клас) потрапляють речовини, для яких CL_{50} менше 0,5 мг/л. Високонебезпечні (II клас) речовини обмежені границями CL_{50} від 0,5 до 4,9 мг/л. Помірно небезпечними (III) називаються речовини, що володіють CL_{50} від 5,0 до 49,9 мг/л, і, нарешті, малонебезпечними вважаються сполуки при нижній границі $CL_{50} = 50,0$ мг/л. Для чіткішого розрізнення масштабу в мг/л на смузі заштриховані відстані від 5,0 до 20 мг/л і від 80 до 160 мг/л.

Нелеткі сполуки. Можливості для прогнозів параметрів токсичності нелетких органічних сполук значно скромніші. Кореляції були встановлені тільки для декількох органічних груп речовин: фосфорорганічних сполук з молекулярною вагою в межах 250-430, ароматичних амінів ($M \geq 150$) і фенолів ($M \geq 200$). Ці кореляції лягли в основу наступних трьох кореляційних рівнянь:

$$\lg DL_{50} \text{ (ммоль/л)} = 0,014M - 4,83; \text{ фосфорорганіка}$$

$$\lg DL_{50} \text{ (ммоль/л)} = 0,01M - 1,25; \text{ ароматичні аміни}$$

$$\lg DL_{50} \text{ (ммоль/л)} = 0,0036M + 0,18; \text{ феноли}$$

Також була показана можливість орієнтовних розрахунків $\lg$ ГДК за молекулярною вагою для декількох груп нелетких органіч-

них сполук: вуглеводнів, насичених спиртів, нітросполук і амінів. Відповідні рівняння представлені в табл. 5.6, де для порівняння надані і рівняння для летких сполук тих же класів.

Таблиця 5.6

Рівняння для розрахунків ГДК за молекулярною вагою

Група сполук		Рівняння: $\lg \text{ГДК (ммоль/м}^3) =$
Вуглеводні	Нелеткі	$= 0,6 - 0,011M$
	Леткі	$= 1,3 - 0,017M$
Насичені спирти	Нелеткі	$= -0,5 - 0,005M$
	Леткі	$= 3,0 - 0,04M$
Нітросполуки	Нелеткі	$= -1,35 - 0,004M$
	Леткі	$= 1,4 - 0,023M$
Аміни	Нелеткі	$= -1,2 - 0,0046M$
	Леткі	$= -0,3 - 0,013M$

Зіставлення рівнянь для нелетких і летких сполук свідчить про меншу крутизну зниження $\lg \text{ГДК}$ з наростанням M у разі перших. Інакше кажучи, у випадку нелетких сполук залежність від M (та інших фізико-хімічних констант) менше в порівнянні з леткими.

Найпростіші кількісні співвідношення між деякими параметрами інгаляційної дії органічних парів і газів встановлені Г.М. Заєвою. На основі аналізу зв'язків між двома порівнюваними величинами, швидкостей розвитку інтоксикації і відповідними концентраціями, була виявлена приблизна залежність:

$$C_1 \sim C_2 \frac{\lg V_1}{\lg V_2}, \quad (5.9)$$

де V_1 – більша швидкість розвитку інтоксикації, відповідна більшій концентрації, – C_1 , а V_2 і C_2 – менша швидкість і менша концентрація. Г.М. Заєвою знайдена справедливості такого співвідношення на рівні смертельних і порогових концентрацій ряду речовин.

Про приблизні співвідношення між різними показниками токсичності і ГДК.

Зустрічаються випадки, коли необхідні відомості про приблизні значення показників токсичності можуть бути отримані тільки на підставі даних про інші показники токсичності, встановлені раніше

в експерименті. Це має місце, наприклад, за відсутності даних про фізико-хімічні сталі нових сполук. Розрахунки токсичності за іншими показниками токсичності набагато точніші, ніж за фізико-хімічними параметрами.

Розрахунок орієнтовних ГДК за показниками токсичності. Найкраще наближення розрахункових ГДК до встановлених дають розрахунки за показниками токсичності, отриманими в короткочасних дослідях на лабораторних тваринах. Емпіричні формули для розрахунку ГДК виглядають таким чином:

$$\begin{aligned}\lg \text{ГДК} &= \lg C - 1,1 + \lg M \\ \lg \text{ГДК} &= 0,91 \lg \text{ЛК}_{50} - 2,7 + \lg M \\ \lg \text{ГДК} &= 1,53 \lg \text{ЛД}_{50} - 2,7 + \lg M\end{aligned}$$

Крім того, справедливі формули:

$$\begin{aligned}\lg \text{ГДК} &= 0,91 \lg \text{ЛК}_{50} + 0,1 + \lg M \\ \lg \text{ГДК} &= \lg \text{ЛД}_{50} - 3,1 + \lg M \\ \lg \text{ГДК} &= 0,71 \lg \text{ЛК}_{50} + 0,25 \lg C - 2,55 + \lg M\end{aligned}\quad (5.10)$$

де ГДК – гранично допустима концентрація в мг/л; C – порогова концентрація в ммоль/л, що викликає зміну в характеристиках безумовного згинального рефлексу у кроликів при 40-хвилинній експозиції; ЛК_{50} – смертельна концентрація для 50 % мишей при інгаляційній приманці протягом 2 годин і періоді спостереження 5 діб, виражена в ммоль/л; ЛД_{50} – смертельна доза для 50 % мишей при введенні речовини в шлунок в 0,2 мл рафінованої соняшникової олії, виражена в ммоль/кг; M – молекулярна вага.

Найкращий результат дає розрахунок орієнтовних гранично допустимих концентрацій за 2 показниками токсичності (ЛК_{50} і C) за формулою (10).

За наявності декількох показників токсичності доцільніше розраховувати ГДК як середню з розрахованих за різними показниками.

У табл. А5 Додатка приведені співвідношення, що зарекомендували себе.

5.5 Зв'язок токсичності неорганічних сполук з їх будовою і фізико-хімічними властивостями

Для неорганічних речовин встановити такі високі кореляції, які були продемонстровані у випадку органічних сполук, не вдалося. Та і навряд чи вони коли-небудь будуть знайдені, враховуючи величезну різноманітність речовин, що відносяться до неорганічної хімії, хоч би в чисто хімічному відношенні, тобто відносно їх здібності до різних фізико-хімічних взаємодій. Царство неорганічних атомів і молекул не вдалося об'єднати єдиною теорією хімічної будови, як це має місце в органічній хімії. А саме на основі теорії будови і були досягнуті успіхи при вишукуванні зв'язків біологічної дії речовин з їх структурою і властивостями.

В даний час поступово розкривають свої таємниці механізми взаємодії різних хімічних речовин. Провідну роль в цьому процесі грають квантово-хімічні уявлення. Можна з упевненістю сказати, що у міру накопичення матеріалу про механізми взаємодії неорганічних речовин відкриватимуться перспективи для відшукування зв'язків між будовою, властивостями і біологічною дією цих речовин. Початок вказаним дослідженням покладено і перші результати досягнуті.

Відзначимо **чинники, які впливають на токсичність неорганічних сполук.**

Неорганічні речовини, потрапляючи до організму, розпадаються на іони і у такому вигляді взаємодіють з компонентами клітин і тканин. Найчастіше токсичність неорганічної сполуки визначається токсичністю іонів, що утворюються, ще частіше – одного іона, що є найтоксичнішим. У зв'язку з цим найімовірніша кореляція токсичності з характеристиками саме таких іонів. Для проявлення токсичності металів велике значення може мати їх здатність до комплексоутворення. Зіставлялася токсичність двовалентних іонів перехідних металів із стабільністю їх комплексів. Кореляція виявилася дуже тісною, що свідчить про утворення комплексів цих металів з життєво важливими ферментами, чим і визначається їх токсична дія. Сам вміст елементів в організмі корелює з їх токсичністю. Тут очевидно, що чим більше елементу в нормі містить організм, тим цей елемент менш токсичний. Дійсно, в найзагальнішій формі така зако-

номірність доведена. Разом з тим, чим нижче нормальний вміст елементу в організмі, тим більші коливання його як у бік збільшення, так і у бік зменшення можуть бути нешкідливими для людини. Наприклад, концентрація таких мікроелементів, як кобальт або нікель, для досягнення смертельного ефекту повинна бути збільшена в організмі в 1000 і більше разів проти норми. В той же час для досягнення смертельного ефекту під впливом таких широко представлених в організмі елементів, як фосфор або калій, виявляється достатньо невеликого підвищення їх концентрації.

Аналіз **співвідношення токсичності з електронною структурою елементів** привів хоча і до загального, проте твердо встановленого результату про підвищення токсичності елементу із зменшенням його електронної стабільності. Інакше кажучи, чим хімічно активніший елемент, тим він токсичніший.

Періодична система елементів, що класифікує з надзвичайною логікою елементи і дозволяє передбачати властивості багатьох хімічних сполук, поза сумнівом, повинна бути корисна і для оцінки їх біологічної дії. Періодична система повинна бути якимсь ключем до справжнього зв'язку. Цей ключ ще не знайдений. Проте його моделі, поки можливо далекі від оригіналу, в даний час створюються. Зупинимося на деяких із них.

Необхідно відзначити, що періодичність токсичності нагадує періодичність потенціалів іонізації елементів в періодичній системі.

Зіставимо будову атомів найбільш токсичних і найменш токсичних елементів (табл. 5.7).

З табл. 5.7 видно, що тільки за наявності не менше чотирьох електронних оболонок атом може виявитися особливо токсичним. У всіх токсичних атомів зовнішні оболонки далекі від заповнення – немає не тільки p^6 , але і p^5 ; крім того, відсутні і p^2 , тоді як попередня, суміжна із зовнішньою оболонка цілком або майже цілком заповнена (d^{10} , d^9). Тільки в урану проміжна оболонка d заповнена лише одним електроном.

Найменш токсичні елементи, що відносяться до нульової групи періодичної системи, мають цілком заповнені зовнішні і внутрішні оболонки. Малотоксичні елементи першої головної підгрупи мають в зовнішній оболонці всього один електрон.

Таблиця 5.7

Структура найбільш і найменш токсичних елементів

Порядковий номер елементу	Символ	Структура
1	2	3
Найбільш токсичні		
29	Cu	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s$
33	As	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^3$
34	Se	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^4$
48	Cd	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2$
49	Jn	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p$
52	Te	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^4$
78	Pt	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 4f^{14} 5s^2 5p^6 5d^9 6s$
80	Hg	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 4f^{14} 5s^2 5p^6 5d^{10} 6s^2$
92	U	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 4f^{14} 5s^2 5p^6 5d^{10} 5f^3 6s^2 6p^6 6d^1 7s^2$
Найменш токсичні		
2	He	$1s^2$
10	Ne	$1s^2 2s^2 2p^6$
18	Ar	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6$
36	Kr	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6$
54	Xe	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^6$
3	Li	$1s^2 2s$
11	Na	$1s^2 2s^2 2p^6 3s$
19	K	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s$
37	Rb	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 5s$
55	Cs	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^6 6s$

Відміченим особливостям будови найтоксичніших елементів задовольняють ще: Zn, Ga, Ag, Sb, Au, Tl, Bi і Po. Порівнянні DL_{50} є тільки для Zn, Ga, Ag, Au і Tl. Всі п'ять елементів за своїми DL_{50} близькі до елементів з особливо сильною токсичністю.

Співвідношення токсичності з типом кристалічної решітки. Відомо, що в межах періодичної системи можна виділити декілька типів кристалічної решітки елементів і їх простих сполук. Будова кристалічної решітки обумовлена електронною будовою атомів, що входять до складу решітки. Встановлена кореляція між ГДК, як інтегральним показником токсичності неорганічних сполук, і типом кристалічної решітки. Пониження ступеня симетрії решітки

характерне для підвищення токсичності. Речовини, які володіють об'ємноцентрованою кубічною решіткою, виявляються найменш токсичними. Їх біологічна дія характеризується переважно слабо вираженим пневмоконіотичним ефектом. Для них можна рекомендувати орієнтовне значення ГДК в границях 6-10 мг/м³, як це прийнято для титану, рубідію, заліза, ніобію і вольфраму. У разі гранецентрованих кубічних решіток (представники – мідь, срібло, золото) можна рекомендувати ГДК на рівні 3-5 мг/м³. Речовинам цієї групи характерна хронічна загальнотоксична дія з ураженням паренхіматозних органів. Гексагональна щільна упаковка (представники – талій, технецій, рутеній, кадмій) типу магнію характерна для речовин з вираженим токсичним ефектом, який викликає і гострі, і хронічні отруєння. В цьому випадку рекомендується ГДК на рівні 1-2 мг/м³. Речовини з іншими малосиметричними решітками (ромбічна – нептуній, уран, плутоній; ромбоєдрична – ртуть, сурма; моноклінна – селен, плутоній та ін.) володіють ще вищою токсичністю і орієнтовна ГДК для них не повинна перевищувати 0,5 мг/м³.

Рівняння для розрахунків показників токсичності неорганічних сполук. За останній час в різних медичних установах розробляються розрахунки для вузьких груп сполук на підставі таких показників, як енергія розриву хімічних зв'язків, потенціали іонізації, константи реакційної здатності та ін. Ці константи тісно пов'язані з будовою молекули, зокрема з електронною будовою, а тому дозволяють визначати показники токсичності.

Кореляційні рівняння, придатні для кількісних прогнозів подібно до того, як це було у разі органічних сполук.

Таблиця 5.8

Рівняння для розрахунків ГДК і CL_{50} неорганічних (Н) і органічних (О) газів і парів

Група сполук	Рівняння
Н	$\lg \text{ГДК (мг/м}^3) = \lg M - 2,0 - 0,0075t_{\text{кип}}^0$
О	$\lg \text{ГДК (мг/м}^3) = \lg M + 0,6 - 0,010t_{\text{кип}}^0$
Н	$\lg \text{ГДК (мг/м}^3) = \lg M - 1,4 - 0,0077M$
О	$\lg \text{ГДК (мг/м}^3) = \lg M + 0,4 - 0,010M$
Н	$\lg CL_{50} \text{ (мг/л)} = \lg M - 0,90 - 0,017M$
О	$\lg CL_{50} \text{ (мг/л)} = \lg M + 0,08 - 0,011M$

У табл. 5.8 в цілях порівняння приведені рівняння, не тільки розраховані для неорганічних парів і газів, але і для органічних.

З таблиці виходить, що гостра токсичність неорганічних речовин (при однаковій молекулярній вазі) значно більше (CL_{50} менше), ніж органічних. Ця різниця складає при $M = 100$ приблизно 1,5 порядку, а при $M = 200$ – більше 2 порядків. Розрахункові гранично допустимі концентрації неорганічних сполук при однаковій M і позитивних $t^{\circ}_{\text{кип}}$ відрізняються від ГДК органічних приблизно на 1,5 порядку в ту ж сторону.

Токсичність іонів металів у поєднанні з різними фізико-хімічними властивостями:

$$\begin{aligned}\lg DL_{50} &= -0,006M + 0,9 \\ \lg DL_{50} &= -0,67E_0 - 1,0 \\ \lg DL_{50} &= 0,2\lg S + 0,75\end{aligned}$$

де E_0 – стандартний потенціал, S – розчинність сульфідів.

Оскільки в сполуках металів в кінцевому випадку діють іони металу, розрахунки дані в міліатомах на 1 кг (ма/кг), а не в мілімолях або міліграмах на 1 кг.

Для інших сполук, що відносяться до неорганічної хімії.

Для ГДК неорганічних газів і парів можна використовувати наступне рівняння:

$$\text{ГДК (мг/м}^3\text{)} = 2,52CL_{50} \text{ (мг/л)}.$$

Для аерозолів оксидів або інших погано розчинних сполук металів можна застосувати наступне рівняння:

$$\lg \text{ГДК (мг/м}^3\text{)} = 0,85\lg DL_{50} \text{ (ма/кг)} - 3,0 + \lg M - \lg N.$$

де DL_{50} – доза для мишей при внутрішньочеревному введенні, виражена в міліатомах на кілограм ваги; M – молекулярна вага; N – число атомів металу в молекулі речовини.

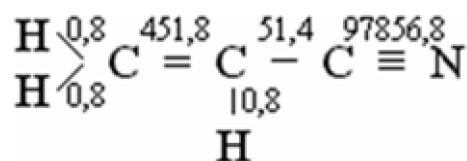
Приклади розв'язання задач

1) Визначте відношення токсичності другого і сьомого членів гомологічного ряду.

Дано: C_2 і C_7	Розв'язання:
Знайти: $\frac{T_2}{T_7}$	Відповідно до правила Річардсона відношення токсичності гомологів у ряді описується пропорцією $3^0 : 3^1 : 3^2 : 3^3$ і т.д. У такий спосіб для другого члена ряду $T_2 = 3^1$, а для сьомого $T_7 = 3^6$. Звідси $\frac{T_2}{T_7} = 0,0041$.
Відповідь: 0,0041.	

2) Розрахуйте ГДК сполуки $CH_2=CH-CN$ (акрилонітрилу) за формулою Заєвої.

Дано: CH_2CHCN $M = 53 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$	Розв'язання:
Знайти: ГДК	Для визначення ГДК за формулою Заєвої необхідно знайти значення біологічних активностей усіх хімічних зв'язків сполуки. Для цього зобразимо повну структурну формулу сполуки:



Для кожного зв'язку зазначені l_i узяті з табл. А.1 Додатка.
Звідси:

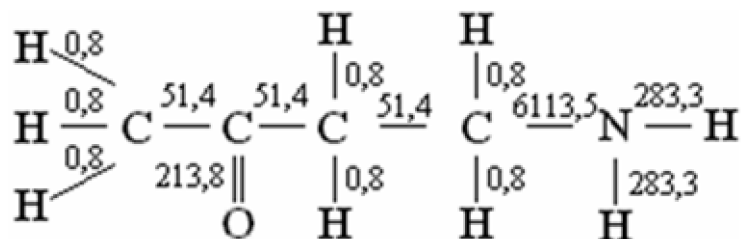
$$\text{ГДК} = \frac{M \cdot 1000}{\sum_i l_i} = \frac{53 \cdot 1000}{0,8 \cdot 3 + 451,8 + 51,4 + 97856,8} = 0,54 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: ГДК = 0,54 мг·м⁻³.

3) Розрахуйте ГДК сполуки $CH_3CO(CH_2)_2NH_2$ за формулою Заєвої.

Дано: $CH_3CO(CH_2)_2NH_2$ $M = 87 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$	Розв'язання:
Знайти: ГДК	Сполука відноситься до первинних амінів і утримує групу CO, характерну для кетонів. Повна структурна формула сполуки з вказівкою біологічних активностей зв'язків буде

наступна:



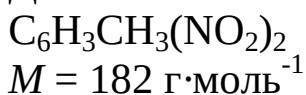
$$\text{Звідси: } \text{ГДК} = \frac{M \cdot 1000}{\sum_i l_i} = \frac{87 \cdot 1000}{0,8 \cdot 7 + 51,4 \cdot 3 + 213,8 + 6113,5 + 283,3 \cdot 2} =$$

$$= \frac{87 \cdot 1000}{7053,7} = 12,3 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: ГДК = 12,3 мг·м⁻³.

4) Розрахуйте ГДК 2,4-динітротолуолу за формулою Заєвої.

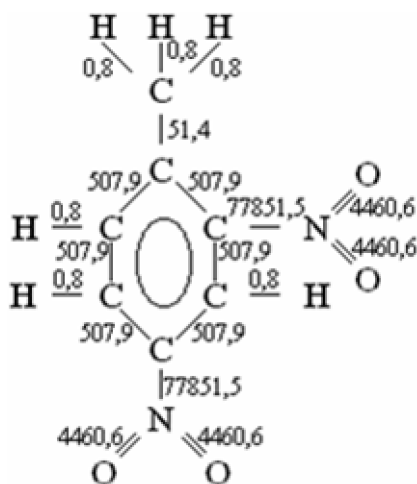
Дано:



Знайти: ГДК

Розв'язання:

Речовина представляє ароматичну динітро-сполуку. Структурна формула з вказівкою біологічних активностей усіх зв'язків наступна:



$$\text{Звідси:}$$

$$\text{ГДК} = \frac{M \cdot 1000}{\sum_i l_i} = \frac{182 \cdot 1000}{0,8 \cdot 6 + 507,9 \cdot 6 + 77851,5 \cdot 2 + 4460,6 \cdot 4 + 51,4} =$$

$$= \frac{182000}{176649} = 1,03 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: ГДК = 1,03 мг·м⁻³.

5) Розрахуйте ГДК хіноліну за формулою Заєвої.

Дано:

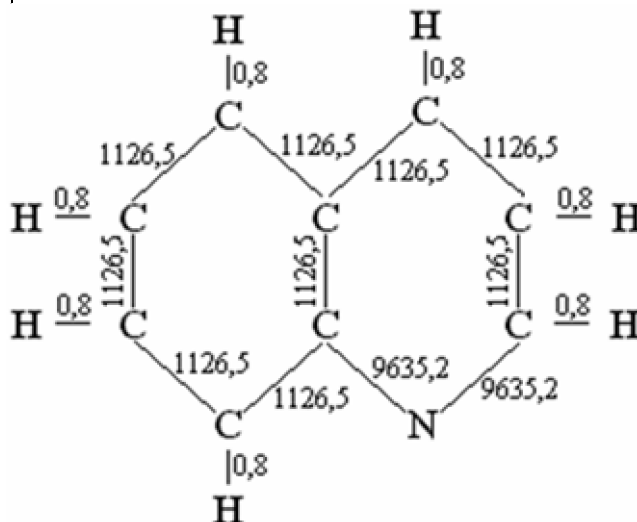


$$M = 129 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

Знайти: ГДК

Розв'язання:

Сполука відноситься до ароматичних гетероциклічних речовин з двома конденсованими кільцями. Структурна формула з вказівкою біологічних активностей усіх хімічних зв'язків наступна:

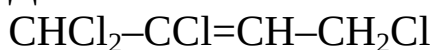


$$\begin{aligned} \text{Звідси: ГДК} &= \frac{M \cdot 1000}{\sum_i l_i} = \frac{129 \cdot 1000}{0,8 \cdot 7 + 1126,5 \cdot 9 + 9635,2 \cdot 2} = \\ &= \frac{129000}{29414,5} = 4,38 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}. \end{aligned}$$

Відповідь: ГДК = 4,38 мг·м⁻³.

6) Розрахуйте ГДК 1,1,2,4-тетрахлор-2-бутена за рівнянням Ординського, якщо константи α і β відповідно рівні 0,3 і 2.

Дано:



$$M = 194 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\alpha = 0,3$$

$$\beta = 2$$

Знайти: ГДК

Розв'язання:

Для вибору необхідного рівняння Ординського знайдемо відношення M/t , де t – маса функціональних груп; у нашому випадку 4 атоми хлору.

$$\frac{M}{t} = \frac{194}{35,5 \cdot 4} = \frac{194}{142} = 1,37.$$

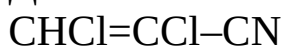
Оскільки відношення $\frac{M}{m} > 1,3$, то ми використовуємо наступне рівняння Ординського:

$$\text{ГДК} = \frac{\alpha \cdot 10 \cdot M}{\beta \cdot m} = \frac{0,3 \cdot 10 \cdot 1,37}{2} = 2,06 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: ГДК = 2,06 мг·м⁻³.

7) Розрахуйте ГДК α , β – дихлоракрилонітрилу $\text{CHCl}=\text{CCl}-\text{CN}$, якщо ГДК гомолога з молекулярною масою 128,7 г·моль⁻¹ дорівнює 2,5 мг·м⁻³, $\alpha = 0,3$ і $\beta = 10$.

Дано:



$$M_1 = 122 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$M_2 = 128,7 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\text{ГДК}_2 = 2,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$\alpha = 0,3$$

$$\beta = 10$$

Розв'язання:

Для вибору необхідного рівняння Ординського знайдемо відношення M/m .

До функціональних груп у дихлоракрилонітрилі відносяться 2 атоми хлору і нітрильна група CN.

$$m = 35,5 \cdot 2 + 12 + 14 = 97 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}.$$

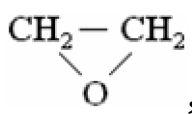
$$\frac{M}{m} = \frac{122}{97} = 1,26 < 1,3.$$

Знайти: ГДК

Значення відношення M/m обумовило вибір рівняння Ординського

$$\text{ГДК}_1 = \frac{\alpha \cdot \text{ГДК}_2 \cdot M_2}{\beta \cdot M_1} = \frac{0,3 \cdot 2,5 \cdot 128,7}{10 \cdot 122} = 0,079 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: ГДК = 0,08 мг·м⁻³.

8) Розрахуйте ГДК окису етилену , якщо густина речовини дорівнює 0,887 кг·м⁻³, а $t_{\text{кип}} = 10,7^\circ\text{C}$.

Дано:

$$M = 44 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$d = 0,887 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$t_{\text{кип}} = 10,7^\circ\text{C}$$

Розв'язання:

Для розрахунку ГДК можна скористатися табл. А.3 Додатка, у якій представлені рівняння для розрахунку ГДК органічних сполук різних класів. Для розрахунку середнього логарифма ГДК виберемо рівняння, в які входять d , $t_{\text{кип}}$ і M :

Знайти: ГДК

$$\begin{aligned}\lg \Gamma_{\text{ДК}} &= 0,4 - 0,01M + \lg M = 0,4 - 0,01 \cdot 44 + \lg 44 = 1,60; \\ \lg \Gamma_{\text{ДК}} &= 0,6 - 0,01t_{\text{кип}} + \lg M = 0,6 - 0,01 \cdot 10,7 + \lg 44 = 2,13; \\ \lg \Gamma_{\text{ДК}} &= 1,6 - 2,2d + \lg M = 1,6 - 2,2 \cdot 0,887 + \lg 44 = 1,29. \\ \overline{\lg \Gamma_{\text{ДК}}} &= \frac{1,6 + 2,13 + 1,29}{3} = 1,67.\end{aligned}$$

З урахуванням поправки для сполук, які містять епоксигрупу (табл. А.4 Додатка), рівної $-1,5$:

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 1,67 - 1,5 = 0,17.$$

$$\text{Звідси } \Gamma_{\text{ДК}} = 10^{0,17} = 1,48 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\text{Узаконена } \Gamma_{\text{ДК}} = 1 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\text{Відповідь: } \Gamma_{\text{ДК}} = 1,48 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

9) Розрахуйте ГДК акрилонітрилу $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, якщо $M = 53,06 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$; $d = 0,806 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$; $t_{\text{пл}} = -83^\circ\text{C}$; $t_{\text{кип}} = 77,3^\circ\text{C}$.

Дано: $M = 53,06 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ $d = 0,806 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$ $t_{\text{пл}} = -83^\circ\text{C}$ $t_{\text{кип}} = 77,3^\circ\text{C}$ Знайти: ГДК	Розв'язання: а) З табл. А.3 Додатка використовуємо наступні рівняння: $\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 0,4 - 0,01M + \lg M =$ $= 0,4 - 0,01 \cdot 53,06 + \lg 53,06 = 1,60;$ $\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 0,6 - 0,01t_{\text{кип}} + \lg M =$ $= 0,6 - 0,01 \cdot 77,3 + \lg 53,06 = 1,55;$ $\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 1,6 - 2,2d + \lg M = 1,6 - 2,2 \cdot 0,806 + \lg 53,06 = 1,55;$ $\lg \Gamma_{\text{ДК}} = -1,2 - 0,012t_{\text{пл}} + \lg M = -1,2 - 0,012 \cdot (-83) + \lg 53,06 = 1,52.$ $\overline{\lg \Gamma_{\text{ДК}}} = \frac{1,6 + 1,55 + 1,55 + 1,52}{4} = 1,56.$
---	--

З урахуванням поправки для сполук, які відщеплюють групу $-\text{CN}$ (табл. А.4 Додатка), рівної $-2,0$:

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 1,56 - 2,0 = -0,44.$$

$$\Gamma_{\text{ДК}} = 10^{-0,44} = 0,36 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\text{Узаконена } \Gamma_{\text{ДК}} = 0,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

б) На додаток до даного розрахунку можна використовувати рівняння для розрахунку $\lg \Gamma_{\text{ДК}}$, $\text{ммоль} \cdot \text{м}^{-3}$. У цьому випадку отримане значення ГДК перераховують в $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$. А саме:

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = -0,09 - 0,01M = -0,09 - 0,01 \cdot 53,06 = -0,6206;$$

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 0,35 - 1,48d = 0,35 - 1,48 \cdot 0,806 = -0,842;$$

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = -1,38 - 0,008 \cdot t_{\text{пл}} = -1,38 - 0,008 \cdot (-83) = -0,716;$$

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = -0,4 - 0,006 \cdot t_{\text{кип}} = -0,4 - 0,006 \cdot 77,3 = -0,8638.$$

$$\overline{\lg \Gamma_{\text{ДК}}} = \frac{-(0,6206 + 0,842 + 0,716 + 0,8638)}{4} = -0,7606.$$

$$\Gamma_{\text{ДК}} = 10^{-0,7606} = 0,17 \text{ ммоль} \cdot \text{м}^{-3}.$$

У розмірності $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$:

$$\Gamma_{\text{ДК}} = 0,17 \cdot 53,06 = 9,02 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = \lg 9,02 = 0,955.$$

У такий спосіб середнє значення $\lg \Gamma_{\text{ДК}}$ з урахуванням розрахунків пункту а) буде дорівнювати:

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = \frac{1,6 + 1,55 + 1,55 + 1,52 + 0,955}{5} = 1,44.$$

З урахуванням поправки $-2,0$:

$$\lg \Gamma_{\text{ДК}} = 1,44 - 2,0 = -0,56.$$

$$\Gamma_{\text{ДК}} = 10^{-0,56} = 0,27 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: $\Gamma_{\text{ДК}} = 0,36; 0,27 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

10) Розрахуйте CN_{50} в $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$ азодикарбонової кислоти $\text{C}_2\text{H}_5\text{OSON}=\text{NCOOC}_2\text{H}_5$, якщо $M = 174,2 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$, $d = 1,11 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$; $t_{\text{кип}} = 106^\circ\text{C}$; $R_D = 1,4199$.

Дано:

$$M = 174,2 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$d = 1,11 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$t_{\text{кип}} = 106^\circ\text{C}$$

$$R_D = 1,4199$$

Розв'язання:

Скористаємося всіма можливими рівняннями табл. А.3 Додатка для розрахунку CN_{50} у розмірності $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$:

$$\lg CN_{50} = 1,55 + 0,00916 \cdot M - 1,537 \cdot d - 0,03 \cdot R_D - 0,00732 \cdot t_{\text{кип}}^\circ + \lg M$$

Знайти: CN_{50}

$$\lg CN_{50} = 1,55 + 0,00916 \cdot 174,2 - 1,537 \cdot 1,11 - 0,03 \cdot 1,4199 - 0,00732 \cdot 106 + \lg 174,2 = 1,55 + 1,59 - 1,71 - 0,043 - 0,776 + 2,24 = 2,85.$$

$$CN_{50} = 10^{2,85} = 707,9 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

У розмірності $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$:

$$\lg CN_{50} = 0,75 - 0,013 \cdot M = 0,75 - 0,013 \cdot 174,2 = -1,51;$$

$$\lg CN_{50} = 0,68 - 1,232d = 0,68 - 1,232 \cdot 1,11 = -0,69;$$

$$\lg CN_{50} = 0,345 - 0,0094 \cdot t_{\text{кип}} = 0,345 - 0,0094 \cdot 106 = -0,65.$$

Середнє значення $\lg CN_{50}$:

$$\lg CN_{50} = \frac{-(1,51 + 0,69 + 0,65)}{3} = -0,95.$$

$$CN_{50} = 10^{-0,95} = 0,112 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} = 0,112 \cdot 174,2 = 19,51 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

Таким чином, розрахунок за багатокореляційним рівнянням дає завищений результат ($707,9 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$). Правильне значення CN_{50} $19,51 \sim 20 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$.

Відповідь: $CN_{50} = 20 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$.

11) Графічно визначте LK_{50} і фізико-хімічні властивості вуглеводню з $M = 100 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ і $t_{\text{кип}} = 110^\circ\text{C}$.

Дано:

$$M = 100 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$t_{\text{кип}} = 110^\circ\text{C}$$

Знайти: LK_{50} , $d_{\text{пов.}}$,

P , $C_{\text{нас.}}$, $K_{\text{олія/вода}}$,

розчинність,

клас небезпеки

Розв'язання:

Скористаємося графіком на рис. 5.6. Даний вуглеводень існує, тому що точка перетинання прямих, рівнобіжних осям, від $M = 100 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ і $t_{\text{кип}} = 110^\circ\text{C}$ знаходиться в області існування вуглеводнів.

а) LK_{50} у розмірності $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ знаходиться за допомогою переривчастих ліній від точки перетинання значень констант M і $t_{\text{кип}}$ до нижньої косої смуги: $\lg LK_{50} = -0,4$.

$$\text{Звідси: } LK_{50} = 10^{-0,4} = 0,4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}.$$

LK_{50} у розмірності $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$ знаходиться за допомогою суцільних ізоліній від точки перетинання до верхньої косої смуги:

$$LK_{50} = 40 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

Точка перетинання констант лежить зліва від товстої лінії, тому даний вуглеводень може при звичайній температурі знаходитися в повітрі в концентраціях рівних LK_{50} . Інакше кажучи вуглеводень відноситься до летких речовин.

б) Щільність пари вуглеводню відповідно повітря ($d_{\text{пов.}}$) визначається по лівій вертикальній шкалі: $d_{\text{пов.}} = 3,45$. Оскільки $d_{\text{пов.}} > 1$, то вуглеводень важче повітря, тобто він буде збиратися в нижній частині приміщення, на підлозі.

в) Пружність пари (P) визначається за горизонтальною шкалою: $\lg P = 1,22$. Звідси: $P = 10^{1,22} = 16,6 \text{ мм рт. ст.}$

г) Концентрації вуглеводню, які насичують повітря, визнача-

ються за горизонтальною шкалою: $C_{\text{нас.}} = 0,91 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$; тому $\lg C_{\text{нас.}} = -0,04$.

д) Коефіцієнт розподілу вуглеводню між олією і водою (K) більше 100, тому що точка перетинання лежить вище подвійної лінії. Даний вуглеводень відноситься до наркотиків II типу.

е) Розчинність вуглеводню $S < 10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, так як точка перетинання знаходиться вище зигзагоподібної лінії.

ж) Клас небезпеки вуглеводню третій, тому що точка перетинання знаходиться у відповідній області між жирними прямими лініями.

Відповідь: $\text{ЛК}_{50} = 40 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1} = 0,4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$; $d_{\text{пов.}} = 3,45$; $P = 16,6 \text{ мм. рт. ст.}$; $C_{\text{нас.}} = 0,91 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$; $K > 100$; $S < 10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$; III клас небезпеки.

12) Визначте ГДК вінілацетату $\text{CH}_3\text{COOCH}=\text{CH}_2$, якщо його $\text{ЛК}_{50} = 47 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$.

Дано:

$$M = 86 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\text{ЛК}_{50} = 47 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

Знайти: ГДК

Розв'язання:

Розрахунок ГДК можна здійснити за двома рівняннями, але попередньо ЛК_{50} необхідно перевести в одиниці виміру $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$:

$$\text{ЛК}_{50} = \frac{47}{86} = 0,055 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}.$$

$$\begin{aligned} 1) \lg \text{ГДК} &= 0,911 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} - 2,7 + \lg M = \\ &= 0,911 \cdot \lg 0,055 - 2,7 + \lg 86 = 0,911 \cdot (-1,26) - 2,7 + 1,93 = -1,92. \end{aligned}$$

$$\text{ГДК} = 10^{-1,92} = 0,012 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

$$\begin{aligned} 2) \lg \text{ГДК} &= 0,91 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} + 0,1 + \lg M = \\ &= 0,91 \cdot (-1,26) + 0,1 + 1,93 = 0,88. \end{aligned}$$

$$\text{ГДК} = 10^{0,88} = 7,59 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3} = 0,0076 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

$$\text{Середнє значення ГДК} = \frac{0,012 + 0,0076}{2} = 0,0096 = 0,01 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1},$$

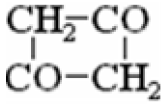
що збігається з гостованим значенням ГДК.

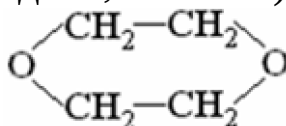
Відповідь: $\text{ГДК} = 10 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

13) Розрахуйте ГДК для GeO_2 , якщо $\text{LD}_{50} = 1700 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$.

Дано: $M = 104,6 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ $\text{LD}_{50} = 1700 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$	Розв'язання: Перерахуємо LD_{50} в одиниці виміру $\text{ма} \cdot \text{кг}^{-1}$, якщо $N = 1$: $\text{LD}_{50} = \frac{1700 \cdot N}{M} = \frac{1700 \cdot 1}{104,6} = 16,3 \text{ ма} \cdot \text{кг}^{-1}.$
Знайти: ГДК	$\lg \text{ГДК} = 0,85 \cdot \lg \text{LD}_{50} - 3,0 + \lg M - \lg N =$ $= 0,85 \cdot \lg 16,3 - 3,0 + \lg 104,6 - \lg 1 = 0,85 \cdot 1,21 - 3,0 + 2,02 - 0 = 0,05.$ $\text{ГДК} = 10^{0,05} = 1,12 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$ Отримане значення ГДК нижче узаконеного $\text{ГДК} = 2 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$. Відповідь: $\text{ГДК} = 1,12 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

Завдання для самоконтролю

- 1) Розрахуйте ГДК сполуки циклобутандіона-1,3  за формулою Заєвої. (Відповідь: $4,61 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).
- 2) Розрахуйте ГДК сполуки п-фенілендіаміну $(\text{NH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4$ за формулою Заєвої. (Відповідь: $1,53 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).
- 3) За формулою Ординського розрахуйте ГДК 1,4-діоксану, якщо $\alpha = 0,5$; $\beta = 1,8$. (Відповідь: $7,64 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).



- 4) За формулою Ординського розрахуйте ГДК трихлороцтової кислоти Cl_3CCOOH , якщо $\alpha = 0,48$; $\beta = 24$; ГДК наступного гомолога $3,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$. (Відповідь: $0,076 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).
- 5) Розрахуйте в $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$ ГДК бутадієну $\text{CH} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{CH}$ (діацетилен) за наступними фізико-хімічними властивостями: $t_{\text{пл}} = -36,4 \text{ }^\circ\text{C}$; $t_{\text{кип}} = -10,3 \text{ }^\circ\text{C}$; $d = 0,7364 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$; $n = 1,4189$. (Відповідь: $13,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).
- 6) Розрахуйте CN_{50} у $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ 2,2-дихлорбутану $\text{CH}_3 - \text{CCl}_2 - \text{C}_2\text{H}_5$ за наступними фізико-хімічними властивостями: $d = 1,08 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$; $t_{\text{кип}} = 104 \text{ }^\circ\text{C}$; $n = 1,4295$. (Відповідь: $0,19 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$).
- 7) Графічно визначте LK_{50} і фізико-хімічні властивості вуглеводню з $M = 120 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ і $t_{\text{кип}} = 170 \text{ }^\circ\text{C}$. (Відповідь: $\text{LK}_{50} = 0,063$)

ммоль·л⁻¹; 10 мг·л⁻¹; $d_{\text{пов.}} = 4,29$; $K > 100$; $S < 10$ ммоль·л⁻¹; $P = 1,02$ мм рт. ст.; $C_{\text{нас.}} = 0,056$ ммоль·л⁻¹; клас небезпеки III).

8) Розрахуйте ГДК пропілбензолу C₉H₁₂, якщо його ЛД₅₀ = 7500 мг·кг⁻¹. (Відповідь: 6,03 мг·м⁻³).

9) Розрахуйте ГДК фторетилену C₂H₃F, якщо його ЛК₅₀ = 1,6·10⁶ мг·м⁻³. (Відповідь: 0,9 мг·м⁻³).

Перелік типових тестових завдань до змістовного модулю «Зв'язок токсичності з властивостями сполук»

Вид тестового завдання: Оберіть правильну відповідь
(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань та класифікацій)

1. ЯКЩО МІЖ ДІЮЧОЮ ОТРУТОЮ І БІОСУБСТРАТОМ ВИНИКАЄ КОВАЛЕНТНИЙ ЗВ'ЯЗОК, ТО ПРОЯВЛЯЄТЬСЯ ДІЯ ОТРУТИ

- А) наркотична
- Б) подразнююча
- В) специфічна

2. ПРИ УТВОРЕННІ ВОДНЕВОГО ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ОТРУЙНОЮ РЕЧОВИНОЮ І РЕЦЕПТОРАМИ ОРГАНІЗМУ ПРОЯВЛЯЄТЬСЯ ТОКСИЧНИЙ ЕФЕКТ

- А) специфічний
- Б) наркотичний
- В) подразнюючий

3. ОТРУТА І МОЛЕКУЛИ БІОСУБСТРАТІВ ВСТУПАЮТЬ У МІЖМОЛЕКУЛЯРНУ ВЗАЄМОДІЮ, РЕЗУЛЬТАТОМ ДІЇ ВАН-ДЕР-ВААЛЬСОВИХ СИЛ БУДЕ ПРОЯВЛЕННЯ ЕФЕКТУ

- А) наркотичного
- Б) специфічного
- В) подразнюючого

4. ПОСИЛЕННЯ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ВУГЛЕВОДНІВ ПОЯСНЮЄТЬСЯ

- А) збільшенням їх водорозчинності
- Б) збільшенням ліпоїдорозчинності

І ПОВ'ЯЗАНО ЗІ

- В) зменшенням здатності проникати через клітинні мембрани
- Г) збільшенням здатності проникати через клітинні мембрани

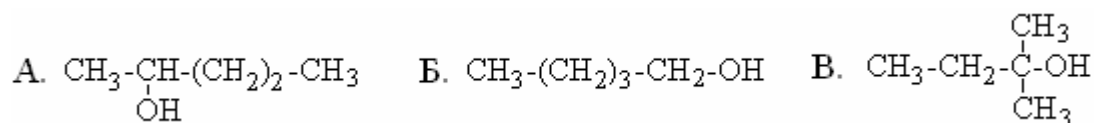
5. ПРАВИЛЬНЕ ФОРМУЛЮВАННЯ ПРАВИЛА РОЗГАЛУЖЕННЯ ЛАНЦЮГІВ: "РОЗГАЛУЖЕННЯ ЛАНЦЮГА ВУГЛЕЦЕВИХ АТОМІВ..."

- А) послаблює неелектролітну дію
- Б) посилює наркотичний ефект
- В) посилює подразнюючу дію
- Г) послаблює подразнюючу дію

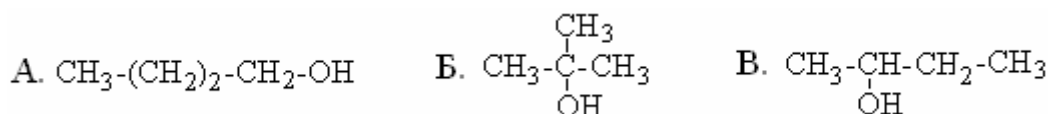
6. ПРАВИЛЬНЕ ФОРМУЛЮВАННЯ ПРАВИЛА РОЗГАЛУЖЕННЯ ЛАНЦЮГІВ: "РОЗГАЛУЖЕННЯ ЛАНЦЮГА ВУГЛЕЦЕВИХ АТОМІВ..."

- А) послаблює специфічні ефекти
- Б) посилює специфічні ефекти
- В) послаблює наркотичну дію
- Г) посилює наркотичну дію

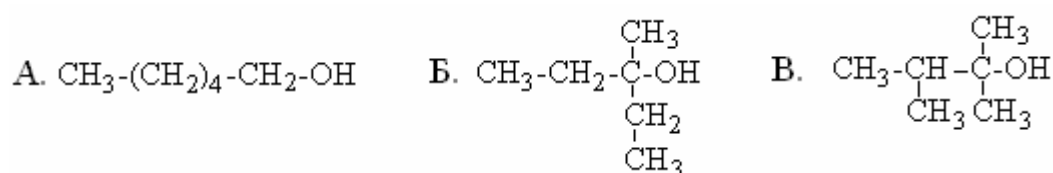
7. СТРУКТУРНА ФОРМУЛА ПЕНТАНОЛУ, ЩО ВІДПОВІДАЄ РЕЧОВИНІ З НАЙСИЛЬНІШОЮ НАРКОТИЧНОЮ ДІЄЮ



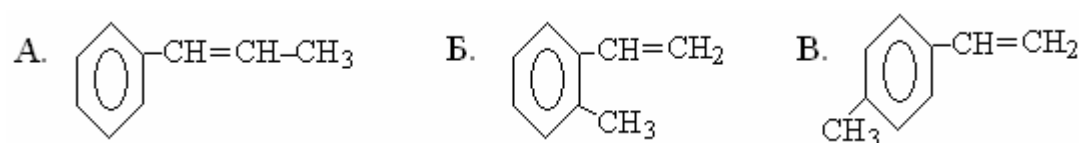
8. ПОСИЛЕННЮ НАРКОТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕЧОВИНИ ВІДПОВІДАЄ СТРУКТУРНА ФОРМУЛА БУТАНОЛУ



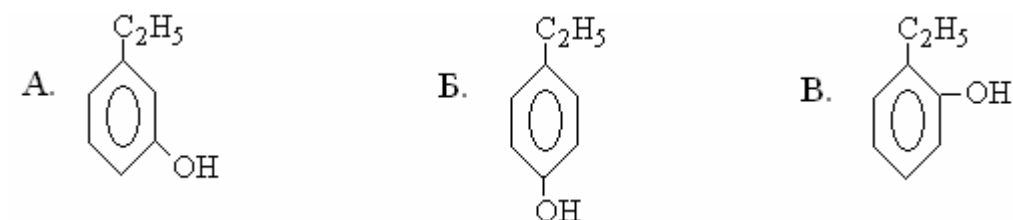
9. ІЗОМЕРИ ГЕКСАНОЛУ РОЗТАШУЙТЕ У РЯД ЗБІЛЬШЕННЯ СИЛИ НАРКОТИЧНОЇ ДІЇ



10. ВУГЛЕВОДНІ РОЗТАШУЙТЕ У РЯД ЗБІЛЬШЕННЯ СИЛИ ЇХ НАРКОТИЧНОЇ ДІЇ



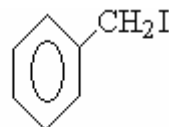
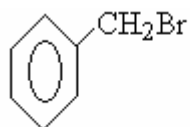
11. БІЛЬШ СИЛЬНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЕФЕКТ ПРОЯВЛЯЄ СПОЛУКА



12. БІЛЬШ СИЛЬНИМ НАРКОТИКОМ Є СПОЛУКА



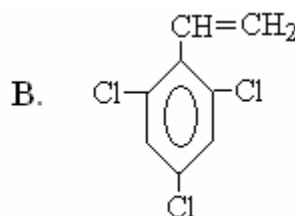
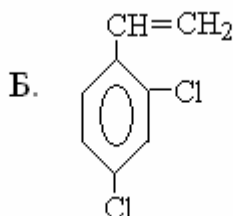
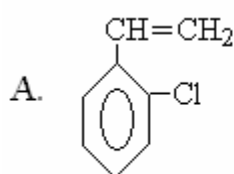
13. БРОМИСТИЙ БЕНЗИЛ Є БІЛЬШ ЕФЕКТИВНИМ ЛАКРИМАТОРОМ, НІЖ ЙОДИСТИЙ БЕНЗИЛ



ЦЕ ПОЯСНЮЄТЬСЯ

- А) зміною водорозчинності
- Б) зміною леткості

14. НАЙСИЛЬНІШУ ПОДРАЗНЮЮЧУ ДІЮ МАЄ РЕЧОВИНА



ПІДВИЩЕННЯ ТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ВИКЛИКАНЕ

- І. зміною розчинності речовини
- ІІ. зміною хімічної активності

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. ЗВ'ЯЗОК ХАРАКТЕРУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ І СКЛАДУ ОРГАНІЧНОЇ РЕЧОВИНИ

Характер дії

- 1) наркотичний
- 2) специфічний

Формула

- А) C_3H_6ClOH
- Б) C_3H_7OH
- В) CH_3-O-CH_3
- Г) $CH_2Br-O-CH_3$

2. ЗВ'ЯЗОК ХАРАКТЕРУ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ І СКЛАДУ ОРГАНІЧНОЇ РЕЧОВИНИ

Характер дії

- 1) наркотичний
- 2) подразнюючий

Формула

- А) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$
- Б) $\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}_2$
- В) $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$
- Г) $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$

3. БІЛЬШ ТОКСИЧНОЮ Є СПОЛУКА

- А) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$
- Б) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3$

ПАДІННЯ ТОКСИЧНОСТІ ПОВ'ЯЗАНО З ПРИСУТНІСТЮ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ГРУПИ

- I. аміно-
- II. карбонільної
- III. ацетил-

4. ВКАЖІТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ГРУПИ, ЯКІ ЗНИЖУЮТЬ ТОКСИЧНІСТЬ ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН

- | | |
|------------------------|---------------------|
| А) -ОН | Г) -NO |
| Б) -CO-CH ₃ | Д) -COO |
| В) -NO ₂ | Е) -NH ₂ |

5. ЗВ'ЯЗОК ТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ І СКЛАДУ ОРГАНІЧНОЇ РЕЧОВИНИ

Токсичний ефект

- 1) гіпотензивний
- 2) метгемоглобіноутворення

Сполуки

- А) $\text{C}_3\text{H}_7-\text{O}-\text{NO}$
- Б) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NO}_2$
- В) $\text{CH}_2\text{ONO}_2-\text{CHONO}_2-\text{CH}_2\text{ONO}_2$
- Г) $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{NO}_2$
- Д) $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)_2$
- Е) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$

6. ЗВ'ЯЗОК ТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ І СКЛАДУ ОРГАНІЧНОЇ РЕЧОВИНИ

Токсичний ефект

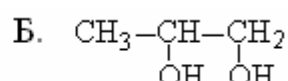
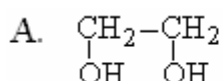
- 1) гіпотензивний
- 2) дія на ЦНС і гемоглобін

Сполуки

- А) алкілефіри азотної кислоти
- Б) нітрогліцерин
- В) нітробензол
- Г) анілін
- Д) алкілефіри азотистої кислоти

Вид тестового завдання: Вкажіть букву правильної відповіді
(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань та класифікацій)

1. РЕЧОВИНА З БІЛЬШ СИЛЬНОЮ СПЕЦИФІЧНОЮ ДІЄЮ

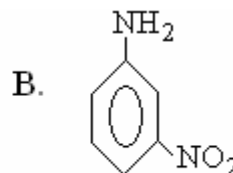
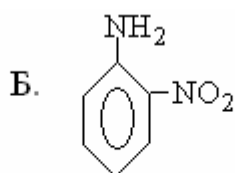
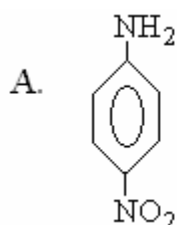


2. ПЕРШІ ЧЛЕНИ ГОЛОМОГІЧНИХ РЯДІВ МАЮТЬ БІЛЬШ СИЛЬНУ

- А) загальнотоксичну дію
- Б) специфічну дію

- В) загальнотоксичну або специфічну дію

3. ПОХІДНІ БЕНЗОЛУ РОЗТАШУЙТЕ У РЯД ЗБІЛЬШЕННЯ ЇХ ТОКСИЧНОСТІ



4. ВКАЖІТЬ РЕЧОВИНИ – БІЛЬШ СИЛЬНІ НАРКОТИКИ

- А) $\text{CHCl}=\text{CHCl}$
- В) $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$

або
або

- Б) $\text{CH}_2=\text{CCl}_2$
- Г) $\text{CH}_3-\text{CHCl}_2$

5. ПОСИЛЮЄ ТОКСИЧНІСТЬ ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН СУКУПНІСТЬ ФАКТОРІВ

- 1) прямий ланцюг вуглеводнів
- 2) розгалужений ланцюг вуглеводнів
- 3) наявність атомів галогену
- 4) наявність кількох атомів галогену
- 5) насичені зв'язки $\geq C-C \leq$
- 6) кратні зв'язки $>C=C<$ або $-C\equiv C-$

ПРАВИЛЬНО:

- | | |
|-------------|-------------|
| А – 1, 3, 5 | В – 1, 4, 6 |
| Б – 2, 4, 6 | Г – 1, 4, 5 |
| | Д – 2, 3, 5 |

6. ПОСИЛЮЄ ТОКСИЧНІСТЬ ОРГАНІЧНИХ РЕЧОВИН СУКУПНІСТЬ ФАКТОРІВ

- 1) замикання ланцюга вуглецевих атомів у цикл
- 2) ароматизація поліметиленового циклу
- 3) прямий вуглецевий ланцюг
- 4) асиметричне положення замісників в молекулі
- 5) симетричне положення замісників в молекулі

ПРАВИЛЬНО:

- | | |
|-------------|----------|
| А – 1, 2, 4 | Г – 3, 4 |
| Б – 1, 2, 5 | Д – 2, 4 |
| В – 3, 5 | Е – 2, 5 |

7. ПЕРШІ ЧЛЕНИ ГОМОЛОГІЧНИХ РЯДІВ

- А) мають більш сильні наркотичні властивості
- Б) проявляють специфічні властивості
- В) більш токсичні за рахунок посилення наркотичних або специфічних ефектів

8. ПІДВИЩУЄ ТОКСИЧНІСТЬ ОРГАНІЧНОЇ РЕЧОВИНИ ВВЕДЕННЯ В ЇЇ МОЛЕКУЛУ ГРУП

1) -COOH

2) -NH₂

3) -NO

4) -NO₂

5) -COOH-CH₃

ПРАВИЛЬНО:

А – 1, 2, 3

Б – 2, 3, 5

В – 2, 3, 4

Г – 1, 3, 4

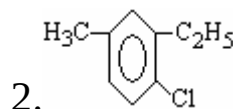
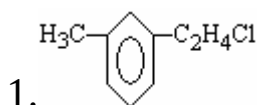
Д – 1, 3, 5

Вид тестового завдання: Виявіть причинну залежність
(тестові завдання спрямовані на перевірку здатності до встановлення причинно-наслідкових залежностей)

1. ПЕРШІ ЧЛЕНИ ГОМОЛОГІЧНИХ РЯДІВ ВОЛОДІЮТЬ ПІДВИЩЕНОЮ ТОКСИЧНІСТЮ, ТОМУ ЩО МОЖУТЬ ПРОЯВЛЯТИ СПЕЦИФІЧНІ ЕФЕКТИ

<u>Відповідь</u>	<u>Твердження 1</u>	<u>Твердження 2</u>	<u>Зв'язок</u>
А	правильно	неправильно	правильно
Б	правильно	правильно	правильно
В	правильно	неправильно	неправильно

2. ВУГЛЕВОДЕНЬ 1 БІЛЬШ ТОКСИЧНИЙ, НІЖ 2 ЗГІДНО З ДІЄЮ ПРАВИЛА РОЗГАЛУЖЕНИХ ЛАНЦЮГІВ



<u>Відповідь</u>	<u>Твердження 1</u>	<u>Твердження 2</u>	<u>Зв'язок</u>
А	правильно	правильно	правильно
Б	правильно	неправильно	неправильно
В	неправильно	правильно	неправильно

3. ВУГЛЕВОДЕНЬ 1 БІЛЬШ ТОКСИЧНИЙ, НІЖ 2 ЗГІДНО З ПОЛОЖЕННЯМ ГАЛОГЕНУ У ЦИКЛІЧНОМУ КІЛЬЦІ



<u>Відповідь</u>	<u>Твердження 1</u>	<u>Твердження 2</u>	<u>Зв'язок</u>
А	правильно	правильно	правильно
Б	правильно	неправильно	правильно
В	правильно	неправильно	неправильно

4. ВУГЛЕВОДЕНЬ 1 НАБУВАЄ СПЕЦИФІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НА ВІДМІНУ ВІД ВУГЛЕВОДНЮ 2 З НАРКОТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ В РЕЗУЛЬТАТІ



- А) відсутності розгалуження ланцюга вуглецевих атомів
 Б) наявності кратного зв'язку

5. У ПОРІВНЯННІ ЗІ СПИРТОМ CC(C)(C)O СПОЛУКИ

- А) CH3-(CH2)2-CH2OH
 Б) CH3-CH2-CHCl-CH2OH

ЗДІЙСНЮЮТЬ

- 1) специфічну дію
 2) більш виражену наркотичну дію

6. СПИРТ $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{OH}$ НАБУВАЄ СПЕЦИФІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ НА ВІДМІНУ ВІД СПИРТУ $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OH}$,
ЯКИЙ МАЄ НАРКОТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, В РЕЗУЛЬТАТІ

- А) наявності атома хлору
- Б) відсутності розгалуження ланцюга вуглецевих атомів

Вид тестового завдання: Доповніть твердження

(тестові завдання спрямовані на виявлення знань термінів, понять, ознак, класифікацій, тощо)

1. НАРКОТИЧНА ДІЯ _____ В ГОМОЛОГІЧНОМУ РЯДУ ЗІ ЗБІЛЬШЕННЯМ ЧИСЛА АТОМІВ ВУГЛЕЦЮ.

2. РОЗГАЛУЖЕННЯ ЛАНЦЮГА ВУГЛЕЦЕВИХ АТОМІВ _____ НЕЕЛЕКТРОЛІТНУ ДІЮ.

3. ВВЕДЕННЯ АТОМІВ ГАЛОГЕНУ В МОЛЕКУЛУ ОРГАНІЧНОЇ РЕЧОВИНИ ПОСИЛЮЄ _____ ДІЮ.

Вид тестового завдання: Вкажіть правильну відповідь

(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань та класифікацій)

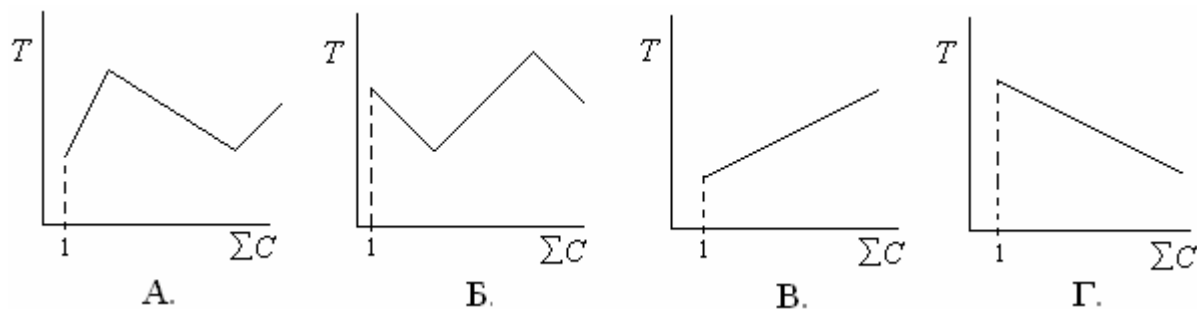
1. ПРАВИЛО РІЧАРДСОНА СПРАВЕДЛИВЕ У ВІДНОШЕННІ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ

- | | |
|---------------------|---------------------|
| А) наркотичного | Д) бактерицидного |
| Б) сенсibiliзуючого | Е) тератогенного |
| В) канцерогенного | Ж) гемолітичного |
| Г) подразнюючого | З) ембріотоксичного |

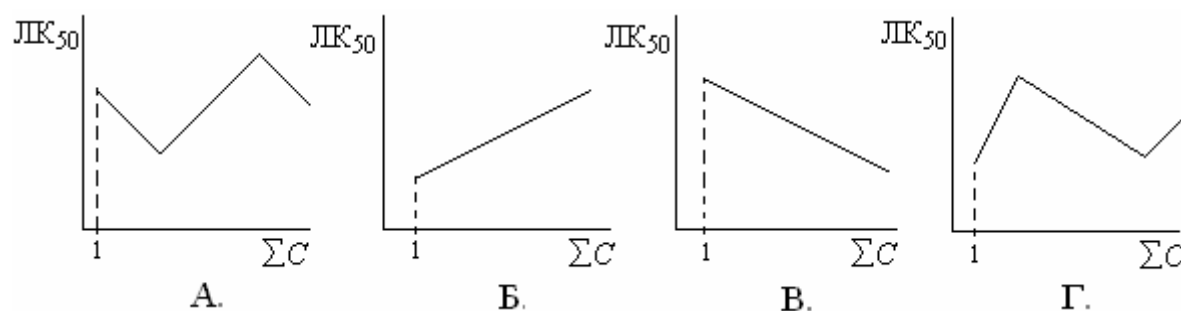
2. ВКАЖІТЬ РЕЧОВИНУ З БІЛЬШ ВИРАЖЕНОЮ СПЕЦИФІЧНОЮ ДІЄЮ

- А) CH_3COOH
- Б) HCOOH

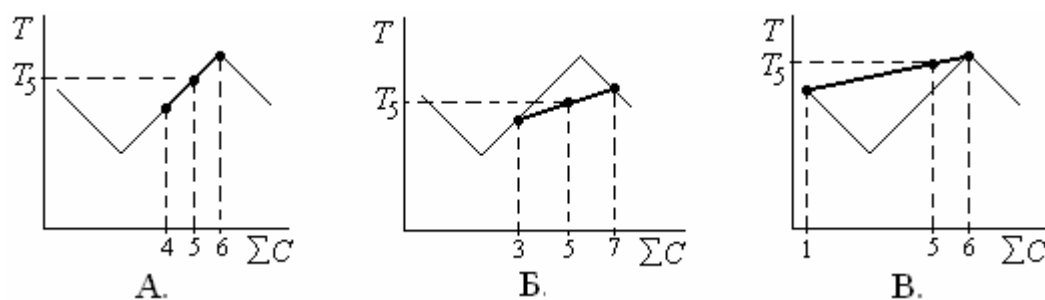
3. ПРАВИЛЬНИЙ ВАРІАНТ СХЕМАТИЧНОГО ЗОБРАЖЕННЯ ЗМІНИ ТОКСИЧНОСТІ В ГОМОЛОГІЧНИХ РЯДАХ



4. ПРАВИЛЬНИЙ ВАРІАНТ СХЕМАТИЧНОГО ЗОБРАЖЕННЯ ЗМІНИ ТОКСИЧНОСТІ В ГОМОЛОГІЧНИХ РЯДАХ



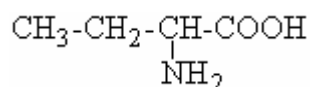
5. ПРАВИЛЬНИЙ ВАРІАНТ ГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ П'ЯТОГО ГОМОЛОГА ЗГІДНО З ПРАВИЛОМ РІЧАРДСОНА



6. ФІЗИЧНА СУТЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЗВ'ЯЗКУ l_i У РІВНЯННІ ЗАЄВОЇ

- А) сила зв'язку
- Б) токсичність зв'язку
- В) масовий вклад атомів, сполучених хімічним зв'язком

7. ДЛЯ НАВЕДЕНОЇ АМІНОКИСЛОТИ ВКАЖІТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНІ СТРУКТУРИ, МАСА ЯКИХ ВИЗНАЧАЄ ВИБІР ФОРМУЛИ ОРДИНСЬКОГО



А) -CH₃

В) -COOH

Б) -NH₂

Г) -CH₂-

8. ДЛЯ ІСТА МІНУ H₂N-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-NH₂ ВКАЖІТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНІ СТРУКТУРИ, МАСА ЯКИХ ВИЗНАЧАЄ ВИБІР ФОРМУЛИ ОРДИНСЬКОГО

А) -S-

Г) -S-S-

Б) -(CH₂)₂-

Д) дві групи -NH₂

В) -NH₂

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

ІІІ. РІВНЯННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГДК РЕЧОВИН В ГОМОЛОГІЧНИХ РЯДАХ

Автор рівняння

Аналітичний вид рівняння

1) Формула Заєвої

$$\text{А) } \text{ГДК} = \frac{\alpha \cdot 10 \cdot M}{\beta \cdot m}$$

2) Перша формула Ординського
($M/m < 1,3$)

$$\text{Б) } \text{ГДК} = \frac{1000 \cdot M}{\sum_i l_i}$$

3) Друга формула Ординського
($M/m > 1,3$)

$$\text{В) } \text{ГДК}_2 = \frac{\alpha \cdot \text{ГДК} \cdot M}{\beta \cdot M_2}$$

2. ЗАСТОСУВАННЯ ФОРМУЛ ОРДИНСЬКОГО ПРИ РІЗНИХ СПІВВІДНОШЕННЯХ МОЛЯРНОЇ МАСИ РЕЧОВИНИ (M) І МАСИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР (m)

Формули Ординського

$$1) \text{ГДК}_2 = \frac{\alpha \cdot \text{ГДК} \cdot M}{\beta \cdot M_2}$$

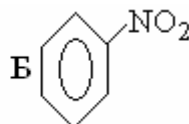
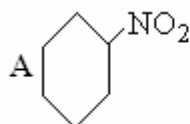
$$2) \text{ГДК} = \frac{\alpha \cdot 10 \cdot M}{\beta \cdot m}$$

Співвідношення M/m

$$\text{А) } \frac{M}{m} > 1,3$$

$$\text{Б) } \frac{M}{m} < 1,3$$

3. БІОЛОГІЧНІ АКТИВНОСТІ ВКАЗАНИХ ЗВ'ЯЗКІВ

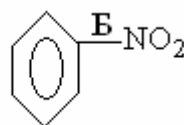
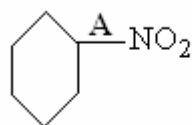


I. $l = 507,9$ л/ммоль

II. $l = 1126,5$ л/ммоль

III. $l = 173,7$ л/ммоль

4. БІОЛОГІЧНІ АКТИВНОСТІ ВКАЗАНИХ ЗВ'ЯЗКІВ



I. $l = 27970$ л/ммоль

II. $l = 119027,8$ л/ммоль

III. $l = 77851,5$ л/ммоль

5. В ОСНОВУ КЛАСИФІКАЦІЇ НАРКОТИКІВ ЗА ЛАЗАРЄВИМ ПОКЛАДЕНА ВЕЛИЧИНА КОЕФІЦІЄНТУ РОЗПОДІЛЕННЯ РЕЧОВИНИ

А) кров-повітря

Б) вода-повітря

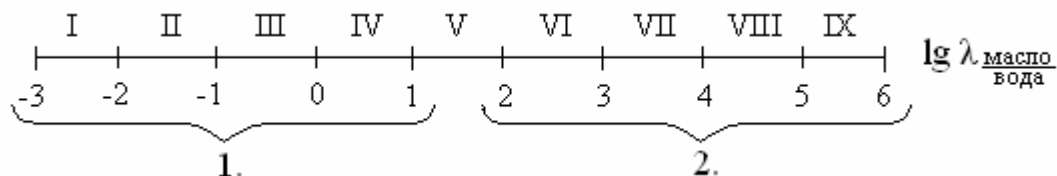
В) масло-вода

Г) оливкове масло-вода

6. ЗА ШКАЛОЮ $\lambda_{\text{масло/вода}}$ ВКАЖІТЬ НАРКОТИКИ

А) I типу

Б) II типу



7. КЛАСИФІКАЦІЯ ЛАЗАРЄВА

<u>Розчинність речовини</u>	<u>Класифікаційна група наркотиків за Лазарєвим</u>	<u>$\lambda_{\text{масло/вода}}$</u>	<u>Накопичення</u>
1) водорозчинні	А) VII	I. 2000	а) жирова тканина
2) жиророзчинні	Б) II	II. 0,06	б) кров

8. ЕФЕКТУ АГРАВАЦІЇ ВІДПОВІДАЄ РІВНЯННЯ

Автор

1) Заєва

2) Ординський

3) Кобозєв

4) Левіна

Аналітичний вид

А) $\lg p = 3,5 - 0,0202 \cdot (t_{\text{кип}} + 3)$

Б) $\lg D = 1 \pm (0 \div 1,1) + \frac{M}{115}$

В) $\Gamma\text{ДК} = \frac{1000 \cdot M}{\sum_i l_i}$

Г) $\Gamma\text{ДК} = \frac{10 \cdot M \cdot \alpha}{\beta \cdot m}$

9. СПІВСТАВЛЕННЯ ВУГЛЕВОДНІВ РІЗНОЇ ЛЕТКОСТІ

Леткість вуглеводню

1) леткі

2) нелеткі

Залежність ГДК від молярної маси

А) $\lg \Gamma\text{ДК} = 0,6 - 0,011 \cdot M$

Б) $\lg \Gamma\text{ДК} = 1,3 - 0,017 \cdot M$

10. СПІВСТАВЛЕННЯ ЕЛЕМЕНТІВ РІЗНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

<u>Хімічні елементи</u>	<u>Вміст в організмі</u>	<u>Допустима зміна концентрації елемента в організмі</u>
1) Р		
2) N	А) низький	I. велика
3) К	Б) високий	II. маленька
4) Со		
5) Ni		

Вид тестового завдання: Оберіть правильну відповідь
(тестові завдання спрямовані на перевірку вмінь правильно застосовувати отримані знання)

1. НАЙБІЛЬШ ТОКСИЧНОМУ ХІМІЧНОМУ ЕЛЕМЕНТУ ВІДПОВІДАЄ ЕЛЕКТРОННА КОНФІГУРАЦІЯ

- А) $3d^{10}4s^24p^3$
- Б) $4d^{10}5s^25p^6$
- В) $2p^63s^1$

2. НЕТОКСИЧНОМУ ХІМІЧНОМУ ЕЛЕМЕНТУ ВІДПОВІДАЄ ЕЛЕКТРОННА КОНФІГУРАЦІЯ

- А) $4d^{10}5s^25p^1$
- Б) $4d^{10}5s^25p^4$
- В) $3d^{10}4s^24p^6$

3. ТИПИ КРИСТАЛІЧНИХ РЕШІТОК ПРОСТИХ СПОЛУК РОЗТАШУЙТЕ В РЯД ЗБІЛЬШЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ РЕЧОВИН

- А) кубічна гранецентрована
- Б) гексагональна
- В) кубічна об'ємноцентрована
- Г) моноклінна

4. ТИПИ КРИСТАЛІЧНИХ РЕШІТОК ПРОСТИХ СПОЛУК РОЗТАШУЙТЕ В РЯД ЗМЕНШЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ РЕЧОВИН

- А) кубічна об'ємноцентрована
- Б) ромбічна
- В) кубічна гранецентрована
- Г) гексагональна

5. ПРИ ОДНАКОВІЙ МОЛЕКУЛЯРНІЙ МАСІ ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НЕОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

- А) вище
- Б) нижче,

НІЖ ОРГАНІЧНИХ

6. ВИХОДЯЧИ З ТВЕРДЖЕННЯ, ЩО ПРИ ОДНАКОВІЙ МОЛЕКУЛЯРНІЙ МАСІ ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НЕОРГАНІЧНИХ СПОЛУК БІЛЬША, НІЖ ОРГАНІЧНИХ, ВИЗНАЧТЕ ПРИНАЛЕЖНІСТЬ РІВНЯНЬ ДЛЯ РОЗРАХУНКУ lg ГДК ДО СПОЛУК

- А) органічних
- Б) неорганічних

I. $\lg \text{ГДК} = \lg M - 2,0 - 0,0075 \cdot t_{\text{кип}}^{\circ}$

II. $\lg \text{ГДК} = \lg M + 0,6 - 0,01 \cdot t_{\text{кип}}^{\circ}$

7. ЗГІДНО З ЕФЕКТОМ АГРАВАЦІЇ БІОЛОГІЧНА ДІЯ

- А) залежить від класу органічної речовини
- Б) не залежить від класу органічної речовини

6 КУМУЛЯЦІЯ І ЗВИКАННЯ

6.1 Матеріальна і функціональна кумуляція промислових отрут

6.2 Кількісна оцінка кумулятивних властивостей промислових отрут

6.3 Звикання до промислових отрут

6.3.1 Адаптація і звикання

6.3.2 Звикання до отрут як фаза хронічної інтоксикації

6.3.3 Кумуляція і звикання. Вміст речовини у крові тварин при звиканні до неї та при зриві звикання

6.4 Стан неспецифічно підвищеної опірності (СНПО)

6.5 Різноманітні особливості звикання

6.5.1 Звикання до отрут із специфічною дією

6.5.2 Звикання до отрут в різні вікові періоди

6.5.3 Звикання при різних режимах впливу промислових отрут

6.5.4 Звикання при комбінованому і комплексному впливові

6.6 Імовірні механізми звикання

6.1 Матеріальна і функціональна кумуляція промислових отрут

Хронічне отруєння тісно пов'язане з кумуляцією в організмі самої отрути або викликаних нею змін. Слово "кумуляція" означає скупчення. Цей термін узятий з фармакології, де ним позначають раптове посилення дії деяких лікарських засобів при тривалому їх застосуванні.

Кумулятивний ефект – ефект повторної дії токсичної речовини.

За класичною теорією кумуляції розрізняють два типи взаємодії речовини з рецепторами, допускаючи розвиток кумулятивного ефекту:

1) Матеріальна кумуляція – накопичення отрути в організмі при її повторному надходженні, внаслідок чого відбувається сумація недіючих кількостей отрути до створення в організмі певної токсичної концентрації, коли отрута (токсична речовина) необоротно

(міцно і надовго) зв'язується тканиною. При цьому певний ефект може наступити тоді, коли вміст отрути в тканині досягне певного рівня.

2) Функціональна кумуляція – сумація не самої отрути, а ефекту її впливу, коли певна кількість отрути прореагує з тканиною (навіть якщо сама отрута при цьому абсолютно зруйнована). Сумація реакцій слідів речовини викликає токсичний ефект. (Хронічна інтоксикація при впливі деяких пестицидів частіше за все є наслідком функціональної кумуляції).

У першому випадку ми маємо справу з накопиченням отрути в тканині, в другому – з накопиченням викликаних нею змін. У першому випадку ми говоримо про матеріальну кумуляцію, в другому – про функціональну кумуляцію.

Накопичення маси отрути в організмі називають матеріальною кумуляцією, а накопичення викликаних отрутою змін – кумуляцією функціональною.

Без функціональної кумуляції неможливе хронічне отруєння. Нерідко має місце функціональна і матеріальна кумуляція одночасно. Прикладами отрут, які викликають хронічні отруєння в результаті тільки функціональної кумуляції, можуть бути: хлоровані вуглеводні, бензол, бензин, тринітротолуол і багато інших газів і парів, які легко виділяються з організму з видихуванням повітрям, тобто речовини, котрі володіють малими значеннями коефіцієнта розподілу речовини між кров'ю і повітрям. Матеріальна кумуляція звичайно має місце у випадку хронічного отруєння металами.

Чим швидше накопичуватимуться шкідливі для організму наслідки систематичного вдихання шкідливої речовини, тим більше буде небезпека виникнення хронічного отруєння. Ступінь кумулятивних властивостей речовини безпосередньо впливає на її гігієнічну регламентацію: чим вище кумулятивність, тим нижче гранично допустима концентрація, попереджуюча хронічне отруєння.

6.2 Кількісна оцінка кумулятивних властивостей промислових отрут

Кількісна оцінка функціональної кумуляції шкідливих речовин проводиться виключно за показником загибелі тварин при повтор-

них приманках. При цьому оцінюються результати повторного введення речовини, котра частіше всього вводиться дрібним лабораторним тваринам в шлунок у дозі, яка складає частину від середньо-смертельної. Показник функціональної кумуляції – **коефіцієнт кумуляції Кк**. Він відображає терміни загибелі тварин при повторному введенні їм дози, яка складає одну і ту ж долю від смертельної дози або доз, що систематично підвищуються.

Найширше застосовується метод Кагана і Станкевича, оцінюючих Кк як відношення сумарної дози, одержаної в досліді з повторним введенням речовини, $\sum DL_{50}$ до DL_{50} при однократному введенні:

$$K_k = \frac{\sum DL_{50}}{DL_{50}}. \quad (6.1)$$

Чим менше значення має Кк, тим вище кумулятивні властивості даної токсичної речовини.

Звичайно приманки проводяться щодня, дози ж виражаються в долях DL_{50} (при однократних введеннях) і складають від 1/5 до 1/100. Частіше ж всього 1/10, 1/20 і 1/50 DL_{50} . Як правило, використовується 2-3 таких дози. Цей прийом дає можливість виявити, як змінюється Кк із зменшенням щоденно вводимі дози, що дозволяє прогнозувати кумулятивні властивості речовини на низькому рівні концентрацій.

При інгаляційному способі впливу різних органічних розчинників звикання виявляється особливо сильно і заважає розраховувати Кк на смертельному рівні. Для отримання порівняльних даних про кумулятивні властивості органічних розчинників в даний час частіше застосовують введення речовини в шлунок, хоча доцільніше використовувати внутрішньочеревний спосіб введення.

Ступінь кумуляції. Коефіцієнти кумуляції декілька незручні через те, що менший коефіцієнт відповідає більшому ступеню кумуляції. Було б зручніше використовувати зворотне співвідношення $\frac{DL_{50}}{\sum DL_{50}} = \frac{1}{K_k}$. Це співвідношення іменують ступенем кумуляції і виражають у відсотках. У табл. 6.1 приведена класифікація кумулятивної дії, відповідні значення ступеня кумуляції – в цілях більшої

рівномірності класів: виражена кумуляція закінчується не $K_k = 3$, а $K_k = 2,2$. Така невелика зміна дає ту перевагу, що перехід від одного ступеня кумуляції до наступного пов'язаний із збільшенням K_k приблизно в 2,2 рази (а не в 3 і потім в 1,7 рази).

Таблиця 6.1

Класифікація кумулятивної дії

Класифікація	Пропоновані границі	
	коефіцієнт кумуляції	ступінь кумуляції
I. Надкумуляція	< 1	> 100
II. Виражена кумуляція	$1 \div 2,2$	$100 \div 46$
III. Середня кумуляція	$> 2,2 \div 5$	$45 \div 20$
IV. Слабка кумуляція	> 5	< 20

Індекс кумуляції. Розрахунок K_k може бути уточнений введенням дози, що викликає загибель 50 % тварин протягом перших 24 год. після введення (D_1). Тоді доза, що приводить до загибелі в триваліший термін (до двох тижнів), позначається як D_2 . Всі шкідливі речовини ділять на 2 групи: до першої відносять отрути, при однократному введенні яких загибель тварин розтягнута в часі та $D_1 > D_2$; до другої – такі, які викликають загибель тільки незабаром після введення; для них $D_1 = D_2$. Наявність пізньої загибелі після однократного введення свідчить, що кумулятивні властивості речовин першої групи вищі, ніж другої. Таким чином, про кумулятивні властивості речовини можна одержати уявлення, використовуючи індекс кумуляції:

$$I_k = 1 - \frac{D_2}{D_1}. \quad (6.2)$$

Для речовин другої групи $I_k = 0$, а для отрут першої – I_k тим більше, чим вище його кумулятивні властивості.

Чотири типи залежності кумуляції від величини щоденно введеної дози (рис. 6.1).

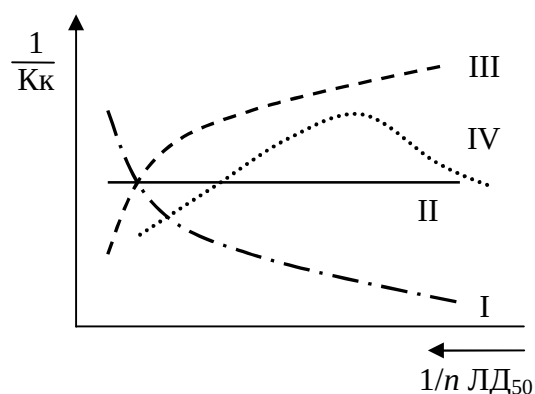


Рис. 6.1. Типи залежності кумулятивних властивостей пестицидів від величини щоденно введеної дози

I тип – це зменшення кумулятивної дії при зниженні дози, яка щодня вводиться в організм. Такий тип характерний для високотоксичних фосфорорганічних сполук. Ці речовини не представляють значної небезпеки в плані хронічного впливу.

II тип – це незалежність кумулятивних властивостей від величини дози речовини, яка вводиться. Прикладом речовин такого типу може служити ТМТД. Такі речовини можуть викликати хронічні отруєння.

III тип – це зростання кумулятивних властивостей із зменшенням дози, яка щодня вводиться. Цей тип характерний для багатьох хлорорганічних пестицидів (ДДТ та ін.) і свідчить про високу потенційну небезпеку хронічного впливу.

Нарешті, IV тип – двофазна крива – спочатку кумуляція із зменшенням дози зростає, а потім знижується. За цим типом діють деякі дієвові інсектициди – алдрин, дилдрин, які вельми небезпечні також і за критерієм хронічного впливу.

6.3 Звикання до промислових отрут

В даний час у зв'язку з поліпшенням умов праці і зниженням концентрацій шкідливих речовин у повітрі виробничих приміщень випадки з чітко виявленими симптомами хронічної інтоксикації стають у край рідкісними. Значно частіше зустрічаються її стерті форми, які є результатом тривалої дії промислових отрут в малих дозах і низьких концентраціях.

6.3.1 Адаптація і звикання

Властивість живого організму пристосовуватися до зсувів в умовах існування шляхом зміни процесів життєдіяльності називається адаптованістю. Результат пристосовницьких процесів, що забезпечує нормальне існування в змінених умовах, називається адаптацією.

Здібність до адаптації властива всьому живому. Слово адаптація об'єднує надзвичайно широкий круг явищ і застосовується в різноманітних областях біології і медицини. Адаптація може розвиватися протягом дуже різних періодів часу – від доль секунди до десятків років (наприклад, адаптація органів чуття здійснюється дуже швидко, генетичні ж порушення – у край поволі).

Для позначення пристосування організму до періодичної дії шкідливих речовин в умовах промислового виробництва часто застосовується термін "звикання". Зазвичай мають на увазі зниження чутливості організму до хімічного агента, що відбувається під впливом повторної тривалої дії отрути. Звикання може проявлятися або ослабленням, або зникненням несприятливих симптомів, які з'явилися на початку контакту з шкідливою речовиною. Застосування терміну "звикання" в токсикології підкреслює відмінність між адаптацією до умов існування, що зустрічається протягом еволюційного процесу, і адаптацією до чинників, частіше всього викликаним діяльністю людини.

Явища звикання до отрут відомі дуже давно. Добре відомі дані про звикання мікробів до антибіотиків, сульфамідів і до інших хіміотерапевтичних засобів. При звиканні мікроба до хіміотерапевтичного засобу одночасно збільшується стійкість його до різних фізичних, хімічних і біологічних чинників.

Для людини давно відоме звикання до деяких органічних і неорганічних отрут, яке особливо впадає в очі при впливі подразнюючих газів і парів. Довгий час вважалося, що звикання можливо лише до окремих речовин і що воно взагалі не може розвиватися у відношенні до отрут, які акумулюються в організмі. В даний час встановлено, що звикання в якійсь мірі і на деякий термін за відповідних умов виникає до будь-якої шкідливої речовини, хоча все ще залишається неясним питання про отрути з тератогенною, канцероген-

ною і мутагенною дією. Для розвитку звикання до хронічного впливу отрути необхідно, щоб її концентрації (دوزи) були достатніми для виклику у відповідь пристосовницької реакції, але щоб вони не були надмірними, такими що приводять до швидкого і серйозного пошкодження організму.

Ознаками звикання до хімічного агента можуть бути показники діяльності ЦНС, залоз внутрішньої секреції, імунобіологічної реактивності, систем кровообігу, дихання, крові, ретикулоендотеліальної системи, функцій печінки, ферментативної активності та інші показники функціонального стану організму. При звиканні може мати місце не тільки відновлення порушених функцій, але і відновлення змінених морфологічних структур. Показники звикання до отрути можуть бути специфічними і неспецифічними. Специфічними ознаками звикання можуть бути: підвищення порогових концентрацій або доз, відсутність загибелі або різке зменшення загибелі тварин після експозиції CL_{50} даної речовини або введення її DL_{50} . Неспецифічними ознаками звикання є: відновлення істотно змінених на початку дослідження інтегральних показників стану тварин, нормалізація реакції на екстремальні впливи.

Якщо вплив є незвичайним тільки за своєю інтенсивністю (наприклад, вуглекислий газ у високих концентраціях), то організм швидко пускає в хід вже існуючі в ньому адаптаційні механізми, адекватні діючому чиннику. Коли чинник є якісно новим і настільки інтенсивно діє, що вимагає нових пристосувань, повторний вплив сприятиме виробленню домінанти. Домінанта – пануючий в даний момент осередок збудження в ЦНС і здатний здійснювати гальмуючий вплив на інші нервові центри. Домінанта організовує пошуки адекватних механізмів адаптації. При повторних впливах виробляються умовні зв'язки, що пускають в хід механізми пристосування і компенсації раніше, ніж встигли відбутися істотні зсуви у внутрішньому середовищі організму.

6.3.2 Звикання до отрут як фаза хронічної інтоксикації

Тривалі дії малих доз або концентрацій шкідливих хімічних агентів викликають фазові реакції більшості фізіологічних систем. Схематично реакцію організму на хронічний вплив хімічного чин-

ника при звиканні до нього можна розділити на три фази: фазу первинних реакцій, фазу розвитку звикання, іноді з більш менш тривалим стійким звиканням, і фазу зриву звикання і вираженої інтоксикації (слід зазначити, що третя фаза не є обов'язковою).

Фаза первинних реакцій – це період пошуків шляхів адаптації організму до умов зовнішнього середовища, які змінилися. На початковому періоді впливу відсутні зміни, характерні для специфічної дії даної отрути, але виявляється порушеною стабільність функцій ряду органів і систем. Раніше за все виникають зміни функції та структури щитовидної залози, які потім нормалізуються.

У фазі первинних реакцій відбувається функціональна активація систем, які здійснюють біотрансформацію отрути, підвищується активність симпатичного відділу нервової системи, разом з тим спостерігається зниження резистентності організму у відношенні до екзогенних впливів. Первинні реакції відрізняються нестійкістю, варіабельністю і практичною невідтворністю, границі їх дуже розпливчаті. В експерименті цей період триває відносно недовго (тижні), а в житті може розтягуватися на декілька років. При цьому мала клінічна симптоматика поєднується з підвищеною збудливістю нервової системи, нестійкістю нейрорегуляторних механізмів і часто – активізацією щитовидної залози.

Друга фаза – розвиток звикання – характеризується, як уже згадувалося, зменшенням реакції на вплив (проте протягом цієї фази можливі і періоди зниження толерантності до токсичного агента). Зовні – це фаза благополуччя організму. Під час її відбувається тренування пристосувальних механізмів. В результаті процесу пристосування досягається можливий в даній ситуації максимум звикання. Далі стійкість організму або тривало зберігається на цьому рівні, або має хвилеподібний перебіг без істотних спадів. Звикання може бути порушено посиленням діючого фактора або впливом іншого агента, який вимагає інших пристосувальних механізмів.

Тривалість фази звикання може бути досить різною. Найкоротшою вона буває у випадку гострих і підгострих отруєнь. При хронічних отруєннях стан звикання може тривати роками. Тривалість цього періоду залежить від ряду факторів:

- характер дії отрути (специфічний або неспецифічний), можливість функціональної або матеріальної кумуляції, метаболізм отрути, токсичність продуктів перетворення;
- режим дії, тобто монотонні або інтермітуючі концентрації в повітрі виробничих приміщень, чи постійно знаходиться працівник в цих приміщеннях або заходить періодично, режим роботи;
- комбінований вплив факторів середовища;
- можливість не тільки інгаляційного, але й інших шляхів надходження отрути до організму;
- індивідуальні особливості (вік, стать, перенесені і наявні захворювання, соціально-побутові умови).

Тривалість фази звикання до хімічних агентів може розтягуватися на довгі роки, аж до припинення роботи за віком.

Третя фаза – вираженої інтоксикації – не є обов'язковою. Вона пов'язана із зривом звикання. Як правило, зриву передують період напруженості адаптивних процесів, коли адаптаційні механізми все більш замінюються компенсаторними. Зрив звикання веде до явної патології, а знижена чутливість до основного агента, який викликав звикання, переходить в підвищену чутливість до нього. Фаза вираженої інтоксикації характеризується наявністю симптомів, специфічних для діючої отрути.

Фаза звикання, як правило, переривається періодами прояву інтоксикації. Це пов'язано з ослабленням компенсаторно-захисних механізмів або унаслідок перенапруження (частіше при достатньо сильній інтенсивності впливу), або з дією додаткового фактора (наприклад, захворювання, перевтома). З часом періоди прояву інтоксикації повторюються все частіше і стають все тривалішими і, нарешті, завершуються повним переходом в 3-ю фазу – фазу вираженої інтоксикації.

Періодичність перебігу реакції на хронічний вплив отрути ілюструється рис. 6.2, де нижче горизонтальної переривистої лінії, що позначає нормальний стан (*N*), розуміється той або інший ступінь неблагополуччя організму, включаючи хронічне отруєння, а вище – звикання і стан неспецифічно підвищеної опірності.

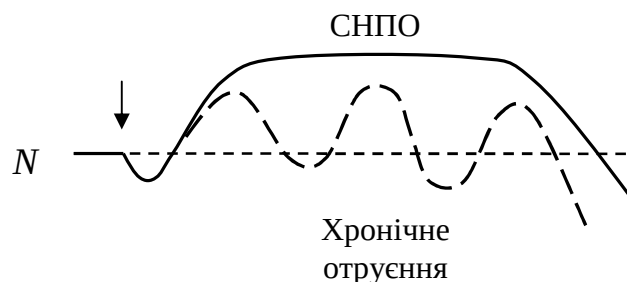


Рис. 6.2. Схема змін стану організму при звиканні до хімічного шкідливого фактора

Таким чином, протягом хронічної інтоксикації відмічаються дві обов'язкові фази (первинних реакцій і власне звикання) і одна необов'язкова (фаза вираженої інтоксикації).

Звикання до промислових отрут є окремим випадком адаптації до зовнішнього середовища. Проте воно відрізняється від адаптації до умов зовнішнього середовища, з якими організм зустрічався протягом еволюції: пристосування до факторів, породжених діяльністю людини, вимагає не тільки напруження адаптаційних процесів, але і вироблення нових адаптаційних механізмів.

6.3.3 Кумуляція і звикання

Процес звикання на рівні низьких концентрацій отрути не буває без кумуляції; для отримання істотного зсуву досліджуваних показників необхідне накопичення речовини або змін, які викликаються нею в організмі. Таким чином, самим фактом свого існування кумуляція викликає пристосувальні реакції. Кумуляція і пристосування організму до дії отрути знаходяться в єдності. Ми завжди спостерігаємо сумарний результат двох одночасно, але в різних напрямках протікаючих процесів: звикання до шкідливої речовини та її функціональної кумуляції. При цьому, якщо вплив не був дуже сильним, до певного часу переважає прояв звикання.

Вміст речовини в крові тварин при звиканні до неї і при зриві звикання. Концентрації отрути в організмі відрізняються від концентрацій отрути в повітрі. Зниження чутливості до дії отрути може бути не тільки результатом підвищення стійкості організму, але і зменшення фактичних концентрацій її в крові. Наприклад, вміст етанолу в крові звиклих до алкоголю щурів нижчий, ніж у ін-

тактних тварин, при цьому в останніх наркоз настає при нижчих концентраціях етанолу.

Концентрації отрути в крові змінюються залежно від фази інтоксикації (рис. 6.3).

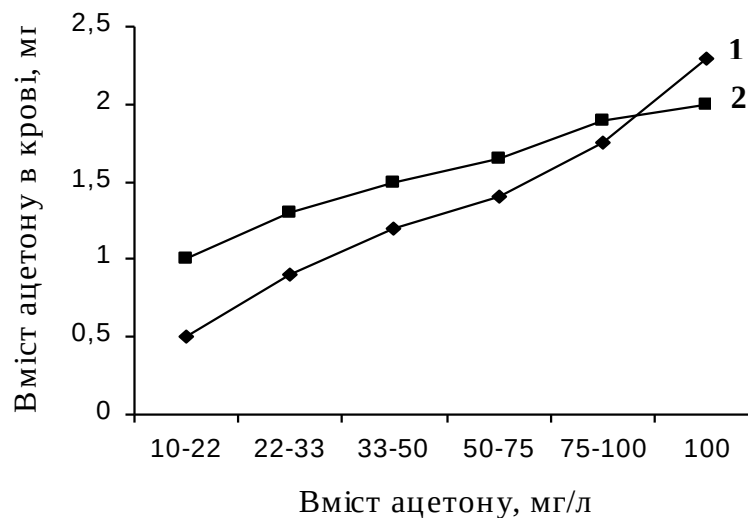


Рис. 6.3. Середні величини вмісту ацетону у венозній крові піддослідних і контрольних мишей, підданих однократній сумісній приманці при 40-хвилинній експозиції: 1 – багатократно контактуючі миші; 2 – однократно контактуючі

У фазі звикання у піддослідних тварин речовина в крові міститься в менших концентраціях, ніж у тварин, які вперше контактують з даною отрутою. Надалі концентрації отрути в крові тварин обох груп стають однаковими. На фазі зриву звикання відбувається якийсь "перехрест", після якого у піддослідних особин в крові виявляються більш високі концентрації, ніж у контрольних.

6.4 Стан неспецифічно підвищеної опірності (СНПО)

У ряді випадків при звиканні до отрут підвищується опірність організму і до інших факторів, які мають абсолютно іншу фізичну природу. Таке явище раніше було відомо при гартуванні, при м'язовому тренуванні, при тренуванні гіпоксією. Воно реєструється і при прийомі деяких лікарських засобів – адаптогенів (дибазол, елеутерокок, женьшень), вітамінів та ін., внаслідок чого розвивається менша, ніж в нормі, реакція навіть на стресорні впливи. Останні

(самі стресорні впливи) також можуть збільшувати стійкість організму.

Для позначення стану підвищеної опірності організму до несприятливих факторів запропоновані різні терміни. Останній – **стан неспецифічно підвищеної опірності (СНПО)**.

Підвищення опірності організму виражається двояким чином: а) у вигляді підвищеної стійкості до додаткових навантажень, показником чого є зменшення відхилень від початкового рівня і б) у вигляді швидшої нормалізації розвинутих порушень. СНПО при звиканні може виявитися на системному, органному, тканинному і клітинному рівнях як по відношенню до дії слабких, так і надзвичайно сильних подразників.

Регулюючий вплив СНПО чітко виявляється і при впливі додаткових факторів на залози внутрішньої секреції. Наприклад, введення засобів, збуджуючих або пригніблюючих щитовидну залозу, викликає у звиклих до отрут тварин менші відхилення показників її функціонального стану, ніж в контролі.

Розвиток СНПО при звиканні до отрут супроводжується підвищенням термостабільності організму, його м'язової працездатності, імунологічної активності та стійкості до інфекцій. Так, на стадії вираженого звикання може відмічатися менше зниження температури тіла після охолодження; більша, ніж в контролі, м'язова сила і витривалість до різних навантажень (біг, піднімання ваги, примусове плавання і т. п.), посилення вироблення антитіл, стійкість до інфекційних захворювань і менша вірогідність загибелі у разі захворювань.

Одна з форм прояву СНПО, яка має особливе значення для промислової токсикології, – **перехресне звикання**, тобто підвищення стійкості до впливу одних хімічних речовин при звиканні до інших. Перехресне звикання можливе у відношенні і до органічних і до неорганічних речовин, і на низькому (пороговому) і на високому (смертельному) рівнях токсичності. Можливе і перехресне підвищення стійкості до гострих впливів в результаті звикання до хронічного. Частіше всього зустрічаються явища перехресного звикання в тих випадках, коли і перший і другий агенти – органічні сполуки, котрі в основному володіють неспецифічною дією. Типовим прикладом перехресного звикання є давно відомий факт висо-

кої стійкості алкоголіків до ефірного наркозу. Алкоголь і діетиловий ефір – наркотики I типу. В експерименті звикання до одного наркотику тягне за собою звикання не тільки до інших наркотиків того ж типу, але в якійсь мірі і до наркотиків іншого типу, причому останнє розвивається так само швидко, як і звичайне звикання. Іншою виявляється закономірність при підвищенні чутливості: зниження опірності до наркотику I типу при дії подразника, що вкрадається, не пов'язано із збільшенням реакції на наркотик II типу; воно виявляється тільки відносно речовин I типу дії. Отже, звикання менш специфічно, ніж підвищення чутливості.

Менш відоме перехресне звикання до неорганічних сполук і до отрут зі специфічною дією. Попередній вплив сполук ртуті зменшує загибель при введенні смертельних доз кадмію та індію, попереднє введення індію знижує відсоток смертельних результатів після отруєння кадмієм та свинцем, а попереднє введення марганцю зменшує летальність від смертельних доз кадмію, міді та індію. Проте відомий зворотний ефект: попереднє введення одного металу може посилити дію другого і привести до більшої загибелі тварин. Так, наприклад, кадмій, ртуть і марганець навіть підвищують чутливість до дії цинку.

У випадку звикання до речовин специфічної дії можливе перехресне звикання до агентів, які володіють схожою специфічністю. Так, у людей, звиклих до дії нітрогліцерину, підвищується резистентність до органічних нітритів. Основною є схожість у будові молекул самих речовин або продуктів їх метаболізму, внаслідок чого при впливі включаються одні й ті ж або близькі за специфічністю адаптивні процеси.

Проте наявність СНПО зовсім не означає повного благополуччя організму. При звиканні до промислових отрут можна виявити ознаки патології. Так, у мишей при звиканні ЦНС до дії хлорованих вуглеводнів розвивався СНПО, але на розтині була виявлена жирова дистрофія печінки.

Якщо при звиканні відбувається надмірна напруга компенсаторно-пристосувальних механізмів, СНПО може бути відсутнім.

6.5 Різні особливості звикання

6.5.1 Звикання до отрут із специфічною дією

Звикання можливе до отрут, які володіють не тільки неспецифічною, але і специфічною дією. Останнє пов'язано із зменшенням впливу цих отрут на структури, які володіють підвищеною спорідненістю до даних хімічних сполук. У експериментальних умовах спостерігали звикання до гепатотропного ефекту фторхлорпропану, чотирихлористого вуглецю, диметилформаміду; до гіпоксичної дії тетранітрометану; до метгемоглобінуутворюючої дії аніліну; у людей – до дії нітрогліцерину, окислу вуглецю та ін. При цьому, чим більшою специфічністю володіє дана речовина, тим більш вузькими пристосувальними зрушеннями відповідає організм.

Можливо звикання до специфічної дії отрут і неорганічного походження, зокрема до металів. При цьому значно підвищується опірність до сполук, які викликають саме хронічні професійні отруєння. Так, наприклад, повторні внутрішньочеревні ін'єкції мишам невеликих доз кадмію, ртуті, індію, свинцю, срібла, марганцю та ін. підвищували стійкість до дії смертельної дози того ж металу. Проте ряд металів за тих же умов надходження не викликає звикання, наприклад, мідь, нікель, талій, селен, залізо, а деякі метали навіть підвищують чутливість організму до їх впливу в смертельних дозах, наприклад, цинк, хром, барій. Причини такої різної дії металів поки залишаються неясними.

Особливої уваги вимагає питання про можливість звикання до хронічної дії отрут, які володіють мутагенною і ембріотропною дією та які викликають хромосомні перебудови. При хронічному впливі отрут – представників різних груп хімічних сполук спочатку спостерігається збільшення кількості хромосомної аберації, а потім стабілізація ефекту, не дивлячись на вплив, що продовжується, причому у ряді випадків кількість хромосомних перебудов навіть повертається до початкового рівня. Особливо небезпечне проявлення мутагенного ефекту в генеративних клітинах, що може спричинити за собою виникнення генних мутацій.

Можливість звикання до ембріотропної дії показана в експерименті: для приманок щурів хлоропроном ($\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}_2$ –

речовина з різко вираженими тератогенними властивостями) впродовж всієї вагітності не супроводжувалося розвитком виродливостей у потомства, тоді як вплив тієї ж концентрації лише в окремі періоди вагітності приводив до розвитку у потомства гідроцефалії (гідроцефалія – водянка мозку).

Слід зазначити, що звикання до отрут специфічної дії розвивається важче в порівнянні з неспецифічними отрутами.

6.5.2 Звикання до отрут в різні вікові періоди

Здатність до звикання в окремі вікові періоди різна. Реакції організму, який сформувався (дорослого), на вплив факторів зовнішнього середовища визначаються, в основному, характером отрути, режимом впливу та станом організму на даний момент. Для організму ж, що росте, крім того, важливий ще і ступінь функціональної готовності різних органів і систем, в першу чергу, регуляторних, тобто здібність до підтримання гомеостазу. В період статевого дозрівання гомеостатичні можливості ще недостатні, а регуляторні механізми відрізняються лабільністю. Молодий організм, який ще не сформувався, не володіє потрібним рівнем функціональної готовності до дії багатьох факторів зовнішнього середовища, що зумовлює його значну уразливість.

Відомо, що в підлітковому віці спостерігається в більшості випадків підвищена, приблизно в 2-10 разів більша, ніж у дорослих, чутливість до впливу токсичних промислових речовин. Навіть у тих випадках, коли молоді особини менш, ніж дорослі, чутливі до впливу хімічного фактора, звикання у молодих все одно розвивається важче, ніж у дорослих.

У літньому віці знов погіршується адаптаційна здатність. У старих людей відмічаються значні порушення компенсаторно-приспосувальних процесів, регенеративної здатності тканин. Проте зниження адаптаційних можливостей з настанням старості відбувається поступово і тим повільніше, чим вище був рівень розвитку пристосувальних механізмів протягом попередніх років життя. Пристосування до впливу нових факторів в цей період життя утруднено, але стійкість до впливу тих шкідливих факторів, до яких ра-

ніше вже було вироблено звикання, може зберігатися досить тривалий час.

6.5.3 Звикання при різних режимах впливу промислових отрут

Дія будь-якого хімічного агента залежить в значній мірі від його дози, від швидкості надходження речовини до організму і від властивостей речовини. Для сполук, що поступають інгаляційно, діюча доза визначається концентрацією речовини в повітрі, об'ємом легеневої вентиляції і її відношенням до ваги тіла, тривалістю експозиції і швидкістю накопичення отрути в організмі.

$$D_{\text{інг. разов.}} \approx \frac{C_{\text{повітря}} \cdot V_{\text{лег.}} \cdot t_{\text{екс.}} \cdot v_{\text{накоп.}}}{m_{\text{тіла}}}. \quad (6.3)$$

Для розвитку звикання, окрім дози, важливий ступінь повторності її введення, проміжки часу між експозиціями і тривалість періоду приманок, яка визначає одержану сумарну дозу; всі перераховані умови входять в поняття режиму впливу.

$$D_{\text{інг. сум.}} \sim D_{\text{інг. разов.}} \cdot S \cdot \frac{t_{\text{прим.}}}{t_{\text{перерв}}}, \quad (6.4)$$

де S – ступінь повторності.

Для багатьох шкідливих речовин доза, яка накопичується в організмі, пропорційна часу експозиції. Так, для наркотиків I типу ємність крові, яка протікає через легені, і ємність вологих слизових оболонок верхніх дихальних шляхів досить великі. Практично, наприклад, весь етанол, який потрапив в дихальні шляхи, поглинається організмом. У разі впливу речовини, яка швидко розкладається при зіткненні з вологою, накопичення продуктів розкладання також може йти пропорційно часу експозиції.

Зовсім інакше протікає накопичення типових наркотиків II типу, які мають низькі коефіцієнти розподілу між кров'ю і повітрям. Для таких речовин ємність крові мала, а у воді вони розчиняються в ще меншому ступені, ніж в крові. Рівновага між концентрацією такої отрути в повітрі і в артеріальній крові ссавця встановлюється тим швидше, чим більше відношення легеневої вентиляції до ваги

тіла. Наприклад, для октану за небагато хвилин буде досягнута рівновага, а потім накопичення піде дуже повільно, оскільки надалі тільки жирова тканина насичатиметься наркотиком II типу (коефіцієнт розподілу подібних речовин між жирами і повітрям великий). Після переходу в чисту від речовини атмосферу артеріальна кров швидко звільняється від отрути, а жирова тканина із-за слабого кровопостачання – дуже повільно. Виходить швидкий спад концентрації в крові з довгим шлейфом низьких концентрацій.

Багатократні експозиції не викликають звикання до наркотиків II типу, тоді як до наркотиків I типу звикання розвивається. Мабуть, швидке звільнення в цих умовах від наркотику II типу не створює достатнього сліду для вироблення домінанти, направленої на усунення короточасних зрушень. У разі наркотику I типу зниження концентрації в крові після припинення приманки відбувається набагато повільніше, і отрута діє триваліший час, ніж у випадку наркотику II типу.

Регулярність повторення подразника сприяє вихованню умовного рефлексу; швидше формується складний механізм пристосування організму і полегшується звикання. У випадку "танцюючих" концентрацій і експозицій пристосування до них у край утруднене (рис. 6.4).

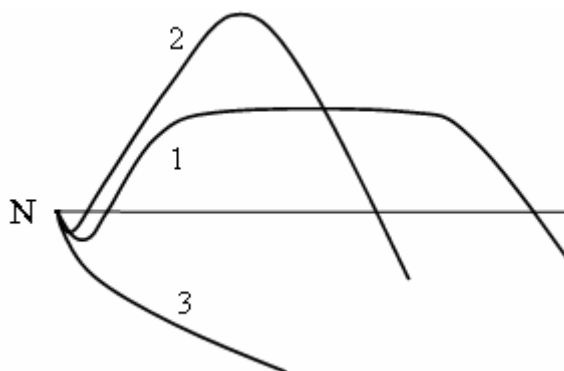


Рис. 6.4. Схема розвитку фаз звикання при інгаляції в різних режимах у випадку однакових середніх концентрацій парів неелектролітів, які швидко насичують кров: 1 – постійні концентрації (подвоєні порогові однократні дії); 2 – інтермітуюча дія (експозиції і перерви постійні); 3 – концентрації, які різко і безладно коливаються без якого б то не було стереотипу

Фізико-хімічні властивості органічної речовин обумовлюють особливості режимів, які сприяють і заважають звиканню. Напри-

клад, "танцюючі" концентрації у випадку наркотику I типу не можуть бути такими несприятливими, як при впливі наркотику II типу, оскільки швидкої зміни концентрацій наркотику I типу в крові бути не може. Підбір відповідних режимів приманок і врахування властивостей отрути дають можливість до певної міри управляти розвитком звикання в експерименті. Сповільнене надходження отрути до організму при поступовому зниженні концентрацій у повітрі створюють умови подразника, що "вкрадається". У такому випадку при впливі наркотику I типу розвивається не звикання, а підвищення чутливості до нього. Крім того, з'являються симптоми зниженої опірності до додаткових впливів. Шкідливий ефект подразника, що вкрадається, відомий і при впливі фізичних факторів. Так, наприклад, простудні захворювання найчастіше виникають при температурі зовнішнього повітря в межах небагатьох градусів вище і нижче за нуль. На такі слабкі холодів подразники організм реагує мляво, неадекватно, що і є однією з основних причин виникнення простуди. Найшвидше звикання до наркотику I типу розвивається при режимі концентрацій, що підвищуються через 1-2 експозиції; при цьому виявляється СНПО. У випадку наркотиків II типу цей режим викликає нестійке звикання без СНПО; більш стійке з наявністю СНПО вимагає щоденних 4-годинних експозицій постійних концентрацій, приблизно рівних подвоєним пороговим.

До певної міри справедливо правило: чим сильніший вплив (чим швидше відбувається накопичення речовини в організмі при інгаляції і чим частіше повторність експозицій), тим швидше і сильніше виявляється звикання, але тим швидше настає його зрив і тим менш імовірна поява стану неспецифічно підвищеної опірності.

На практиці важливо не тільки наскільки швидко настає і якої глибини досягає звикання, але і наскільки тривала фаза звикання по відношенню до тривалості життя тварини (рис. 6.5).

На виробництві можуть створюватися досить різноманітні режими впливу хімічних факторів. Наприклад, в дореволюційний час в калашних цехах заводу "Трикутник" протягом робочого дня створювався режим концентрацій бензину, що поступово підвищувалися, доходючи до 5 мг/л і вище. Такий режим сприяв розвитку у

минулому добре відомої гігієністам і профпатологам істерії калошниць.

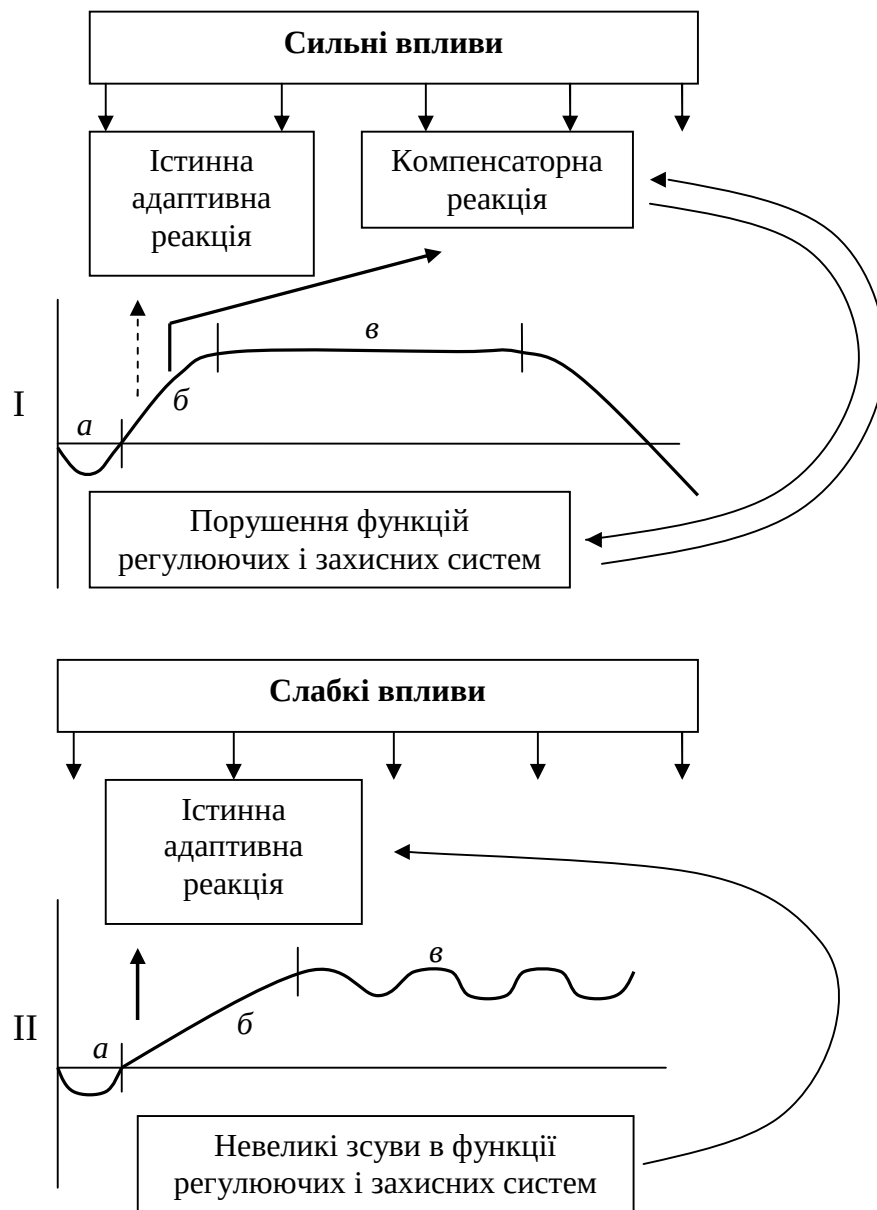


Рис. 6.5. Схеми результатів повторних сильних (I) і слабких (II) впливів промислових отрут:

I – характерні швидкий перехід від адаптивних реакцій до компенсаторних і двосторонній зв'язок останніх з порушенням функцій регулюючих і захисних систем: фаза первинних реакцій (*a*), змінюється розвитком звикання (*б*), що переходить в більш менш стійке звикання (*в*), а потім в зрив звикання, пов'язаний з патологічними явищами;

II – фаза розвитку звикання триваліша (*б*), в житті вона може мати місце до відходу на пенсію за віком. Істотних тривалих компенсаторних реакцій не спостерігається

В даний час встановлювані ГДК передбачають лише верхню границю допустимої концентрації, але не враховують фактор режиму впливу (постійного або інтермітуючого), а він, як було показано вище, має не менше значення, ніж величина ГДК. На виробництві необхідно уникати не тільки високих концентрацій шкідливої речовини, але і різких коливань її у вдихуваному повітрі, що особливо несприятливо у випадку отрути, концентрація якої в крові швидко слідує за концентрацією в повітрі.

Фаза первинних реакцій на шкідливий хімічний вплив, звикання і зрив звикання мають місце не тільки в експерименті, але і на виробництві. Зрив проявляється професійним хронічним захворюванням, збільшенням загальної захворюваності і зміною її структури після більш менш тривалої роботи зі шкідливими речовинами. На заводі синтетичного каучуку захворюваність з тимчасовою втра-тою працездатності наростає протягом перших двох років роботи, потім стабілізується і знов зростає при 7-10 роках стажу.

Загальна імунологічна реактивність організму найвища, а захворюваність найнижча у осіб, що працюють з нафтопродуктами від 3 до 6 років; після 7-8 років стажу імунологічна реактивність різко знижується, а захворюваність збільшується.

Ті ж три фази зміни стану організму спостерігаються у ряді випадків і при впливі фізичних шкідливих виробничих факторів. Так, на початку роботи, пов'язаної з сильною вібрацією, інтенсивним шумом або різко зміненими метеорологічними умовами, відмічається погіршення стану здоров'я з подальшим (через 2-3 роки) поліпшенням і підвищенням стійкості до діючого фактора. Опісля ще років 5-10 виявляється погіршення здоров'я і почастішання випадків професійної і загальної захворюваності.

На підставі результатів експериментальних досліджень промислові токсикологи зобов'язані дати висновок про токсичність хімічного агента і особливості його дії, розробити витікаючі з цього рекомендації щодо роботи з даною речовиною і запропонувати гранично допустиму концентрацію (ГДК).

Наявність або відсутність звикання до речовини не повинні прямо впливати на висновок про величину ГДК, але воно має велике значення для рекомендації частіших (за відсутності звикання) і менш частих (при його наявності) медичних оглядів.

Практично на виробництві важливо визначити, як розцінювати відхилення від фізіологічної норми, які спостерігаються при звиканні: вважати їх такими, які лише полегшують пристосування до хімічного фактора, нічим не загрожуючи надалі, або ставитися до них, як до препатологічних, що вимагає переведення на іншу роботу.

У людей звикання до промислових отрут супроводжується зменшенням захворюваності непрофесійними хворобами. Судячи за експериментальними даними, ознаками звикання можуть бути і декілька підвищена збудливість підкіркових відділів центральної нервової системи і щитовидної залози і менша активність і реактивність кіркового шару надниркових. При періодичних медичних оглядах потрібно звертати увагу на стан цих органів і систем. Виявлені в експерименті симптоми пригніблення кіркового шару надниркових попереджають про потенційну небезпеку ситуацій. Поява симптомів останнього або симптомів СНПО при періодичних оглядах зазвичай вказує на те, що концентрації шкідливих речовин на виробництві завищені, а не на благополуччя умов.

Таким чином, виявлення при періодичних медичних оглядах симптомів звикання або симптомів СНПО вказують на те, що концентрація хімічних речовин на виробництві може здійснити шкідливу дію на організм і що умови праці повинні бути покращені.

Як же оцінювати звикання? Добре це або погано для організму? Встановлено, що в основі звикання лежить тренування тих систем в організмі, які відповідальні за опірність до шкідливого впливу отрути. Отже, при постійному впливі отрути системи ці безперервно знаходяться в стані напруження. Рано чи пізно напруження змінюється зривом компенсаторних можливостей організму, вони вичерпуються і хвороба вступає в силу. Значить, звикання до отрут ні в якому разі не можна розглядати як явище строго позитивне, бо воно може приспати нашу пильність відносно вживання належних заходів щодо попередження дійсних ознак хронічної інтоксикації. Правильніше всього розцінювати звикання як сигнал про небезпеку, бо звикання як таке – результат глибокої перебудови всього організму, яка достатньо дорого йому обходиться. Існує навіть точка зору, що звикання – це своєрідна форма або, вірніше, етап хронічної інтоксикації, що протікає до певного часу безсимптомно.

6.5.4 Звикання при комбінованому і комплексному впливові

Звикання до комбінованого впливу різних речовин істотно не відрізнятиметься від звикання до однієї отрути тільки у випадку однонаправленої дії всіх компонентів. Звикання ж до одночасного впливу речовин різного характеру залежатиме від відносної шкідливості для організму кожного з агентів в їх конкретній концентрації або дозі. Можна припустити, що пристосувальні реакції в першу чергу будуть направлені на найбсильніший в цих умовах подразник, до якого і виявляється звикання. Співвідношення сили подразників гратиме основну роль при повторному комбінованому одночасному впливі фізичного і хімічного факторів: наприклад, сильний шум перешкоджає звиканню до окислу вуглецю.

Гігієнічна регламентація вже тепер вимагає спеціальних гранично допустимих величин (ГДВ) для комбінації різних шкідливих факторів. В даний час таких ГДВ практично немає.

Комплексним називається вплив на організм однієї і тієї ж речовини, яка надходить різними шляхами. Одні й ті ж хімічні агенти залежно від шляху введення впливають на різні рецепторні поля. Крім того, шляхи надходження визначають характер і швидкість всмоктування, перетворень і виділення з організму. Тому комплексний вплив не можна ототожнювати з простим збільшенням дози.

6.6 Імовірні механізми звикання

Про механізми звикання до отрут на молекулярному рівні відомостей немає. Звикання на клітинному рівні може бути обумовлено "дійсним" підвищенням опірності клітин або псевдоадаптацією за рахунок зниження їх чутливості до конкретного діючого фактора або за рахунок посилення регенерації клітин.

Звикання до отрути складного організму може, окрім вказаного, бути обумовлено зміною накопичення речовини в організмі в результаті змін процесів усмоктування, розподілу і виділення, а також прискорення або уповільнення її перетворень.

Звикання на клітинному рівні добре відомо для мікроорганізмів і є причиною розвитку несприйнятності останніх до багатьох хіміотерапевтичних засобів. Мабуть, резистентність пухлинних клі-

тин, яка швидко розвивається, до антибластомних засобів є основною причиною невдач в хіміотерапії рака. Звикання базується на змінах різних біохімічних процесів, які можуть утруднювати накопичення хімічних речовин в ушкоджувальних дозах; іноді можуть вироблятися речовини, які збільшують стійкість білкових структур клітин.

Іншими механізмами звикання можуть бути: а) зміни альвеолярної стінки, що обмежують дифузію речовини в кров; б) зміни фізико-хімічних властивостей крові, котрі зменшують її ємність для даної речовини; в) прискорення метаболізму речовини в крові і тканинах (зокрема, експериментально показана можливість прискореного метаболізму і виведення ацетону); г) зниження проникності гістогематичних бар'єрів, яке веде до зменшеного надходження отрути до клітин інших органів і тканин.

Механізмом звикання до отрут подразнюючої дії є зниження проникності тканинних бар'єрів. Наприклад, при інгаляції подразнюючого газу (озон, сірчистий газ, двоокис азоту) паралельно розвитку звикання виникає запально-набрякла реакція легеневих перегородок, яка захищає капіляри від руйнівної дії отрути.

При звиканні до миш'яку, який вводиться через рот, місцеві запальні зміни травного тракту також зменшують резорбцію отрути.

Розглядаючи питання про звикання організму до дії промислових отрут, не можна не враховувати досягнень в розробці цього явища в суміжних науках і, в першу чергу, у фармакології. Добре відомо про розвиток звикання при тривалому застосуванні деяких лікарської речовин. Ліки перестають діяти. Механізми цього феномена поки не цілком ясні.

Одна з гіпотез полягає в тому, що звикання до наркотиків і деяких інших речовин пов'язано зі своєрідними змінами метаболізму, які характеризуються тим, що тривало впливаючі речовини стають постійними учасниками тканинного обміну. Іншою, котра заслуговує серйозної уваги гіпотезою про звикання до ліків, є "ферментативна" (для реагуючих речовин). Багатьма авторами показано, що при тривалому застосуванні ліків в організмі можуть синтезуватися спеціальні, так звані "індуковані" ферменти, здатні розщеплювати речовини, які вводяться всередину. Для тих промислових шкідливих речовин, які не є "нереагуючими" в повному розумінні слова, ця

гіпотеза цілком прийнятна. Її можна перевірити в експерименті (відомо, наприклад, про вироблення ферменту "табунази" при тривалому введенні в організм малих доз фосфорорганічних речовин типу табун).

Абсолютно очевидно, що розглянуті уявлення про механізм зниження концентрацій речовин в крові при звиканні є гіпотетичними.

Приклади розв'язання задач

Визначте величину коефіцієнта, ступеня і індексу кумуляції отрути, якщо загибель 50 % тварин спостерігалася при наступних умовах: протягом першої доби при введенні $48 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; при 3-х кратному введенні $1/10 \text{ ЛД}_{50}$; протягом 12 днів при введенні дози $17 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Проведіть класифікацію кумулятивних властивостей даної речовини за величиною K_k , $1/K_k$ і I_k .

Дано:

$$\text{ЛД}_{50} = D_1 = 48 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$$

$$\sum \text{ЛД}_{50} = 3 \cdot 1/10 \text{ ЛД}_{50}$$

$$D_2 = 17 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$$

Знайти: K_k , $1/K_k$, I_k

Розв'язання:

а) Для знаходження K_k необхідно підрахувати сумарну дозу при повторних уведеннях речовини $\sum \text{ЛД}_{50}$:

$$\sum \text{ЛД}_{50} = 3 \cdot \frac{1}{10} \cdot \text{ЛД}_{50} = 3 \cdot \frac{48}{10} = 14,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}.$$

$$\text{Звідси: } K_k = \frac{\sum \text{ЛД}_{50}}{\text{ЛД}_{50}} = \frac{14,4}{48} = 0,3.$$

б) Ступінь кумуляції дорівнює

$$\frac{1}{K_k} = \frac{1 \cdot 100}{0,3} = 3,33 \cdot 100 = 333 \text{ \%}.$$

Відповідно до значень K_k і $1/K_k$ дана промислова отрута відноситься до речовин надкумулятивних.

в) Індекс кумуляції I_k дорівнює

$$I_k = 1 - \frac{D_2}{D_1} = 1 - \frac{17}{48} = 0,65.$$

Відповідно до величини I_k речовина відноситься до отрут першої групи, для яких загибель тварин розтягнута в часі.

Відповідь: $K_k = 0,3$; $1/K_k = 333 \text{ \%}$; $I_k = 0,65$.

Завдання для самоконтролю

1) Визначте коефіцієнт, ступінь і індекс кумуляції речовини, якщо загибель 50 % тварин спостерігається при наступних умовах: протягом першої доби при введенні дози $23 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; при 12-ти кратному введенні $1/5 \text{ ЛД}_{50}$; протягом 2-х тижнів при введенні дози $18 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. (Відповідь: 2,4; 41,7 %; 0,22).

Перелік типових тестових завдань до змістовного модулю «Кумуляція і звикання»

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІВ КУМУЛЯЦІЇ

<u>Вид кумуляції</u>	<u>Підсумовування</u>	<u>Приклад</u>
1) матеріальна	А) ефекту дії	I. бензол
2) функціональна	Б) недіючих кількостей отрути	II. мідь III. хлоровані вуглеводні IV. бензин V. свинець VI. ртуть VII. тринітротолуол

2. КІЛЬКІСНА ОЦІНКА КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

<u>Показник кумуляції</u>	<u>Характер зміни показника при посиленні кумулятивних властивостей</u>
1) коефіцієнт кумуляції	
2) індекс кумуляції	А) збільшення
3) ступінь кумуляції	Б) зменшення

3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІВ КУМУЛЯЦІЇ

<u>Вид кумуляції</u>	<u>Отрута</u>	<u>Зв'язування з біологічною тканиною</u>
1) матеріальна	А) реагуюча	І. міцне
2) функціональна	Б) нереагуюча	ІІ. відсутнє

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІВ КУМУЛЯЦІЇ

<u>Вид кумуляції</u>	<u>Границя накопичення отрути в організмі</u>	<u>Вид надходження отрути до організму</u>
1) матеріальна	А) низька	І. реагуючий
2) функціональна	Б) висока	ІІ. нереагуючий

5. КІЛЬКІСНА ОЦІНКА КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

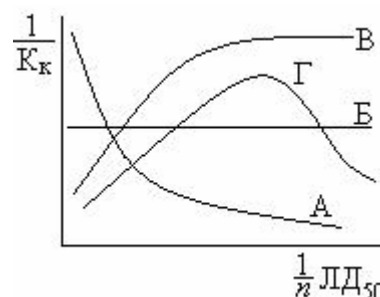
<u>Показник кумуляції</u>	<u>Формула</u>	<u>Характер зміни показника при посиленні кумулятивних властивостей</u>
1) K_k	А) $\frac{LD_{50}}{\sum LD_{50}}$	І. збільшення
2) I_k	Б) $\frac{\sum LD_{50}}{LD_{50}}$	ІІ. зменшення
3) $1/K_k$	В) $1 - \frac{D_2}{D_1}$	

6. ОСНОВНІ ФАЗИ ЗВИКАННЯ

<u>Фаза звикання до отрути</u>	<u>Основні зміни в організмі</u>
1) первинні реакції	А) зменшення реакції організму на вплив отрути; хвилеподібна зміна толерантності
2) розвиток звикання	Б) проявлення патології, підвищення чутливості до отрути
3) зрив звикання	В) відсутність симптомів специфічної дії отрути

7. ТИПИ КУМУЛЯЦІЇ (ГРАФІЧНІ ЗАЛЕЖНОСТІ СТУПЕНЯ КУМУЛЯЦІЇ ВІД ЗМЕНШЕННЯ ВЕЛИЧИНИ ЩОДЕННО ВВЕДЕНОЇ ДОЗИ ПЕСТИЦИДІВ)

- 1) незалежність кумулятивних властивостей від величини щоденної дози
- 2) двохфазна зміна кумулятивних властивостей
- 3) зростання кумулятивних властивостей
- 4) зменшення кумулятивних властивостей

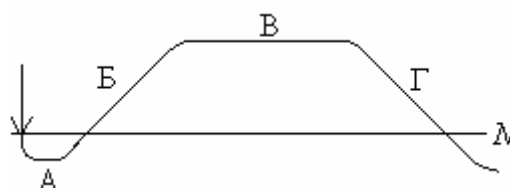


8. ФАЗИ ЗВИКАННЯ ДО ОТРУТИ

Фаза звикання до отрути

- 1) пошук шляхів адаптації
- 2) підвищення чутливості до отрути
- 3) максимальна толерантність
- 4) зменшення реакції організму на вплив отрути

Графічна залежність



9. ОСНОВНІ ФАЗИ ЗВИКАННЯ

Фаза звикання до отрути

- 1) первинні реакції
- 2) розвиток звикання
- 3) зрив звикання

Основні характеристики фаз

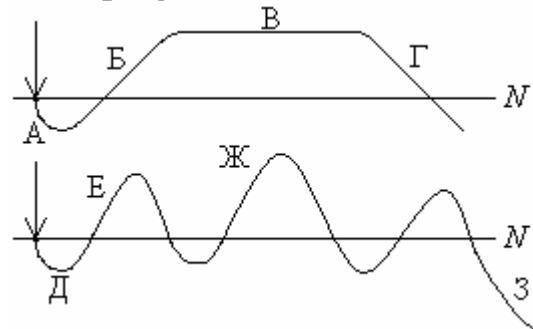
- А) тривале збереження толерантності на високому рівні
- Б) порушення стабільності роботи щитовидної залози, збудження нервової системи, відсутність симптомів специфічного отруєння
- В) проявлення симптомів специфічної дії отрути, послаблення компенсаторно-захисних механізмів організму

10. ФАЗИ ЗВИКАННЯ ДО ОТРУТИ

Фаза звикання до отрути

- 1) первинні реакції
- 2) розвиток звикання
- 3) стан неспецифічно підвищеної опірності
- 4) варіювання толерантності
- 5) виражена інтоксикація

Графічні залежності



Вид тестового завдання: Оберіть правильну відповідь
(тестові завдання спрямовані на перевірку вмінь правильно застосовувати отримані знання)

1. СТАН НЕСПЕЦИФІЧНО ПІДВИЩЕНОЇ ОПІРНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДО ВПЛИВУ ОТРУТИ ВИРАЖАЄТЬСЯ У

- А) підвищеній стійкості до додаткових навантажень
- Б) швидкій нормалізації здвигів, що розвиваються
- В) підвищеній стійкості до додаткових навантажень і швидкій нормалізації здвигів, що розвиваються

2. ФАЗА РОЗВИТКУ ЗВИКАННЯ ДО ОТРУТИ БІЛЬШ ТРИВАЛА В УМОВАХ

- 1) специфічної дії отрути
- 2) неспецифічної дії отрути
- 3) токсичних продуктів метаболізму отрути
- 4) нетоксичних продуктів метаболізму отрути
- 5) інтермітуючого впливу отрути
- 6) монотонного впливу отрути
- 7) індивідуального впливу отрути
- 8) комбінованого впливу факторів середовища

ПРАВИЛЬНО:

А – 1, 3, 5, 7

Б – 2, 4, 6, 7

В – 2, 4, 6, 8

Г – 1, 4, 6, 7

Д – 1, 4, 6, 8

3. ЗРИВ ЗВИКАННЯ ДО ОТРУТИ НАСТУПАЄ РАНІШЕ В УМОВАХ

- 1) специфічної дії отрути
- 2) неспецифічної дії отрути
- 3) нетоксичних продуктів метаболізму отрути
- 4) токсичних продуктів метаболізму отрути
- 5) монотонного впливу отрути
- 6) переривистого впливу отрути
- 7) комплексу надходження отрути
- 8) одиничного шляху надходження отрути

ПРАВИЛЬНО:

А – 2, 3, 5, 8

В – 1, 4, 6, 7

Б – 2, 4, 6, 8

Г – 1, 4, 5, 7

4. КОНЦЕНТРАЦІЇ ШКІДЛИВИХ РЕЧОВИН У ПОВІТРІ, ЩО КОЛИВАЮТЬСЯ ХАОТИЧНО, НЕ ДАЮТЬ РОЗВИНУТИСЯ ЗВИКАННЮ ДО ОТРУТИ ПРИ НАДХОДЖЕННІ ДО ОРГАНІЗМУ

- А) гідрофільних наркотиків
- Б) гідрофобних наркотиків

5. ДО ШВИДКОГО ЗРИВУ ЗВИКАННЯ ПРИВОДИТЬ РЕЖИМ ВПЛИВУ ОТРУТИ

- А) інтермітуючий
- Б) монотонний
- В) коливальний

ДАНЕ ТВЕРДЖЕННЯ СПРАВЕДЛИВЕ ДЛЯ

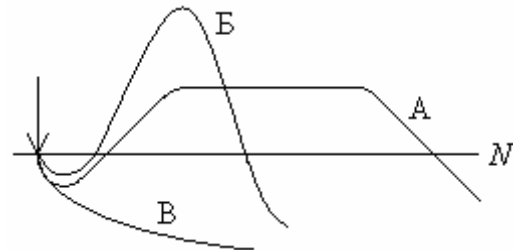
- І. гідрофобних наркотиків
- ІІ. гідрофільних наркотиків

6. РЕЖИМИ ВПЛИВУ ОТРУТИ (ФАЗИ ЗВИКАННЯ ДО НАРКОТИКІВ II ТИПУ)

Режими впливу отрути

- 1) інтермітуючий режим
- 2) монотонний режим
- 3) концентрації отрути в повітрі, які хаотично змінюються

Графічні залежності



7. ВИЗНАЧТЕ ВЕЛИЧИНУ КОЕФІЦІЄНТУ КУМУЛЯЦІЇ РЕЧОВИНИ, ЯКЩО 50 % ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗАГИНУЛО ПРОТЯГОМ ПЕРШОЇ ДОБИ ПРИ ВВЕДЕНІ 25 МГ/КГ ОТРУТИ АБО ПРИ 15-КРАТНОМУ ВВЕДЕНІ 1/20 ЛД₅₀

$$A) \frac{\frac{1}{20} \cdot \text{ЛД}_{50}}{\text{ЛД}_{50}} = \frac{1,25}{25} = 0,05$$

$$B) \frac{15 \cdot \frac{1}{20} \cdot \text{ЛД}_{50}}{\text{ЛД}_{50}} = \frac{15 \cdot 1,25}{25} = 0,75$$

$$B) \frac{\text{ЛД}_{50}}{\frac{1}{20} \cdot \text{ЛД}_{50}} = \frac{25}{1,25} = 20$$

8. ВИЗНАЧТЕ ВЕЛИЧИНУ СТУПЕНЯ КУМУЛЯЦІЇ ОТРУТИ, ЯКЩО 50 % ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗАГИНУЛО ПРОТЯГОМ ПЕРШОЇ ДОБИ ПРИ ВВЕДЕНІ 12 МГ/КГ РЕЧОВИНИ АБО ПРИ 10-КРАТНОМУ ВВЕДЕНІ 1/5 ЛД₅₀

$$A) \frac{\text{ЛД}_{50} \cdot 100\%}{\frac{1}{5} \cdot \text{ЛД}_{50}} = \frac{12 \cdot 100\%}{2,4} = 500\%$$

$$B) \frac{10 \cdot \frac{1}{5} \cdot \text{ЛД}_{50} \cdot 100\%}{\text{ЛД}_{50}} = \frac{10 \cdot 2,4 \cdot 100\%}{12} = 200\%$$

$$B) \frac{\text{ЛД}_{50} \cdot 100\%}{10 \cdot \frac{1}{5} \cdot \text{ЛД}_{50}} = \frac{12 \cdot 100\%}{10 \cdot 2,4} = 50\%$$

9. ВИЗНАЧТЕ ВЕЛИЧИНУ ІНДЕКСУ КУМУЛЯЦІЇ ОТРУТИ, ЯКЩО 50 % ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗАГИНУЛО ПРОТЯГОМ ПЕРШОЇ ДОБИ ПРИ ВВЕДЕНІ 20 МГ/КГ РЕЧОВИНИ АБО ПРОТЯГОМ 15 ДІБ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ДОЗИ 1,6 МГ/КГ

A) $1 + \frac{D_1}{D_2} = 1 + \frac{20}{1,6} = 13,5$

Б) $1 - \frac{D_2}{D_1} = 1 - \frac{1,6}{20} = 0,92$

В) $1 + \frac{D_2}{D_1} = 1 + \frac{1,6}{20} = 1,08$

Вид тестового завдання: Доповніть твердження

(тестові завдання спрямовані на виявлення знань термінів, понять, ознак, класифікацій, тощо)

1. КОЕФІЦІЄНТ КУМУЛЯЦІЇ Є ПОКАЗНИКОМ _____ КУМУЛЯЦІЇ. КУМУЛЯТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ РЕЧОВИНИ ТИМ ВИЩІ, ЧИМ КОЕФІЦІЄНТ КУМУЛЯЦІЇ _____.

7 КОМБІНОВАНА ДІЯ ОТРУТ

7.1 Токсичний ефект при впливі декількох шкідливих речовин

7.2 Графічні методи оцінки комбінованої дії отрут

7.3 Гострий і хронічний комбінований вплив отрут

7.4 Гранично допустимі концентрації шкідливих речовин при їх сумісній присутності в зовнішньому середовищі

7.5 Токсичні ефекти при впливі паро-газо-аерозольних сумішей

7.6 Токсичні ефекти при сумісному впливі хімічних і фізичних факторів виробничого середовища

Людина в різних умовах сучасного промислового і сільсько-господарського виробництва все частіше і частіше піддається впливу складного комплексу несприятливих факторів.

Токсикологи і гігієністи, кажучи про комбінований вплив шкідливих речовин, мають на увазі ефекти, пов'язані як із впливом декількох отрут, так і з впливом шкідливих речовин в поєднанні з іншими несприятливими факторами (з такими, наприклад, як шуми, вібрації, різного роду випромінювання, висока і низька температура).

7.1 Токсичний ефект при впливі декількох шкідливих речовин

Проблема комбінованої дії шкідливих речовин є справді величезною і різноплановою. В першу чергу розглядається питання про комбінаційні ефекти при одночасному впливі на організм декількох токсичних речовин. В рамках проблеми комбінованої дії досліджуються і такі випадки, коли різноманітні речовини впливають на організм послідовно, в досить широкому часовому інтервалі (такі випадки спостерігаються в сільському господарстві і фармацевтичній промисловості).

Існує велика кількість термінів для позначення різних варіантів комбінаційного ефекту.

В екологічній токсикології вважають за краще використовувати систему термінів, запропоновану Ball. Три основних типу сумісної дії токсичних агентів за характеристикою механізму дії.

1) **Однорідна сумісна дія.** При однорідній сумісній дії передбачається, що компоненти впливають на одну і ту ж систему рецепторів таким чином, що один компонент може бути замінений іншим без зміни токсичності суміші.

2) **Незалежна сумісна дія.** В цьому випадку вважають, що компоненти суміші впливають на різні ланки в механізмі взаємодії організму і отрути таким чином, що одержувані ефекти не пов'язані один з одним. Якщо, наприклад, піддослідна тварина гине, то це відбувається швидше від впливу одного або іншого компоненту, ніж в результаті розвитку комбінаційного ефекту.

3) **Адитивна дія. Синергетична або антагоністична сумісна дія.** При цьому типі сумісного впливу токсичний ефект суміші отрут не може бути визначений виходячи з ефективності окремих компонентів. Він залежить від того, яким чином здійснюється складна взаємодія досліджуваних отрут з біосубстратом, тобто від механізму цієї взаємодії, який у багатьох випадках з'ясувати дуже важко.

При описуванні кількісних особливостей, тобто для кількісної оцінки токсичного ефекту при дії декількох отрут доцільно використовувати тільки один термін – адитивність і дві його градації: більше (більш) і менше (менш). Якщо комбінаційний ефект дорівнює сумі ефектів ізольованих речовин, його слід вважати адитивним. Якщо дія суміші речовин слабкіша, ніж того вимагає принцип адитивності, такий ефект може бути позначений як "менш ніж адитивний" або "ефект менше адитивного" – антагонізм дії (інгібування). Навпаки, якщо дія суміші сильніша очікуваної на основі принципу адитивності, її можна назвати "більш ніж адитивний" або "ефект більше адитивного" – синергізм дії (потенціювання).

7.2 Графічні методи оцінки комбінованої дії отрут

1) **Метод відхилення від адитивності** (Єрмаков М.В.).

Суть цього методу полягає у встановленні різниці між фактичною дією досліджуваної комбінації та теоретично очікуваним ефектом, виходячи з припущення про просте підсумовування токсичних ефектів кожної речовини окремо з урахуванням їх відносної кількості в суміші. Досліджувані комбінації двох речовин складаються,

наприклад, таким чином: 10 % однієї речовини і 90 % іншої (10 і 90 %), 30 і 70 %, 50 і 50 %, 70 і 30 %, 90 і 10 %. За 100 % приймається при цьому кількість кожного препарату, що викликає який-небудь фіксований ефект. Використання методу розглянемо на двох рисунках.

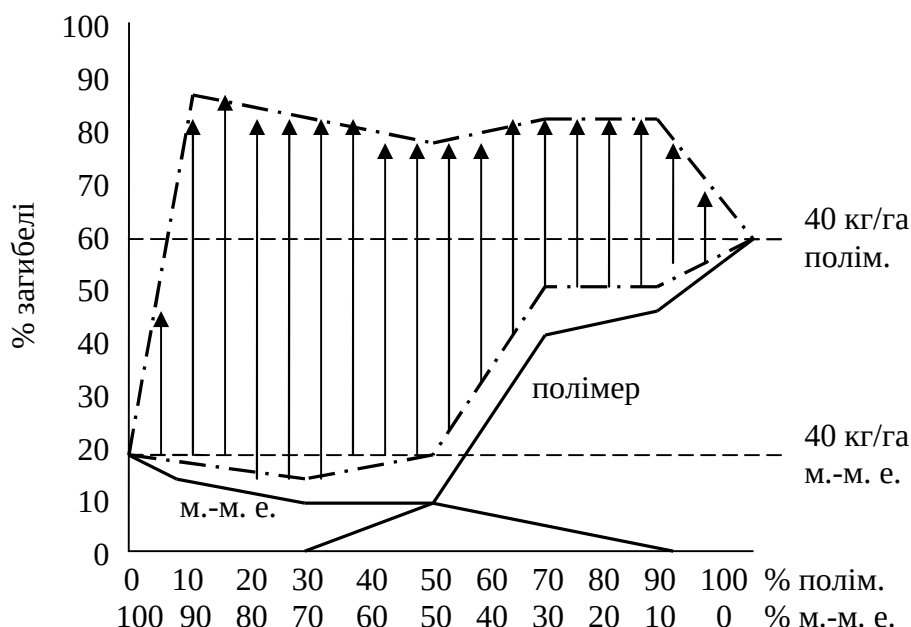


Рис. 7.1. Дія суміші полімеру (полім.) з мильно-масляною емульсією (м.-м. е.) на личинок малярійного комара (за М.В. Єрмаковим, 1943)

На рис. 7.1 представлені криві ефекту залежно від концентрації полімеру та мильно-масляної емульсії, побудовані за результатами дослідів з кожною речовиною окремо. Кількість полімеру збільшується зліва направо. За 100 % прийнята концентрація препарату (40 кг/га), яка викликає загибель 60 % личинок. Кількість мильно-масляної емульсії наростає в протилежному напрямі. За 100 % емульсії прийнято кількість речовини (теж 40 кг/га), яка викликає загибель 20 % личинок.

На цьому ж рисунку приведені дві криві ефекту, одна з яких викреслена на підставі теоретичного розрахунку, а інша побудована за отриманими в експерименті даними. Площа між двома останніми кривими (вони позначені штрих-пунктирними лініями) для наочності заштрихована стрілками, вістря яких унаслідок посилення дії суміші направлені вгору (у разі ослаблення ефекту вони були б направлені вниз). Пунктирними лініями на рисунку відмічені рівні мак-

симального ефекту при застосуванні кожного препарату окремо з урахуванням тієї ж норми витрати, що і для суміші.

Теоретична, тобто розрахункова, крива ефекту будується шляхом складання відсотків ефекту кожного препарату для кожного співвідношення. Так, наприклад, кількість полімеру, яка рівна 70 %, вбиває 45 % личинок. Концентрація мильно-масляної емульсії, яка становить 30 %, викликає загибель 5 % личинок малярійного комара. У сумі для співвідношення 70 % полімеру і 30 % мильно-масляної емульсії очікуваний розрахункових ефект за умов простої адитивності ефекту складає 50 %. Ця величина і відкладена на уявному перпендикулярі, відновленому з точки на горизонтальній осі, яка відповідає співвідношенню 70 і 30 %. Аналогічним чином отримані й інші точки розрахункової кривої.

Фактичний ефект при впливі суміші в порівнянні з очікуваним істотно збільшився.

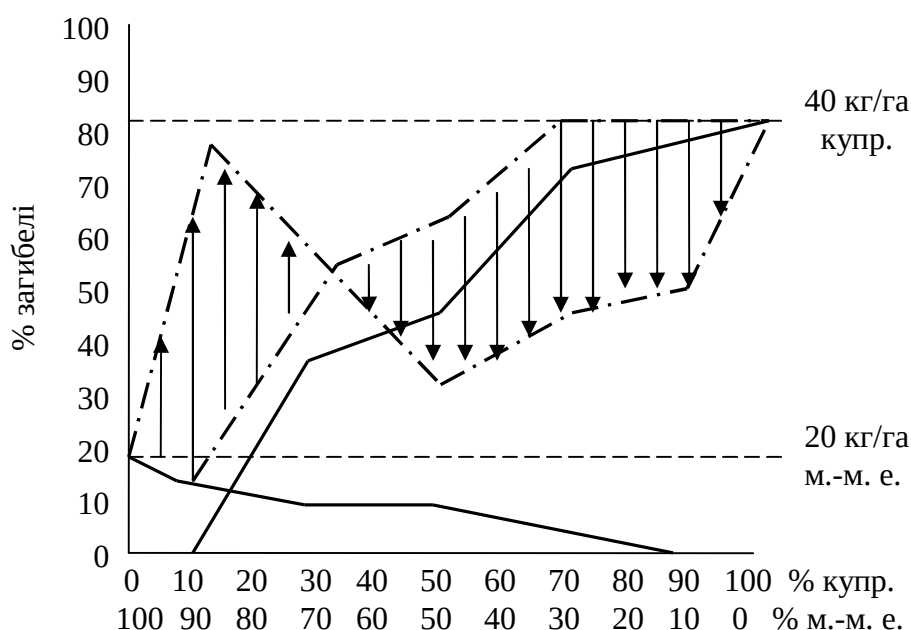


Рис. 7.2. Дія сумішей купрополімеру (купр.) з мильно-масляною емульсією (м.-м. е.) на личинок малярійного комара (за М.В. Єрмаковим, 1943)

На рис. 7.2 представлений істотно інший характер ефекту при дослідженні сумішей тієї ж мильно-масляної емульсії з токсичнішою речовиною – купрополімером. При малих концентраціях купрополімеру в суміші від 10 до 30 % посилення ефекту виявилось значним (стрілки направлені вгору). Проте при збільшенні цього

препарату в суміші було відмічено деяке ослаблення ефективності (стрілки направлені вниз).

2) Метод ізодинамічних діаграм (метод Loewe).

Успіхи у вивченні комбінованої дії отрут істотно пов'язані з ім'ям Loewe. Метод Loewe для дослідження токсичності та фармакологічних ефектів при комбінованому впливі ліків і отрут здобув популярність і широке застосування у вітчизняній науці завдяки роботам М.В. Лазарєва (1938).

Залежність між ефектом, дозою і часом може бути описана і представлена графічно в тривимірному просторі. Якщо досліджувати попарні залежності з трьох названих факторів, то виходить три сімейства кривих: "доза – ефект", "доза – час" і "час – ефект". Всі криві, які відображають зміну ефекту в залежності від яких-небудь властивостей подразника (від дози $W(D)$, концентрації $W(C)$ або часу дії отрути $W(t)$), Loewe запропонував іменувати болограмами.

Ізоболами, як на площині, так і в просторі, називаються такі криві, які відображають різні співвідношення параметрів двох досліджуваних факторів при фіксованому значенні третього фактора. Стосовно комбінованої дії двох отрут ізоболою графічно відображатиме співвідношення доз або концентрацій шкідливих речовин, які викликають фіксований прояв ефекту (наркоз, зменшення кількості гемоглобіну на 50 %), тобто крива "доза – час" буде ізоболою тільки в тому випадку, якщо і доза і час впливу отрути вимірюються стосовно одного і того ж постійного за величиною і характером прояву ефекту ($W=\text{const}$, $D(t)$, $C(t)$), наприклад, настання бічного положення піддослідної тварини.

Методику проведення експериментів по вивченню комбінованої дії отрут в більшості випадків вибирають і планують з урахуванням можливості подальшого графічного аналізу одержаних даних. Найчастіше для цього використовують метод Loewe.

Ізоболічна діаграма. Аналіз фактичних даних здійснюється також за допомогою арифметичної координатної сітки. Вздовж однієї з осей цієї сітки наносять дозу або концентрацію першої речовини, котра викликає будь-який ефект, що фіксується дослідником. Вздовж іншої осі відкладаються відповідні дози або концентрації другої речовини. Крива ефекту в цьому випадку виявиться ізоболічною діаграмою за Loewe, тобто ізоболою. Така ізоболою показувати-

ме, в яких різних співвідношеннях дози або концентрації обох речовин викликають даний ефект. Проте така діаграма може виявитися незручною. Доза однієї речовини, яка викликає фіксований ефект, може бути в десятки разів більшою, ніж доза іншої отрути, яка викликає той же ефект. Графічно зобразити ефект при впливові таких речовин буде досить складно: якщо координатна сітка матиме дуже малий масштаб – тоді положення ізобол на ній буде дуже неточне; якщо ж масштаб вибрати більшим, то довгу вісь (ту, вздовж якої передбачається відкладати дозу менш токсичної речовини) важко помістити на звичайному листі паперу.

Ізодинамічна діаграма. Для усунення відміченої незручності Лоеве запропонував дуже просте, проте досить важливе удосконалення координатної сітки. Він рекомендував відкладати на осях координат не дози або концентрації досліджуваних отрут, а частки від тих максимальних величин, які викликають досліджуваний фіксований ефект; причому ці мінімальні величини (позначимо їх через m і n) на осях координат повинні знаходитися на рівній відстані від їх початку. В цьому випадку вийде ізодинамічна діаграма, яка на відміну від описаної вище ізоболічної діаграми буде завжди симетричною.

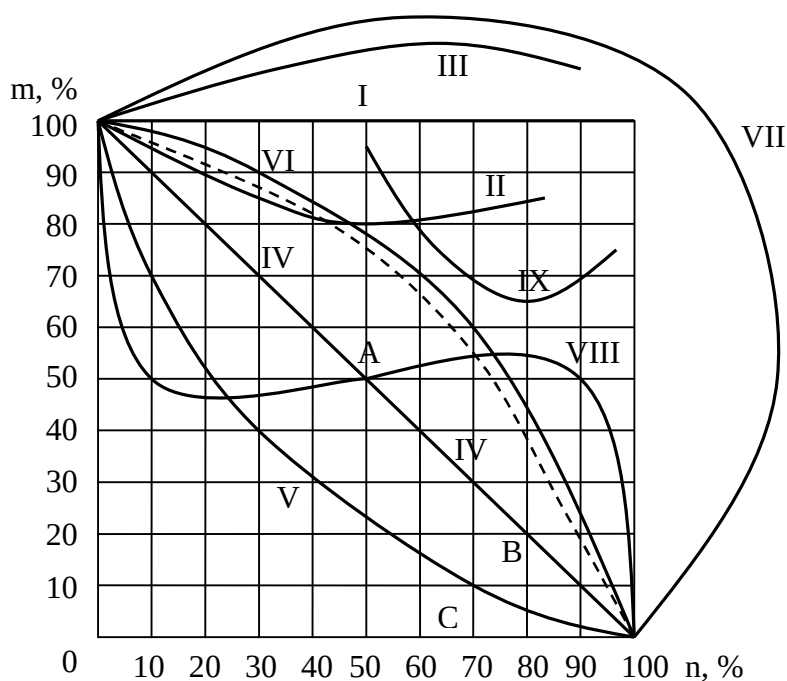


Рис. 7.3. Різні типи ізобол на ізодинамічній діаграмі Льова

Випадки, коли всі компоненти володіють даною дією. Прямая лінія IV, що сполучає точки m і n на рис. 7.3, є ізоболою. При адитивності токсичного ефекту ця ізоболоа, на думку деяких дослідників, повинна відповідати такому складу сумішей з двох речовин, коли кожна з них береться в такій частці від її ефективної концентрації (m або n), що в сумі виходить 100 %. Наприклад, точка A на прямій IV відповідає складу суміші з 50 % від дози m першої речовини і 50 % від дози n другої речовини.

Ізоболоа IV на рис. 7.3 є, отже, теоретичною лінією повної адитивності ефекту. Тоді будь-яка ізоболоа, яка теж сполучає точки m та n і лежить нижче лінії IV, наприклад ізоболоа V, означатиме, що дія сильніша, ніж потрібно чекати в результаті простого підсумовування. Так точка C на цій ізоболі означає, що даний ефект викликали 70 % дози n + 10 % дози m (сума 80, а не 100 %!).

В цьому випадку говорять часто про *синергізм*. Навпаки, будь-яка ізоболоа, яка лежить вище ізоболои IV, означатиме, що дія слабкіша, ніж можна було очікувати при простому підсумовуванні. В цьому випадку часто використовують термін "*антагонізм*".

Ізоболоа VII у всіх випадках говорить про антагонізм – це за Льове ізоболоа *абсолютного антагонізму*. Нарешті, ізоболоа VIII носить у Льове назву ізоболои *синергоантагонізму* (ундулюючий синергізм).

Випадки, коли не всі компоненти володіють даною дією. Дотепер ми розбирали всі можливі випадки, які мають, проте, одну загальну рису, а саме, коли обидва компоненти суміші володіють даною парціальною дією. Чи можуть графічні методи, зокрема ізодинамічна діаграма, виразити кількісні зміни дії отрути, якщо до неї додається інша, яка зовсім не володіє даною дією? Можуть, і притому в дуже простій формі. Ізоболоа I на рис. 7.3 представляє якраз випадок, коли другий компонент на даний ефект не впливає і в суміші ("ізоболоа не зміненої, не загальної обом отрутам *парціальної дії*", як її називає Льове). Зрозуміло, що ця ізоболоа паралельна осі абсцис, бо доза першої отрути, яка викликає даний ефект, не міняється залежно від присутності будь-яких доз другої отрути. Ізоболоа II представляє інший випадок – *сенсibiliзація*. Під останньою розуміють саме посилення дії однієї отрути іншою, яка, узята сама по собі, зовсім не проявляє даної дії. Ізоболоа III за Льове є ізоболою "антагоніс-

тично зміненої не загальної обом отрутам парціальної дії" або, як ще говорять, ізоболю десенсибілізації.

Бувають ще випадки, коли при відомих комбінаціях компонентів виявляється така спеціальна дія, яка не властива жодному з компонентів окремо. У такому разі Льове говорить про *коалітивну дію* (ізоболу IX).

Насправді пряма ізоболу *A* не є єдиною можливою ізоболю простого підсумовування. Увігнута *C* і опукла *B* ізоболу також можуть бути одержані за умов простої адитивності (рис. 7.4).

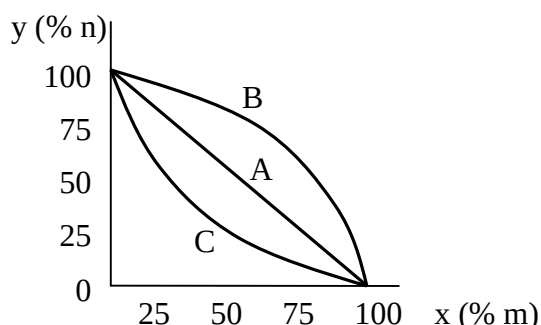


Рис. 7.4. Різні типи ізобол на ізодинамічній діаграмі Льове

Лінія *AB* на рис. 7.5 за формою і за суттю аналогічна ізоболі IV на рис. 7.3, котрий зображає ізодинамічну діаграму.

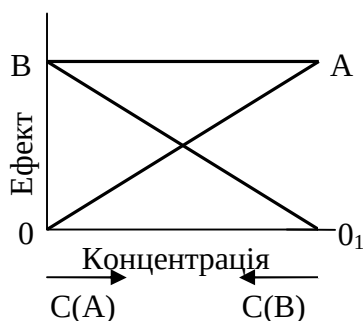


Рис. 7.5. Підсумовування прямолінійних болограм двох отрут

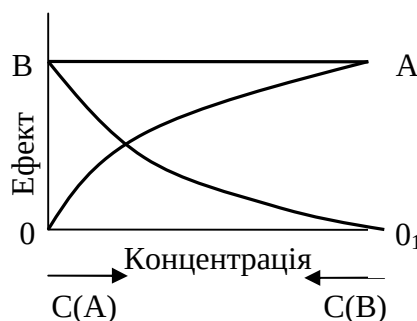


Рис. 7.6. Підсумовування болограм двох різних отрут; болограми є дзеркальним зображенням одна одної

Абсолютно очевидно, що ця пряма лінія *AB*, паралельна осі абсцис, є не тільки не єдиним, який виражає просту сумачію, а швидше надзвичайно рідкісним і, можливо, навіть винятковим випадком серед всіх можливих болограм підсумовування. Ця болограма *AB* може бути прямою лінією тільки в двох випадках. По-пер-

ше, тоді, коли залежності "доза – ефект" обох речовин будуть суворо лінійними. По-друге, у тому випадку, коли криві залежності ефективності від дозування однієї й тієї ж отрути виявляться дзеркальним відображенням одна одної, як це показано на рис. 7.6. У решті всіх випадків криві ефекту при впливові сумішей отрут, будучи болограмами простого підсумовування, можуть виявитися у відношенні до горизонтальної осі увігнутими або навіть хвилеподібними, іноді іменованими "ундулюючими" (рис. 7.7 і 7.8).

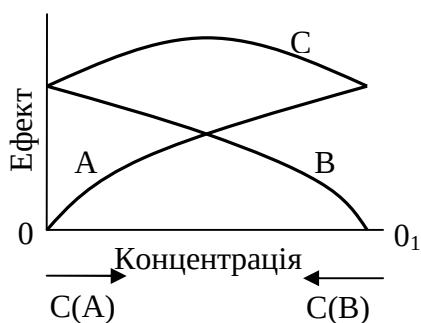


Рис. 7.7. Підсумовування болограм двох отрут

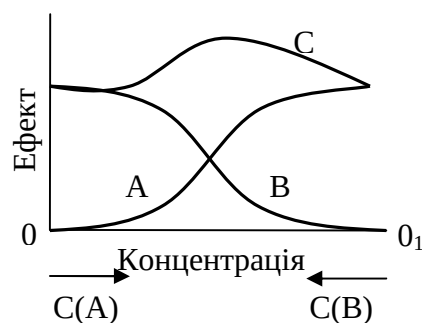


Рис. 7.8. Підсумовування болограм двох отрут

7.3 Гострий і хронічний комбінований вплив отрут

Однократний (гострий) вплив отрут. Токсичний ефект при комбінованому впливі декількох отрут (частіше всього – двох) в гострому експерименті досліджувався найчастіше.

Адитивність. Адитивна дія характерна для речовин, які володіють однаковим механізмом. Для сумісного впливу вуглеводнів, які володіють наркотичною дією, ефект сумації зустрічається найчастіше. Так, наприклад, підсумовування спостерігалось при впливі: стиrolу ($C_6H_5-CH=CH_2$), бензолу і некалю (некалі – нафталінсульфонати – солі кислот $R_nC_{10}H_{7-n}SO_3$) в дослідях на тваринах; бензолу і ацетону; тетрахлорпропану, тетрахлорпентану і тетрахлоргептану.

Аналогічний ефект сумації спостерігали в дослідях на людях. При впливі бензолу і ізопропілбензолу, пропилену, етилену і бутілену, стиrolу і некалю, ацетону і фенолу, циклогексану і бензолу, фенолу і ацетофенону.

При адитивній дії частіше спостерігається однаковий механізм (наркотична дія). Проте адитивний ефект характерний не тільки для речовин наркотичної дії. Нерідко він спостерігається у подразнюю-

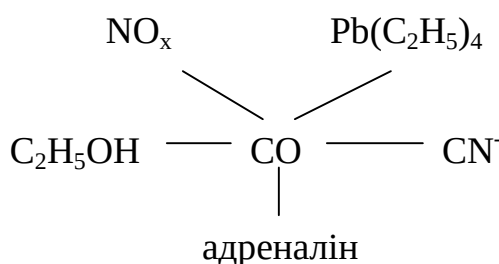
чих газів: хлора і оксидів азоту, оксидів азоту і сірчистого газу, сірчистого газу і аерозоля сірчаної кислоти – всі перераховані бінарні суміші надавали дію, що не перевищує сумаційного рівня. Погано пахнучі і подразнюючі речовини також діють за типом простого підсумовування.

Для речовин, які мають різні точки прикладання в організмі, різний механізм дії, ефект простого підсумовування зустрічається рідше. Так, наприклад, є дані про сумаційний ефект сірководню і фенолу, сірководню і окислу вуглецю, окислу вуглецю і фреону-12 (CF_2Cl_2), окислу вуглецю і триетиламіну ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$).

Це дозволяє припустити їх патогенетичну близькість, наявність загальних сторін в механізмі дії (наприклад, наявність гіпоксичного механізму при дії окислу вуглецю і фреону-12).

Синергізм. Механізми ефектів, які перевищують адитивність, можуть бути різними. Найочевиднішою причиною таких ефектів може бути гальмування однією речовиною процесів біотрансформації іншої речовини, наприклад, ферментної системи, яка здійснює її детоксикацію. Посилення токсичного ефекту спостерігалось при комбінованому впливі фосфорорганічних препаратів, хлорованих вуглеводнів, чотирехлористого вуглецю і етилендихлориду, окислу вуглецю і бензолу. Хлорофос і карбофос, хлорофос і метафос при їх сумісному впливі викликають ефекти, які перевищують просту сумацію.

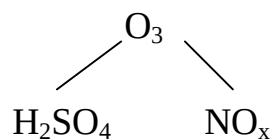
Найбільш вивченим в промисловій токсикології є сумісний вплив окислу вуглецю з іншими отрутами.



Більше ніж адитивний ефект встановлений при одночасному одноразовому впливі окислу вуглецю і тетраетилсвинцю, окислу вуглецю і адреналіну, окислу вуглецю і ціанідів, окислу вуглецю і етилового спирту.

Ефекти, які перевищують просте підсумовування, зареєстровані при комбінованому впливі озону з деякими промисловими

шкідливими речовинами, наприклад з аерозолем сірчаної кислоти, з оксидами азоту.



Багато дослідників вивчали комбінований вплив окислу вуглецю і оксидів азоту (це сполучення, як відомо, часто зустрічається при електрозварювальних і вибухових роботах, а також при роботі двигунів внутрішнього згорання). Більшість авторів відзначають більш ніж адитивну дію цих поширених забруднювачів повітряного середовища.

Антагонізм. Токсикологи нерідко зустрічаються і з такими випадками, коли результат сумісної дії виявляється менш очікуваного (очікуваного відповідно до припущення про сумачію ефектів). Така дія відома, наприклад, для сірчистого ангідриду і хлору, сірчистого газу і аміаку, аміаку і вуглекислого газу – за рахунок взаємодії названих речовин і утворення малотоксичних сполук, тобто за рахунок хімічних реакцій.

Менше ніж адитивна дія може мати й інший механізм – фізіологічний. Як приклад можуть бути названі: симпатоміметики (фармакологічні засоби, які збуджують симпатичну нервову систему (проводить імпульси до різних внутрішніх органів): звуження судин, розширення бронхів) і симпатолітики (перешкоджають ефектам стимуляції симпатичних нервів: розширюються кровоносні судини, рідшають скорочення серця, знижується артеріальний тиск), снодійні і збудливі нервову систему речовини, препарати, які підвищують і знижують кров'яний тиск. Відомі приклади подібної дії і для промислових отрут. Деякі хлоровані вуглеводні при сумісному впливі з фосфорорганічними сполуками, зокрема з тими, продукти гідролізу яких менш токсичні, ніж вихідна речовина, викликають ефект менше адитивного.

Дослідження механізмів, які лежать в основі ослаблення ефектів при комбінованому впливі різних речовин, виявляється іноді важливим для розробки методів лікування інтоксикацій. Так, наприклад, знання механізмів конкурентних відносин в організмі етилового і метилового спиртів дозволило рекомендувати спосіб ліку-

вання отруєнь метанолом, використовуючи для цього етиловий алкоголь. Отруєння етилгліколем – шляхом введення етанолу.

Менше ніж адитивний ефект відомий для сполучень великої кількості промислових шкідливих речовин: оксидів азоту і сірчистого ангідриду (SO_2), метану і окислу вуглецю, стиролу і формальдегіду, окислу вуглецю і толуолу ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$). Механізм ослаблення дії більшості з відмічених сполучень у багатьох випадках не вивчений.

Хронічний вплив отрут. Велика складність, трудомісткість і тривалість хронічних експериментів, а також труднощі кількісного аналізу отриманих результатів є причиною того, що відомості про комбіновану дію отрут стосовно цих умов не такі численні, як для однократних впливів.

Адитивна дія. Адитивний ефект спостерігався, наприклад, при комбінованому впливі окислу вуглецю і фреону-12 (CF_2Cl_2), а також окислу вуглецю і триетиламіну. В обох випадках досліди тривали по сорок діб безперервно. Концентрації шкідливих речовин були на рівнях близьких до порогових.

Більше ніж адитивна дія промислових отрут при їх комбінованому впливі в умовах хронічних експериментів спостерігалася порівняно рідко. Більш виражена дія, ніж очікувана, виходячи з припущення про просту сумацію, виявлена в хронічному експерименті з вивчення суміші ДДТ і етилового алкоголю, сполук марганцю і фтору.

Відомо також про посилення ефекту при сумісному хронічному впливі окислу вуглецю і оксидів азоту (при 200-добовій і 104-добовій приманках, а також при безперервному впливі впродовж 85 діб), етилового спирту і миш'яку, озону і аерозоля сірчаної кислоти.

Менше ніж адитивні ефекти. Менш ніж адитивна дія в хронічному експерименті відмічена при сумісному впливі ряду інших речовин: сірчистого газу і двоокису азоту, на відміну від адитивності при гострому впливі; оксидів азоту і оксидів міді; чадного газу і толуолу.

Менше ніж адитивні ефекти при комбінованому впливі промислових отрут зустрічаються досить часто. Особливо часто – при впливі малих доз і низьких концентрацій.

У проблемі комбінованого впливу досліджуються і такі випадки, коли шкідливі речовини поступають в організм не у вигляді су-

міші, не одночасно, а послідовно. На практиці такі випадки мають місце переважно в умовах сільськогосподарського виробництва і фармацевтичної промисловості.

Послідовна дія фунгіцидів і комплексу пестицидів, застосовуваних в садівництві, викликає в організмі працівників за цілим рядом показників (вміст SH-груп в сироватці крові та ін.) більш виражений токсичний ефект, ніж роздільне застосування досліджуваних речовин.

7.4 Гранично допустимі концентрації шкідливих речовин при їх сумісній присутності в зовнішньому середовищі

При встановленні допустимих концентрацій можна керуватися наступним правилом (правилом Лазарєва): "Сума концентрацій речовин, які знаходяться в повітрі, виражених у відсотках від гранично допустимих концентрацій для кожної окремо, не повинна перевищувати 100 %". Формула А.Г. Авер'янова, яка представляє по суті математичний вираз сформульованого М.В. Лазарєвим правила, має вигляд:

$$\frac{C_1}{ГДК_1} + \frac{C_2}{ГДК_2} + \dots + \frac{C_n}{ГДК_n} \leq 1, \quad (7.1)$$

де $C_1, C_2, \dots, C_n$ – значення фактичних концентрацій шкідливих речовин в навколишньому середовищі; $ГДК_1, ГДК_2, \dots, ГДК_n$ – величини гранично допустимих їх концентрацій.

Формула застосовується для оцінки ступеня небезпеки комбінованої дії агентів, які володіють адитивним ефектом.

Для деяких сполучень отрут вказане рівняння потребує істотного коректування. Стосовно окислу вуглецю і оксидів азоту оцінювати повітряне середовище необхідно за наступною формулою:

$$\frac{C_{NO_x}}{ГДК_{NO_x} : 3} + \frac{C_{CO}}{ГДК_{CO} : 1,5} \leq 1, \quad (7.2)$$

де C_{NO_x} – знайдена концентрація оксидів азоту; C_{CO} – знайдена концентрація СО; $ГДК_{NO_x}$ – гранично допустима концентрація оксидів азоту; $ГДК_{CO}$ – гранично допустима концентрація окислу вуглецю;

коефіцієнти 3 і 1,5 характеризують ступінь посилення токсичності СО і оксидів азоту при їх комбінованому впливі.

7.5 Токсичні ефекти при дії паро-газо-аерозольних сумішей

Комбінована дія газо-аерозольних і паро-газо-аерозольних сумішей – порівняно новий розділ екологічної токсикології.

Повітряне середовище виробничих приміщень, як правило, забруднюється не яким-небудь одним, а декількома шкідливими речовинами. На працівників в таких приміщеннях майже завжди впливає складний комплекс промислових отрут. Через постійність технологічних процесів спостерігається відносна постійність складу шкідливих домішок. Паро-газо-повітряна суміш розглядається як відносно постійна тоді, коли вона має постійний якісний склад і порівняно невеликі (в границях одного порядку величин) коливання концентрацій кожної речовини.

Відносна постійність речовин, які виділяються в повітря, дозволила класифікувати суміші речовин, що найбільш часто зустрічаються, на чотири групи.

До першої групи увійшли суміші, які складаються з вихідних, проміжних і кінцевих продуктів виробництва.

До другої групи були віднесені суміші речовин, які складаються з домішок до вихідної сировини (які, як правило, не вступають в реакції, передбачені технологічним процесом), а також побічні продукти виробництва.

Третя група – це суміші речовин, які утворюються при термоокислювальній деструкції синтетичних полімерних матеріалів, суміші речовин гідролітичного розкладання основного продукту виробництва, а також суміші, які утворюються в процесі хімічних реакцій в повітрі між забруднюючими основний продукт речовинами.

До четвертої групи віднесені суміші однорідних або близьких за складом речовин. Прикладами таких сумішей є бензини, гас, уайтспірит (складні суміші вуглеводнів жирного і ароматичного ряду), суміш оксидів азоту, динил (25 % дифенілу + 75 % дифенілоксида), чотирехлористий титан (тверді продукти гідролізу + ортотитанова кислота + соляна кислота).

Приклади токсичних ефектів газо-аерозольних сумішей представлені в табл. А6 Додатка.

Хімічна і фізична взаємодія між компонентами газо-аерозольних сумішей. Хімічна взаємодія хлористоводневого газу і аерозолію гідроокису натрію в суміші, яка впливає на організм, знижує її токсичність за рахунок утворення кухонної солі та води, тобто фізіологічно малоактивного аерозолію. Фізична взаємодія (з погляду сорбції та десорбції шкідливих речовин на частинках аерозолію): якщо аерозоль проникає в дихальні шляхи глибше, ніж другий компонент суміші, то спостерігається посилення токсичності. Зворотне відношення приводить до ослаблення ефекту. В тому випадку, якщо проникнення аерозолію масел в дихальні шляхи таке ж, як і другого компоненту досліджуваної суміші речовин, токсичний ефект не змінюється.

Розвиток токсичного ефекту при впливі газо-аерозольних сумішей залежить не тільки від токсичності газових компонентів, але і від деяких особливостей і властивостей аерозолів.

- По-перше, має значення природа аерозолію. Так, токсичний ефект сірчистого газу в присутності частинок високодисперсного аерозолію (до 1 мкм) хлористого калію і хлористого марганцю виявляється більш вираженим, ніж у присутності аерозолію кухонної солі.

- По-друге, визнається важливою кількість аерозолію у впливаючій суміші. Чим вище концентрація аерозолію, тим, як правило, більш вираженою виявляється дія подразнюючих газів.

- По-третє, істотним моментом є дисперсність аерозолію. Чим менше частинки аерозолію, тим ефективність вище.

- Вплив газових компонентів на токсичну дію аерозолів. Це питання досліджено в значно меншому ступені. Фактичні дані відносяться, в основному, до з'ясування ролі деяких газів у розвитку силікотичного процесу.

До газоподібних речовин, прискорюючих розвиток і підсилюючих силікотичний процес, відносяться: вибухові газы, сірчистий газ, вихлопні газы дизельних моторів, пара ртуті. Прикладом газоподібних речовин, які здійснюють гальмуючий вплив, є оксиди азоту. Їх вдихання уповільнює розвиток силікозу при введенні пилу тридиміту, а також при введенні аерозолію окислу міді.

Гігієнічна регламентація вмісту газо-аерозольних сумішей в повітрі виробничих приміщень. Для сумішей, які містять вихідні, проміжні та кінцеві продукти виробництва (1-а група), а також для сумішей, які складаються з побічних продуктів виробництва та домішок до його кінцевого продукту (2-а група), рекомендується регламентацію здійснювати за вмістом у суміші принаймні двох її компонентів. Один з компонентів, який позначається ведучим, повинен визначати характер токсичного ефекту впливаючої суміші, другий, іменований характерним, повинен указувати на джерело утворення досліджуваної суміші. Так, наприклад, для продуктів розпаду кремнійорганічних речовин це будуть кремнійвмісні сполуки, для чотирехлористого титану – іон титану, для ізопропілбору – борна кислота, хоча для цих сполук в клінічній картині інтоксикації ведучими компонентами можуть бути відповідно хлористий водень і окисел вуглецю (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Регламентація сумішей 1-ої групи

Сполуки	Ведучий компонент	Характерний компонент
Кремнійорганіка	CO	Кремнійвмісні сполуки
TiCl ₄	HCl	Ti ⁴⁺
Ізопропілбор B(CH(CH ₃) ₂) ₃	CO	H ₃ BO ₃

У цьому випадку ГДК ведучого компонента може бути істотно відмінною від ГДК ізольованого компонента. Так, наприклад, при регламентації вмісту в повітрі чотирехлористого титану ГДК соляної кислоти в суміші виявилася в 5 разів меншою, ніж величина встановлена для ізольованого впливу.

До сумішей, віднесених до 3-ої групи, рекомендації для регламентації вмісту їх в повітрі зводяться до орієнтування на ведучі продукти розкладання, які специфічно характеризують вихідну речовину.

Гігієнічна регламентація сумішей однорідних або близьких за складом речовин (4-а група) заснована на використанні сумарних методів їх визначення в повітрі виробничих приміщень. Так, наприклад, ГДК парів бензину, гасу та інших продуктів, які є сумішшю

вуглеводнів, встановлена в перерахунку на сумарну кількість вуглецю; ГДК суміші оксидів азоту – в перерахунку на вміст NO₂.

7.6 Токсичні ефекти при сумісному впливі хімічних і фізичних факторів виробничого середовища

Вплив токсичних речовин на організм людини в умовах виробництва рідко може бути ізольованим від впливу інших несприятливих факторів, таких як висока і низька температура, підвищена, а іноді і знижена вологість, вібрація і шум, різного роду випромінювання та ін. Ефект при комбінованому впливі шкідливих речовин з іншими факторами може виявитися істотно іншим, ніж при ізольованому впливі того або іншого фактора.

Температурний фактор. Вплив зміненої температури на токсичну дію промислових отрут досліджений значно краще (особливо це справедливо відносно підвищеної температури), ніж вплив інших факторів.

Найзагальніший висновок, який може бути зроблений із аналізу робіт про комбіновану дію промислових отрут і високої температури, зводиться до наступного: одночасний вплив шкідливих речовин і підвищеної температури, як правило, підсилює і прискорює розвиток токсичного ефекту. Як правило, але не завжди.

Так, наприклад, одночасний вплив кварцового пилу і підвищеної температури характеризувався ослабленням силікотичного процесу.

Для ряду речовин посилення токсичного ефекту не спостерігалось. Так, наприклад, не виявлялося посилення токсичності аніліну при впливі підвищеної температури (при 35, 40, 45 і 50 °C) в досліджах на собаках, хоча в досліджах на щурах токсичність аніліну посилювалася.

Вираженість токсичного ефекту при поєднаному впливі з підвищеною температурою може залежати від багатьох причин: від ступеня підвищення температури, від виду тварин, від шляху надходження отрути до організму, від тривалості та режиму приманок, від концентрації або дози отрути. Наприклад, було встановлено, що приманка морських свинок і кроликів окислом вуглецю в концентрації до 1,5 мг/л і одночасна дія підвищеної до 29-32° температури

призводили до зниження токсичного ефекту СО. Проте вплив цієї отрути у вищій концентрації (2-8 мг/л) за тієї ж температури характеризувався значним посиленням токсичної дії. При впливі окислу вуглецю в сполученні з ще вищою температурою токсичний ефект завжди посилювався.

"Температурний компонент" в механізмі розвитку токсичного ефекту пов'язаний, головним чином, із зміною функціонального стану організму – з порушенням терморегуляції, втратою води при високій температурі, почастищенням дихання, прискоренням кровообігу (почастищення дихання і прискорення кровообігу може привести до більшого надходження отрути до організму за той або інший проміжок часу) і багатьох біохімічних процесів, зміною рівня обміну речовин. Тобто вплив отрути відбувається, з одного боку, на змінений організм. Але, з іншого боку, взаємодія організму і отрути, як правило, знижує стійкість організму до впливу високої температури, порушує терморегуляцію. Отже, одночасний вплив на організм шкідливих речовин і підвищеної температури викликає "синдром взаємного обтяження".

Висловлюються рекомендації не тільки враховувати "синдром взаємного обтяження", але і пропонуються "поправочні коефіцієнти" для зниження ГДК. Так, в роботі, присвяченій дослідженню спільного впливу високої температури (36-40°) і фосфорорганічного пестициду антю, спостерігали ефект, який перевищує адитивність. На цій підставі автори висловили рекомендацію про введення 5-10-кратної поправки в гранично допустиму концентрацію пестицидів при застосуванні їх в умовах жаркого клімату.

Питання про комбіновану дію токсичних речовин і зниженої температури навколишнього середовища досліджено в значно меншому ступені. Пониження температури в більшості випадків веде до посилення токсичного ефекту. Дане твердження справедливо, наприклад, для окислу вуглецю, бензину, бензолу, сірковуглецю, трихлоретилену, аніліну ($C_6H_5-NH_2$), оксидів азоту. Для ряду промислових отрут відомі діапазони температур, для яких характерне не посилення, а ослаблення токсичного ефекту. Для бензину "Калоша" це спостерігалось в діапазоні 21-10 °С; для хлорофосу – при 12 °С; для оксидів азоту – в діапазоні 22-15 °С.

Стосовно отрут – неелектролітів велике значення мають їх фізико-хімічні властивості. Так, наприклад, токсичний ефект наркотиків II типу при дії низьких температур посилюється, а токсичний ефект наркотиків I типу – знижується. Навпаки, в умовах високих температур токсичність наркотиків II типу знижується, а наркотиків I типу – посилюється.

Підвищена вологість повітря. В деяких випадках результат комбінованого впливу може бути передбачений. Маються на увазі такі отрути, які вступають в хімічну і фізико-хімічну взаємодію з вологою повітря і дихальних шляхів. Так, наприклад, подразнюючий ефект оксидів азоту посилюється внаслідок утворення крапельок азотної і азотистої кислот; токсичність деяких хлоровмісних сполук, які легко гідролізуються, може істотно змінитися у зв'язку з утворенням соляної кислоти.

Для речовин, не вступаючих у взаємодію з вологою: у ряді випадків підвищена вологість повітря, порушуючи тепловіддачу, може сприяти перегріванню організму і збільшувати його чутливість до впливу отрути.

Барометричний тиск. Дослідження в області токсичної дії при зміненому барометричному тиску досить важливі. По-перше, у зв'язку з широкою програмою океанографічних досліджень і освоєнням континентального шельфу, а, по-друге, у зв'язку з інтенсивним розвитком авіації і освоєнням космічного простору.

Підвищений барометричний тиск (гіпербарія), який викликає різкі зміни багатьох фізіологічних функцій, не може не впливати на ефект взаємодії організму і отрути. Повинен проявитися в тій або іншій формі і ступені "синдром взаємного обтяження".

Гіпоксія. Встановлено, що дія таких отрут, як окисел вуглецю, алкоголь, бензол, оксиди азоту, чотирихлористий вуглець при приманці тварин в умовах гіпоксичної гіпоксії значно посилюється. Встановлено також вплив зниженого атмосферного тиску на вираженість токсичного ефекту (у зв'язку з вивченням впливу гіпоксії). Цікавий натурний експеримент із вивчення токсичної дії деяких пестицидів на теплокровних тваринах (мишах і щурах) в умовах високогір'я (3640 м над рівнем моря) провів О.М. Юсупов (1975 р.). Автор встановив, що в умовах високогір'я токсичність і ступінь кумуляції вивчених речовин в порівнянні з рівнинними умовами

збільшуються. Введення пестицидів при недостатності кисню посилює гіпоксію.

Шум і вібрація. Виробничий шум підсилює токсичний ефект і прискорює його розвиток. Це доведено для окислу вуглецю, стиrolу, нафтових газів, аерозоля борної кислоти та інших речовин. Вібрація підсилює токсичний ефект. У літературі існують дані про дану закономірність для пилу кобальту, кремнієвого пилу, дихлоретану, окислу вуглецю і деяких інших речовин, для летких компонентів епоксидних смол.

Ультрафіолетове опромінювання. Проблема ультрафіолету більшою мірою (в порівнянні з іншими факторами) має значення не тільки для промислової токсикології. Забруднення атмосфери великих міст різними шкідливими викидами, несприятливе як таке з чисто токсикологічної точки зору, посилюється тим, що воно веде до зниження природної УФ-радіації, тобто стає ще більш небезпечним і не тільки для контингентів працівників, а для всього населення, включаючи дітей і людей похилого віку. Отже, проблема комбінованої дії токсичних речовин і УФ-радіації стає важливою із загальногігієнічної, екологічної і соціально-гігієнічної точок зору.

Ультрафіолетове опромінювання може знижувати чутливість до етилового спирту, унаслідок посилення окислювальних процесів в організмі і швидшого знешкодження отрути. Відомо про зменшення токсичного ефекту окислу вуглецю при ультрафіолетовому опромінюванні. Причина цього – прискорення дисоціації карбоксигемоглобіну і швидше виведення окислу вуглецю з організму.

Особливості депонування свинцю в організмі при різних режимах ультрафіолетового опромінювання. При комбінованому впливі свинцю з ультрафіолетовим опромінюванням спостерігалось зменшення накопичення свинцю в органах і тканинах та інтенсивніше виділення його з фекаліями і сечею. У кістках тварин, які опромінювалися, свинцю було в 2 рази менше, ніж у тих щурів, які опромінюванню не піддавалися. Значно менше свинцю було також в зубах, селезінці, легенях, мозку.

Слід звернути увагу на те, що температура зменшує захисний ефект навіть оптимального УФ-опромінювання.

Іонізуюча радіація. Комбінована дія промислових шкідливих речовин та іонізуючою радіації у зв'язку з розширенням атомної енергетики привертає все більшу увагу і токсикологів і радіологів.

Фактичні дані в більшості своїй відносяться до однократних, гострих випадків. Гострий вплив отрут, які викликають в організмі розвиток гіпоксичного стану, і одночасний або послідовний вплив іонізуючої радіації, як правило, супроводжується ослабленням тяжкості радіаційного ураження. Такий ефект характерний для окислу вуглецю, нітриту натрію, аніліну та його похідних, ціанідів, нітрילів, азидів та інших речовин (кисневий ефект).

Одночасний з радіацією вплив шкідливих речовин, які відносяться до групи сульфгідрильних отрут, навпаки, приводить до посилення радіобіологічного ефекту. До радіосенсибілізуючих отрут відносяться: ртуть і її сполуки, хлороцтова кислота, йодацетамід ($\text{CH}_2\text{I}-\text{CO}-\text{NH}_2$), гіпохлорид калію, хлорне вапно, формальдегід і ряд інших речовин з ненасиченими зв'язками.

Фізичне навантаження. Фізичне навантаження лише умовно може бути віднесене до фізичних факторів зовнішнього середовища. У даній проблемі виразно виділяються три самостійних, але тісно взаємозв'язаних аспекти: 1) вплив фізичного навантаження на дію отрут; 2) вплив отрут на здатність виконувати фізичне навантаження; 3) вплив тренування фізичними навантаженнями на стійкість організму до отрут.

Людина стикається з промисловими отрутами, як правило, виконуючи одночасно значну або меншу фізичну роботу. Це вносить істотні корективи в теорію і практику промислової токсикології. Фізичне навантаження, яке здійснює могутній та різносторонній вплив на всі органи і функціональні системи організму, не може не відобразитися на умовах резорбції, розподілу, перетворення і виділення отрут, а зрештою – на перебігу інтоксикації. Проте передбачити цей кінцевий результат практично неможливо, оскільки він залежить від багатьох умов: характеру та інтенсивності навантаження, ступеню стомлення, точки прикладання отрути, характеру змін в різних органах і системах.

Динамічні фізичні навантаження (в умовах виробництва це звичай навантаження циклічного характеру) активують основні вегетативні системи життєзабезпечення – дихання і кровообіг, підси-

люють активність нервово-ендокринної регулюючої системи, а також численні ферментативні процеси та обмін речовин в цілому. Збільшення легеневої вентиляції приводить до зростання загальної дози газоподібних речовин і пари, проникаючих до організму через дихальні шляхи; відповідно збільшується небезпека отруєння наркотиками, подразнюючими парами і газами, токсичним пилом. Швидшому розподілу отрути в організмі сприятиме збільшення швидкості кровотоку.

Інтенсифікація окислювальних процесів повинна привести до швидкого накопичення продуктів окислення, що особливо небезпечно в тих випадках, коли продукти окислення більш токсичні, ніж сама отрута. Небезпечнішими стають всі отрути, які перешкоджають задоволенню зростаючих при фізичній роботі потреб тканин у кисні (метгемоглобіноутворювачі, окисел вуглецю, ціаніди, деякі азиди). Гіперемія шкіри та рясне потовиділення сприяють кращому розчиненню і швидшій резорбції отрут через шкіру.

Все було б порівняно просто, якби фізичне навантаження у будь-якому випадку тільки збільшувало небезпеку отруєння або тяжкість його перебігу. Проте відомо, що зниження функціональної активності системи органів травлення під час роботи, навпаки, затрудняє всмоктування отрут, які поступають в організм через травний тракт. Якщо вдихання легких отрут відбувається не протягом всього робочого дня, а періодично, то виділення їх в проміжках йтиме швидше при досить тривалій роботі внаслідок збільшення легеневої вентиляції. Посилення ферментативних процесів може сприяти швидшому знешкодженню багатьох отрут, наприклад, шляхом їх окислення.

Статичні навантаження. Дія статичних навантажень на організм істотно відрізняється від того ефекту, який викликає динамічна робота. Статичні зусилля не викликають такого різкого підвищення функцій основних вегетативних систем, та і відбувається ця активізація не стільки під час самої роботи, скільки після її припинення (феномен Ліндгарда). При статичних навантаженнях швидше настає стомлення, яке супроводжується вираженими змінами в корі головного мозку і на периферії, – безпосередньо в м'язах. У цьому випадку організм, імовірно, буде чутливіший до нейротропних хімічних речовин.

Робота може впливати не тільки на "силу" дії отрути, але і на локалізацію пошкодження – парези і паралічі при ртутній і свинцевій інтоксикації розвиваються в першу чергу на інтенсивно працюючій руці.

Другим важливим аспектом даної проблеми є оцінка впливу промислових отрут на здатність виконувати фізичне навантаження, іншими словами, на працездатність організму. Гостра і тим більше хронічна інтоксикація знижує працездатність тварин (при плаванні у воді, бігу в третбані, висінні на дерев'яних стрижнях та інших способах дослідження).

Не можна виключити і таку можливість, коли промислова отрута в невеликих концентраціях діє як фармакологічний стимулятор працездатності.

Помітно змінюється тяжкість, а іноді і характер перебігу інтоксикації в організмі, попередньо підданому багатократній дії помірних м'язових навантажень, тобто в фізично тренованому організмі. В процесі адаптації до м'язових навантажень розвивається, як уже згадувалося, "стан неспецифічно підвищеної опірності", для якого типово підвищення стійкості не тільки до тренуючого організм фактору, але і до багатьох інших впливів, зокрема до дії промислових отрут. Встановлено, що "треновані" тварини стійкіші до дії етанолу, дієтилового ефіру, хлороформу, трихлоретиламіну. Поза сумнівом, що фізична культура і спорт є важливою складовою частиною системи заходів щодо профілактики професійних інтоксикацій.

Харчування. Харчування, як і фізичне навантаження, також лише умовно можна розглядати як зовнішній фактор виробничого середовища.

Інтенсивність і характер дії промислових отрут, безумовно, залежать від кількісного і якісного складу харчового раціону. При аналізі впливу харчування на дію отрут необхідно враховувати три основних напрями: 1) по-перше, оцінку впливу кількісного і якісного складу харчового раціону на стан організму, ступінь і вираженість токсичного ефекту при впливі хімічних агентів; 2) по-друге, оцінку перспективності спроб впливати на резорбцію, перетворення і виділення отрут збільшенням вмісту в раціоні тієї або іншої групи харчових речовин; 3) по-третє, оцінку ефективності включення в

звичайний раціон харчових добавок (спеціальне лікувально-профілактичне додаткове харчування).

Кількісний або якісний дефіцит харчування несприятливо позначається на перебігу інтоксикації. Відомо, що в Німеччині, наприклад, до кінця першої світової війни в результаті важкої продовольчої кризи різко знизилася опірність робітників до дії промислових отрут. Голодування серйозно порушує ряд синтетичних процесів детоксикації, зокрема синтез глюкуронових кислот. Неповноцінне харчування веде до значно більш виражених змін ваги тіла та інших показників стану піддослідних тварин, які піддавалися хронічній дії отрути. Обмеження кількості корму або переведення тварин на неповноцінне харчування (позбавлення зеленого корму, повноцінних білків і т. д.) стало поширеним методичним прийомом, який дозволяє виявляти шкідливу дію малих концентрацій або доз отрут.

Перелік типових тестових завдань до змістовного модулю «Комбінована дія отрут»

Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді комбінації цифр і літер
(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення логічних взаємозв'язків)

1. ПОРІВНЯННЯ КОМБІНОВАНОЇ ТА КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ ОТРУТ

<u>Ефект</u>	<u>Умови</u>	<u>Перебіг у часі</u>
1) комбінований	А) при надходженні до організму отрути кількома шляхами	I. одночасно
2) комплексний	Б) при впливі на організм декількох факторів	II. послідовно

2. МЕХАНІЗМИ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ

<u>Тип механізму</u>	<u>Взаємодія отрути з рецепторами</u>	<u>Ефект</u>
1) однорідна сумісна дія	А) складна взаємодія отрути з біосубстратами	I. ефекти окремих отрут не пов'язані один з одним
2) незалежна сумісна дія	Б) отрута впливає на одні й ті ж самі рецептори	II. сумісний ефект не може бути визначений, виходячи з ефективності окремої отрути
3) синергітична або антагоністична сумісна дія	В) отрута впливає на різні рецептори	III. ефект не змінюється при заміні однієї отрути іншою

3. ФЕНОМЕН ЛІНДГАРДА ПРОЯВЛЯЄТЬСЯ ПРИ РОБОТІ З ХІМІЧНИМИ ОТРУТАМИ

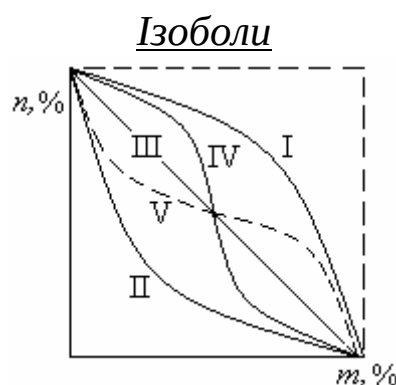
- А) під час фізичного навантаження
- Б) після його зняття

І ХАРАКТЕРНИЙ ДЛЯ

- I. динамічного фізичного навантаження
- II. статичного фізичного навантаження

4. ІЗОДИНАМІЧНІ ДІАГРАМИ ІЗОБОЛ ЛЬОВЕ

- Ефект
- А) адитивність
 - Б) синергізм
 - В) антагонізм
 - Г) синерго-антагонізм
 - Д) антигоно-синергізм



5. ТЕРМІНИ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ КОМБІНОВАНОГО ТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ

	<u>Назва ефекту</u>	<u>Комбінаційний ефект</u>
1) адитивність	А) менше, ніж адитивність	I. потенціювання
2) синергізм	Б) більше, ніж адитивність	II. сумація
3) антагонізм		III. інгібування
		а) дія суміші слабша, ніж сума ефектів отрут
		б) ефект суміші отрут дорівнює сумі ефектів окремих отрут
		в) дія суміші сильніша, ніж сума ефектів отрут

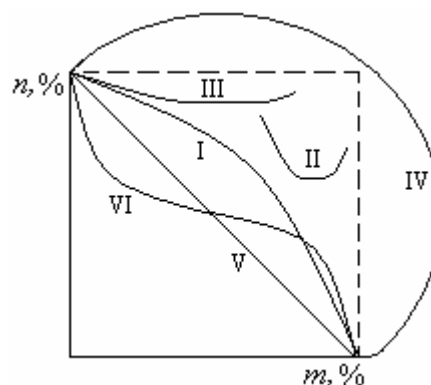
6. ІЗОДИНАМІЧНІ ДІАГРАМИ ІЗОБОЛ ЛЬОВЕ

- Ефект
- А) адитивність дії
 - Б) антагонізм
 - В) абсолютний антагонізм
 - Г) каолітивна дія
 - Д) сенсibilізація
 - Е) синерго-антагонізм

Випадки:

- 1 – обидва компонента суміші володіють даним токсичним ефектом
- 2 – один компонент суміші володіє даним токсичним ефектом

Ізобол



7. ІЗОДИНАМІЧНІ ДІАГРАМИ ІЗОБОЛ ЛЬОВЕ

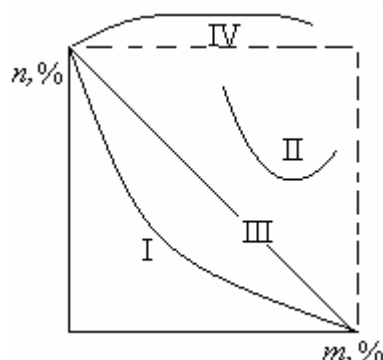
Ефект

- А) адитивність дії
- Б) синергізм дії
- В) каолітивна дія
- Г) десенсибілізація

Випадки:

- 1 – обидва компонента суміші володіють даною токсичною дією
- 2 – один компонент суміші володіє даною токсичною дією

Ізобол

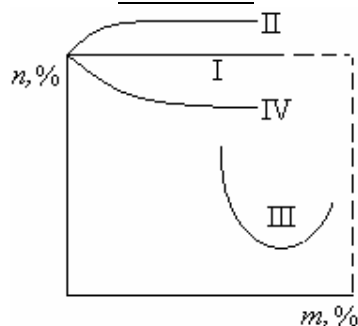


8. ІЗОДИНАМІЧНІ ДІАГРАМИ ІЗОБОЛ ЛЬОВЕ

Ефект

- А) каолітивна дія
- Б) сенсибілізація
- В) десенсибілізація
- Г) не спільна двом отрутам парціальна дія

Ізобол

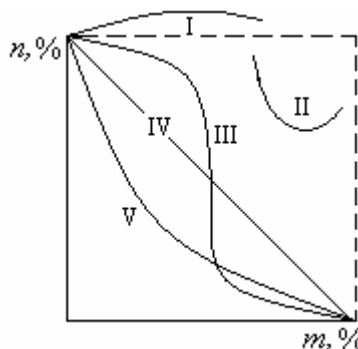


9. ІЗ СУКУПНОСТІ ЕФЕКТІВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ВИБЕРІТЬ ПРЕДСТАВЛЕНІ ІЗОБОЛАМИ ЛЬОВЕ НА ІЗОДИНАМІЧНІЙ ДІАГРАМІ

Ефект

- А) адитивність
- Б) синергізм
- В) антагонізм
- Г) синерго-антагонізм
- Д) антагоно-синергізм
- Е) десенсибілізація
- Ж) сенсибілізація
- З) каолітивна дія
- І) абсолютний антагонізм

Ізобол

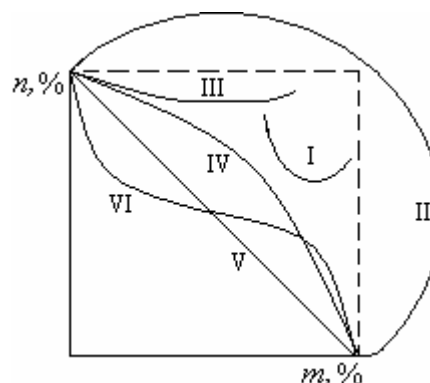


10. ІЗ СУКУПНОСТІ ЕФЕКТІВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ВИБЕРІТЬ ПРЕДСТАВЛЕНІ ІЗОБОЛАМИ ЛЬОВЕ НА ІЗОДИНАМІЧНІЙ ДІАГРАМІ

Ефект

Ізобол

- А) адитивність
- Б) синергізм
- В) антагонізм
- Г) синерго-антагонізм
- Д) антагоно-синергізм
- Е) десенсибілізація
- Ж) сенсibiлізація
- З) каолітивна дія
- И) абсолютний антагонізм



11. ВИДИ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРИ КОМБІНОВАНИЙ ДІЇ

Вид ефекту

Механізм дії

Приклад

- | | | |
|--------------------|-----------------------|---|
| 1) адитивний | А) хімічна взаємодія | I. $\text{Cl}_2 + \text{NO}_x$ |
| 2) синергітичний | речовин із утворенням | II. $\text{C}_6\text{H}_6 + (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ |
| 3) антагоністичний | малотоксичних про- | III. $\text{NO}_x + \text{SO}_2$ |
| | дуктів | IV. $\text{CH}_3\text{OH} +$ |
| | Б) наркотична дія | $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ |
| | В) протилежно направ- | V. $\text{CO} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ |
| | лена дія | VI. хлорофос + |
| | Г) подразнююча дія | карбофос |
| | Д) гальмування однією | VII. $\text{CO} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ |
| | отрутою детоксикації | |
| | іншої | |

12. ПРИ РОЗКЛАДІ КРЕМНІЙОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ПРИСУТНІХ В ПАРО-ГАЗО-АЕРОЗОЛЬНІЙ СУМІШІ, УТВОРЮЮТЬСЯ

- 1) сполуки, які містять кремній 2) угарний газ CO .

ВКАЖІТЬ

А – ведучий компонент

Б – характерний компонент

13. ВИДИ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ДІЇ

<u>Вид ефекту</u>	<u>Механізм дії</u>	<u>Приклад</u>
1) адитивність	А) протилежно направлена дія отрут	I. суміш ФОС
2) синергізм	Б) гальмування отрутою процесів біотрансформації іншої отрути	II. снотворні та збуджуючі ЦНС речовини
3) антагонізм	В) хімічна взаємодія отрут із утворенням безпечних продуктів	III. подразнюючі гази
	Г) однаковий механізм дії отрут	IV. етиловий спирт та етиленгліколь
		V. CO + продукти згорання ДВС
		VI. наркотики

14. ПРИ РОЗКЛАДІ ІЗОПРОПІЛБОРУ В[CH(CH₃)₂]₃ – КОМПОНЕНТУ ПАРО-ГАЗО-АЕРОЗОЛЬНОЇ СУМІШІ, УТВОРЮЮТЬСЯ

1) угарний газ CO

2) борна кислота H₃BO₃.

ВКАЖІТЬ

А – ведучий компонент

Б – характерний компонент

15. ПРИ РОЗКЛАДІ TiCl₄ – КОМПОНЕНТУ ПАРО-ГАЗО-АЕРОЗОЛЬНОЇ СУМІШІ, УТВОРЮЮТЬСЯ

1) іон Ti⁴⁺

2) соляна кислота.

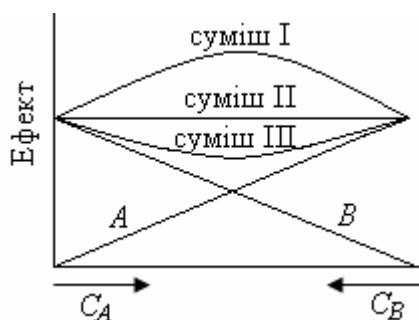
ВИЗНАЧТЕ КОМПОНЕНТ, ЯКИЙ

А – вказує на джерело утворення суміші

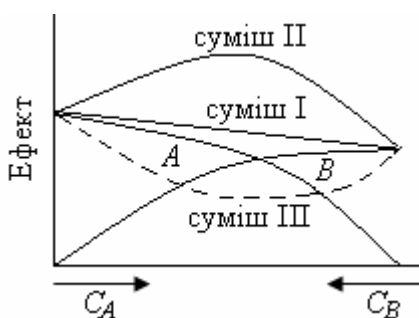
Б – визначає характер токсичного ефекту

Вид тестового завдання: Укажіть літери правильних відповідей
(тестові завдання спрямовані на перевірку вмінь правильно застосовувати отримані знання)

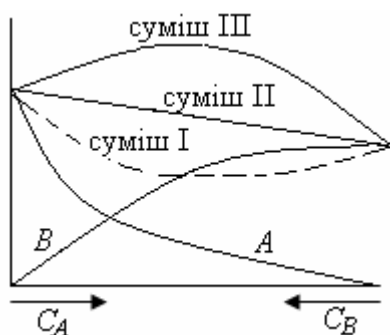
1. КОМБІНАЦІЙНИЙ ЕФЕКТ РЕЧОВИН А І В Є АДИТИВНИМ. НА ПРЕДСТАВЛЕНІЙ СХЕМІ ВКАЖІТЬ КРИВУ ПРОСТОЇ СУМАЦІЇ ДЛЯ СУМІШІ ОТРУТ



2. КОМБІНАЦІЙНИЙ ЕФЕКТ РЕЧОВИН А І В Є АДИТИВНИМ. НА ПРЕДСТАВЛЕНІЙ СХЕМІ ВКАЖІТЬ КРИВУ ПРОСТОЇ СУМАЦІЇ ДЛЯ СУМІШІ ОТРУТ



3. КОМБІНАЦІЙНИЙ ЕФЕКТ РЕЧОВИН А І В Є АДИТИВНИМ. НА ПРЕДСТАВЛЕНІЙ СХЕМІ ВКАЖІТЬ КРИВУ ПРОСТОЇ СУМАЦІЇ ДЛЯ СУМІШІ ОТРУТ



4. ПРИЧИНА АНТАГОНІЗМУ ДІЇ ГАЗО-АЕРОЗОЛЬНОЇ СУМІШІ
"СОЛЯНА КИСЛОТА + АЕРОЗОЛЬ ЛУГУ"

- А) менша глибина проникнення аерозолю суміші
- Б) хімічна реакція між компонентами з утворенням нешкідливих речовин
- В) десорбція шкідливих речовин з частинок аерозолю
- Г) знижений вміст аерозолю в суміші

5. ПРИЧИНА АНТАГОНІЗМУ ДІЇ ГАЗО-АЕРОЗОЛЬНОЇ СУМІШІ
" SO_2 + АЕРОЗОЛЬ ЛУГУ"

- А) підвищення дисперсності частинок аерозолю
- Б) зниження вмісту аерозольних частинок в суміші в порівнянні з газовим компонентом
- В) хімічна взаємодія між компонентами з утворенням нетоксичних продуктів
- Г) менша глибина проникнення аерозолю суміші

6. МЕХАНІЗМИ ДІЇ ОТРУТ В ОРГАНІЗМІ, КОТРІ ОБУМОВЛЮЮТЬ ЕФЕКТ ПОТЕНЦІЮВАННЯ ДІЇ СУМІШІ ОТРУТ

- 1) однотипна поведінка отрут в організмі
- 2) хімічний механізм реагування отрут із виходом нетоксичних продуктів
- 3) подразнююча дія
- 4) фізіологічний механізм для отрут із протилежною дією
- 5) утруднення однією отрутою процесу знешкодження іншої отрути в організмі

ПРАВИЛЬНО:

А – 1, 3

Б – 2, 4

В – 5

7. ФОРМУЛА, ЯКА ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ДЛЯ ОЦІНКИ

- 1) адитивного ефекту
- 2) синергічного ефекту

$$A) \sum_i \frac{C_i}{ГДК_i \cdot n_i} \leq 1$$

$$B) \sum_i \frac{C_i}{ГДК_i} \leq 1$$

8. ФАКТОРИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ЗНИЖЕННЮ ТОКСИЧНОСТІ ГАЗО-АЕРОЗОЛЬНОЇ СУМІШІ

- 1) зниження дисперсності аерозолю
- 2) зменшення часток аерозолю
- 3) підвищення вмісту аерозолю в суміші
- 4) зниження вмісту аерозолю в суміші
- 5) затримка суміші в верхніх дихальних шляхах
- 6) проникнення суміші в альвеолярну область легень
- 7) відсутність хімічних механізмів детоксикації компонентів суміші
- 8) можливість хімічної детоксикації компонентів суміші при їх реагуванні

ПРАВИЛЬНО:

А – 1, 3, 5, 7

В – 1, 4, 5, 8

Б – 2, 4, 6, 8

Г – 2, 3, 6, 7

9. ПРОЦЕСИ, ЯК ЗМЕНШУЮТЬ ТОКСИЧНИЙ ЕФЕКТ ОТРУТ ПРИ РОБОТІ ЛЮДИНИ В УМОВАХ ДИНАМІЧНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

- А) учащення дихання
- Б) учащення кровообігу
- В) активізація обміну речовин
- Г) зниження функціональної активності органів травлення
- Д) гіперемія шкіри та рясне потовиділення
- Е) ферментативна окислювальна детоксикація отрут
- Ж) ферментативне окислення до токсичних метаболітів
- З) надходження до організму отрут – метгемоглобіноутворювачів

8 НАДХОДЖЕННЯ, ТРАНСПОРТУВАННЯ, РОЗПОДІЛ І ВИДІЛЕННЯ ПРОМИСЛОВИХ ОТРУТІЗ ОРГАНІЗМУ

- 8.1 Проникнення через мембрани
- 8.2 Всмоктування з дихальних шляхів
- 8.3 Всмоктування із ШКТ
- 8.4 Всмоктування через шкіру
- 8.5 Транспортування, розподіл і депонування отрут
- 8.6 Перетворення отруйних сполук
- 8.7 Вікові та статеві особливості метаболізму органічних отрут
- 8.8 Виділення отрут із організму

8.1 Проникнення через мембрани

Промислові отрути потрапляють до організму через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт і через шкіру.

Поведінка чужорідних для організму сполук може бути представлена схемою на рис. 8.1.

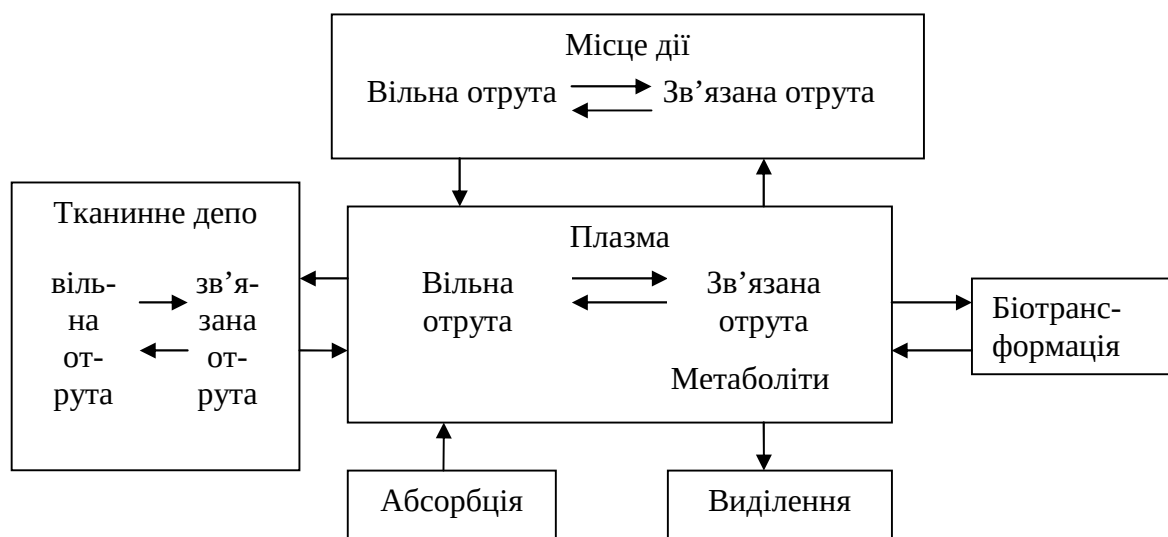


Рис. 8.1. Схема проходження через організм промислових отрут

Проте чимало промислових отрут проходять через організм більш укорочений шлях, визначуваний зазвичай їх фізико-хімічними властивостями.

Надходження до організму, розподіл між органами і тканинами, метаболізм і виділення сторонніх для організму речовин вимагає їх проникнення через ряд біологічних мембран. Всі мембранні системи організму мають в основному загальну будову. Мембранами є структури, які утворені білково-фосфоліпідними комплексами, володіють обмеженою проникністю для тих або інших сполук. Існують різні погляди на будову клітинної мембрани, але основною є гіпотеза тришарової мембрани. Два білкових шари, з яких один обернений у бік цитоплазми, а інший – назовні, замикають шар подвійного ліпиду (рис. 8.2). Молекули фосфоліпиду орієнтовані таким чином, що їх гідрофільні (полярні) групи спрямовані у бік білка, а гідрофобні поверхні стикаються. Товщина кожного шару близько 2-3 нм. У клітинних мембранах існують ультрамікроскопічні пори, утворені гідрофільною речовиною в переважно ліпідних частинах мембран. Мембрани і пори мають певні заряди.

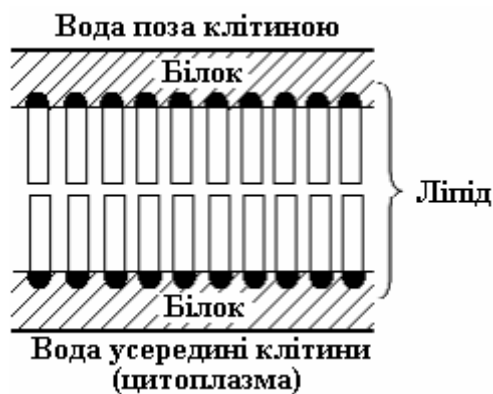


Рис. 8.2. Схема будови плазматичної мембрани

Проходження різних речовин через мембрани можна розділити на пасивний перенос і активний перенос.

Пасивний перенос. Внутрішній шар мембрани складається з вуглеводневих ланцюгів. Наявність ліпідного шару пояснює здатність проходити через клітинну мембрану і накопичуватися в клітині розчинних у ліпідах речовин без витрати енергії. Подібний перенос характерний для невеликих нейтральних молекул і неполярних молекул низькомолекулярних сполук (НМС), розчинних у ліпідному шарі. Надалі ці речовини можуть піддаватися хімічним пе-

ребудовам усередині клітини. В основі цього процесу лежить дифузійний механізм.

Деякі сполуки, наприклад вуглеводи, погано розчиняються в мембранах, хоча градієнт їх концентрації може бути великим. Проте, вони можуть транспортуватися через мембрани у вигляді комплексів. Так, глюкоза утворює з молекулою білка комплекс, який легко розчиняється в мембрані і проходить через неї. Такий процес називається *полегшеною дифузією*.

Активний перенос. Перенесення речовин із області з меншою концентрацією в область з більшою концентрацією проти градієнта концентрації називається активним транспортом. Для активного переносу необхідна енергія, яка утворюється в результаті метаболізму, здійснюваного в самій мембрані. Джерелом енергії є екзоергонічна реакція гідролізу біонеорганічної сполуки – аденозинтрифосфату (АТФ).

Активний перенос забезпечує проникнення через мембрани нерозчинних в ліпідах речовин. Цей процес відноситься до категорії ферментативних. Так проникають різноманітні промислові отрути-електроліти, а також катіони металів. Активний транспорт здійснюється шляхом утворення тимчасових комплексів із речовиною, що транспортується. Таким шляхом проникають в клітину натрій, калій та інші метали першої групи, а двовалентні катіони – шляхом утворення фосфатних хелатів. Марганець і магній транспортуються у вигляді білково-фосфатного комплексу.

Проникнення через пори речовин з розміром молекул менше величини пор розглядається як *фільтрація*, яка також не вимагає витрати енергії.

У багатьох випадках швидкість фізико-хімічних процесів в живих організмах визначається швидкістю дифузії реагуючих речовин. Дифузія реагентів, як правило, є найповільнішою стадією процесу, тоді як біохімічні реакції за участю ферментів протікають дуже швидко. Як правило, по обидві сторони клітинних плазматичних та інших біомембран концентрації молекул і іонів сильно розрізняються, тобто є градієнт концентрації. Зазвичай такий градієнт біологічно виправданий і підтримується різними механізмами. Наприклад, концентрація іонів K^+ усередині еритроцитів приблизно в 35 разів вища, ніж в плазмі крові. Для натрію, навпаки, позаклітинна концентрація іонів Na^+ приблизно в 15 разів вища, ніж усередині клітини. Для підтримки градієнтів концентрації іонів K^+ і Na^+ на плазматичній мембрані іони K^+ повинні постійно переноситися (транспортуватися) із зовнішнього середовища, де їх концент-

рація нижча, всередину клітин, де їх концентрація вища (рис. 8.3). Іони Na^+ , навпаки, транспортуються з внутрішнього середовища клітин від низької концентрації в зовнішнє середовище з вищою концентрацією.

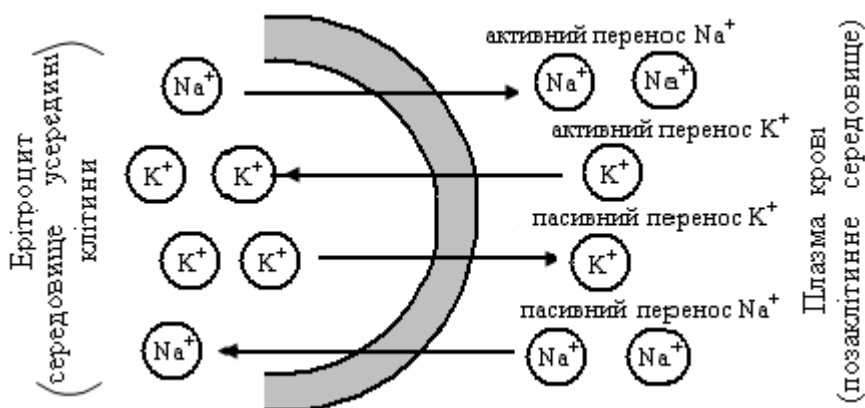


Рис. 8.3. Стаціонарний розподіл іонів K^+ і Na^+ усередині і поза клітиною

Стійкий стаціонарний розподіл концентрацій іонів K^+ усередині і поза клітиною досягається, коли потік іонів K^+ через мембрану всередину клітини стає рівним потоку іонів K^+ із клітини, який виникає унаслідок пасивної дифузії. Аналогічно досягається розподіл (іонний гомеостаз) і для іонів Na^+ . Тільки активний транспорт і компенсуюча пасивна дифузія іонів направлені протилежно відповідним потокам іонів K^+ і Na^+ .

Процес дифузії знаходить широке застосування в медицині. Так, наприклад, метод діалізу, заснований на виборчій дифузії низькомолекулярних речовин через напівпроникну мембрану уздовж градієнта концентрації, використовується в клінічній практиці при створенні апаратів "штучна нирка". Частинки високомолекулярних сполук (ВМС) не проходять через напівпроникну мембрану. Тому біологічні рідини, наприклад плазму крові, можна методом діалізу очистити від шкідливих низькомолекулярних речовин – "шлаків" (сечовини, сечової кислоти, білірубину, амінів, надлишку іонів K^+ і т. д.), які накопичуються при різних захворюваннях. При очищенні відведена з вени кров хворого поступає в спеціальні камери з напівпроникними мембранами, через які НМС можуть дифундувати і видалятися із плазми (рис. 8.4).

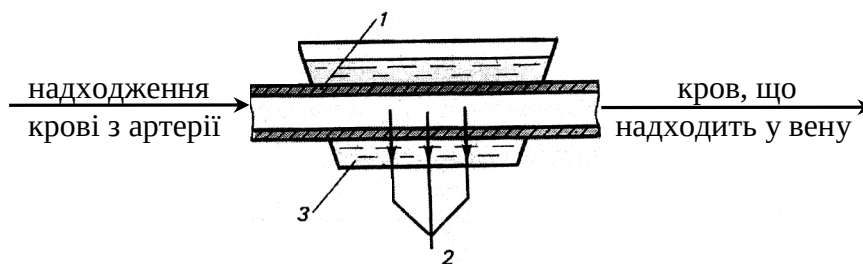


Рис. 8.4. Видалення шкідливих шлаків методом діалізу:
1 – діалізна мембрана; 2 – шлаки; 3 – омиваючий розчин

При ряді запальних захворювань відбувається деструкція білків, і в плазмі крові разом з НМС присутні фрагменти білка – пептиди і поліпептиди, які також необхідно видаляти. У таких випадках для очищення плазми крові використовують напівпроникні мембрани з великими отворами, через які можуть проходити ці фрагменти білка.

Осмозом називають переважно одностороннє проникнення молекул розчинника (дифузію) через напівпроникну мембрану з розчинника в розчин або із розчину з меншою концентрацією в розчин з більшою концентрацією. Розчини, які мають однаковий осмотичний тиск, називають ізотонічними. Якщо помістити клітини в ізотонічний розчин, клітини зберігають свій розмір і нормально функціонують.

Якщо два розчини мають різний осмотичний тиск, то розчин з більшим осмотичним тиском є гіпертонічним по відношенню до другого, а другий – гіпотонічним по відношенню до першого.

При зануренні клітин в гіпотонічний розчин вода з менш концентрованого зовнішнього розчину переходить усередину клітин, що приводить до їх набухання, а потім до розриву оболонок і витікання клітинного вмісту. Таке руйнування клітин називають *лізисом*. У випадку еритроцитів цей процес називають гемолізом. Кров із клітинним вмістом, який виходить назовні при гемолізі, через свій колір називається лаковою кров'ю.

При зануренні клітин в гіпертонічний розчин вода з клітин іде в більш концентрований розчин і спостерігається зморщування (висушування) клітин. Це явище називається *плазмолізом*.

Процеси плазмолізу і лізису залежать від проникності оболонок клітин. Так, якщо концентровані розчини солей, глюкози викликають стійкий плазмоліз, то розчини спирту, хлороформу його не викликають. Це пов'язано з тим, що останні речовини, як і вода, легко проникають через клітинні мембрани.

Біологічні рідини людини – кров, лімфа, тканинні рідини – є водними розчинами низькомолекулярних сполук – NaCl , KCl , CaCl_2 ; високомолекулярних сполук – білків, полісахаридів, нуклеїнових кислот; формених елементів – еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів. Їх сумарною дією визначається осмотичний тиск біологічних рідин.

Осмотичний тиск крові людини при 310 К (37 °С) складає 780 кПа (7,7 атм). Такий же тиск створює і 0,9 %-вий водний розчин NaCl (0,15 моль/л) (фізіологічний розчин), який, тобто, ізотонічний з кров'ю. Проте в крові окрім іонів Na^+ і Cl^- присутні й інші іони, а також ВМС і формени елементи. Тому в медичних цілях правильніше використовувати розчини, які містять ті ж компоненти і в тій же кількості, що входять і до складу крові. Ці розчини застосовують в якості кровозамінників у хірургії.

Явище осмосу широко використовують в медичній практиці. Так, в хірургії застосовують гіпертонічні пов'язки (марлю, змочену в гіпертонічному 10 % розчині NaCl), які вводять у гнійні рани. За законом осмосу потік рідини

рани через марлю прямує назовні, внаслідок чого рана постійно очищається від гною, мікроорганізмів і продуктів розпаду.

Дія проносних – гіркої солі $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ і глауберової солі $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ також заснована на явищі осмосу. Ці солі погано всмоктуються при попаданні в шлунково-кишковий тракт. У результаті застосування гіпертонічних розчинів цих солей в просвіт кишечника спрямовується велика кількість води через слизову оболонку, що сприяє послаблюючій дії цих солей.

Гіпертонічні розчини солі (розсіл) і цукру (сироп) використовують при консервації продуктів, оскільки в цьому середовищі відбувається плазмоліз мікроорганізмів.

8.2 Всмоктування з дихальних шляхів

Усмоктування отруйних сполук через дихальну систему відноситься до найшвидшого шляху надходження до організму. Це пояснюється як дуже великою поверхнею легеневих альвеол (за підрахунками вона складає $100\text{-}120\text{ м}^2$), так і безперервним потоком крові по легеневих капілярах. Альвеоли утворені суцільним шаром надзвичайно тонкого епітелію, розташованого на позбавленій структури базальній мембрані, загальній для двох сусідніх альвеол. Повітряносна частина альвеол покрита вистилаючим комплексом. Між альвеолами є ділянки проміжної тканини.

Гази і пари. Всмоктування летких сполук відбувається вже частково у верхніх дихальних шляхах і трахеї. На прикладі подразнюючих речовин це доведено для фтористого і хлористого водню, сірчистого газу, ацетальдегіду; на прикладі летких неелектролітів – для етилового спирту і ацетону.

Усмоктування nereагуючих газоподібних і пароподібних неелектролітів здійснюється в легенях за законом простої дифузії в напрямку падіння градієнта концентрації. Подібним чином відбувається надходження з повітря вуглеводнів, галогенвуглеводневих, спиртів, ефірів і багатьох інших летких неелектролітів. Швидкість і величина затримки подібних речовин визначається їх фізико-хімічними властивостями і в меншій мірі фізіологічним станом організму (інтенсивністю дихання і кровообігу). При вдиханні постійної концентрації вміст отрути в крові спочатку швидко наростає, а потім встановлюється приблизно на одному рівні. Вміст отрути у венозній крові поступово вирівнюється з його концентрацією в арте-

ріальній крові. Організм поступово насичується отрутою, і поглинання її істотно сповільнюється. Процес затримки нереагуючих летких сполук з повітря схематично показаний на рис. 8.5.

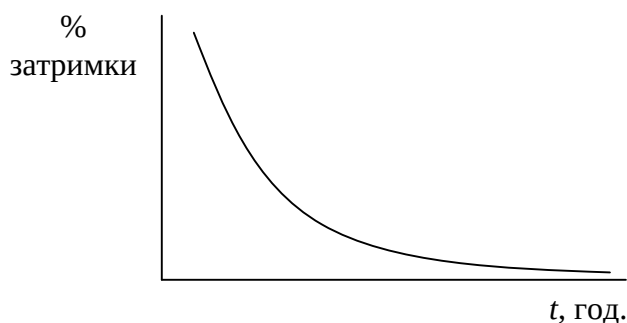


Рис. 8.5. Схема затримки парів неелектроліту в організмі (у % по відношенню до кількості, яка поступила в дихальні шляхи)

Процес надходження нереагуючих неелектролітів із повітря в кров залежить від коефіцієнта розчинності парів у воді. Зазвичай використовується коефіцієнт розчинності Оствальда

$$\lambda_{\frac{\text{вода}}{\text{повітря}}} = \frac{C_{\text{вода}}}{C_{\text{повітря}}}, \text{ який характеризує розподіл летких сполук між рід-}$$

кою і газоподібною фазами у момент рівноваги. Чим вище значення цього коефіцієнта, тим більше речовини з повітря надходить в кров, краще його розчинність. При розрахунку коефіцієнтів розчинності для деяких органічних речовин, які володіють подразнюючою дією на верхні дихальні шляхи і кон'юнктиву очей, виявилось, що порядок їх величин дуже високий: для фтористого водню – 500, для хлористого водню – 486,6, для акролеїну – 530, для йодацетону – 3000, для диметилсульфату – 500.

Значення коефіцієнта розчинності позначається також і на швидкості, з якою встановлюється рівновага між вмістом речовини в повітрі і в крові. Неелектроліти з високим коефіцієнтом розчинності (спирт, ацетон) тривалий час переходять із повітря в кров. Сполуки з низьким коефіцієнтом розчинності (вуглеводні) швидко досягають рівноважної концентрації між кров'ю і повітрям. Наприклад, при вдиханні парів бензину може миттєво розвинутися гостре отруєння бензином унаслідок швидкого насичення крові його парами.

Коефіцієнти розподілу багатьох летких неелектролітів між артеріальною кров'ю і альвеолярним повітрям (K) часто трохи вищі за їх коефіцієнти розчинності у воді (λ), оскільки подібні сполуки не тільки розчиняються в рідкій частині крові, але і зв'язуються з білками плазми і проникають усередину еритроцитів.

Швидкість досягнення рівноваги кров-повітря при посиленому диханні зростає, особливо для речовин із відносно вищим коефіцієнтом розчинності. Збільшення швидкості кровообігу більше позначається на затримці сполук, коефіцієнти розчинності яких менше одиниці.

Встановлено, що у людей затримується в організмі в стані рівноваги при невисоких концентраціях в повітрі бензолу від 40 до 65 %, толуолу – від 41 до 63 %, хлороформу (при наркозі) спочатку – від 74 до 80 %, а потім – близько 60 %.

Серед летких неелектролітів зустрічаються сполуки, затримка яких у дихальних шляхах не підкорюється викладеним закономірностям. У тому випадку, коли сполука надзвичайно швидко метаболізується, її затримка при вдиханні відбувається з постійною, незмінною в часі швидкістю. З постійною швидкістю затримуються в дихальних шляхах також так звані реагуючі гази і пари, які піддаються хімічним перетворенням безпосередньо в дихальних шляхах або відразу після їх резорбції в кров (HCl , HF , SO_2 , пари неорганічних кислот та ін.). В організмі вони швидко і повністю руйнуються, і тому їх концентрація в крові мало залежить від концентрації в навколишньому повітрі.

Добре розчинні у воді тумани кислот, аміак, галогенводневі вражають переважно верхні дихальні шляхи, тоді як погано розчинні газоподібні речовини, наприклад, оксиди азоту, фосген, дифосген в основному діють на легені. Є і такі речовини, які уражають весь дихальний тракт в цілому. Наприклад, хлор і сірчистий газ.

Аерозолі. Серед промислових отрут, що надходять до організму через дихальні шляхи, мають бути названі аерозолі, які утворюються в повітрі при багатьох виробничих операціях: тумани, пил (частинки розміром більше 10^{-3} см), дими (10^{-7} - 10^{-3} см). Це насамперед пил мінеральний (кварцовий, силікатний, вугільний і т. д.), а також пил різних металів або, ще частіше, дими або пил оксидів мета-

лів і багато органічних аерозолів. Аерозолі є сумішшю частинок різного розміру.

При вдиханні частинки аерозолію потрапляють у дихальні шляхи, де одночасно відбуваються два процеси: затримка частинок по ходу дихальних шляхів і виділення їх із них. На затримці аерозолію в дихальних шляхах позначається його агрегатний стан і притаманні йому фізичні і хімічні властивості: розмір частинок, їх форма, гігроскопічність, заряд, активність поверхні і т. д.

Розмір частинок. Спостерігається переважна затримка частинок різного розміру в певних областях дихального апарату, так само як і звільнення останнього від аерозолію, що осів. Частинки розміром понад 10 мкм осідають повністю в носових ходах і носоглотці. У верхніх дихальних шляхах затримується 80-90 % частинок величиною до 10 мкм і лише 10 % частинок розмірами 1-2 мкм. У альвелярній області осідає 70-90 % частинок розміром 1-2 мкм і менше (рис. 8.6). Величина затримки аерозолію в легенях не залежить від концентрації його в повітрі, але деяке значення має тип дихання.

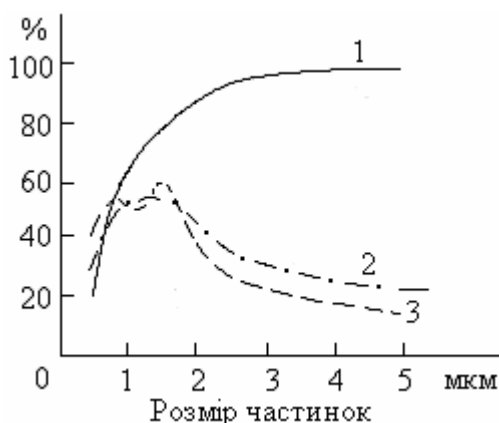


Рис. 8.6. Затримка аерозолів в дихальних шляхах: 1 — загальна затримка в органах дихання; 2, 3 — затримка в нижньому відділі дихальних шляхів

В процесі самоочищення дихальних шляхів, частинки, що осіли на слизовій оболонці, разом із слизом просуваються вгору і поступово видаляються з організму. Проте слизова оболонка верхніх дихальних шляхів швидко перевантажується частинками дисперсної фази аерозолію і тоді ефективність цього механізму затримки і видалення пилу знижується. У разі водорозчинних і токсичних аерозолів небезпеку представляє і затримка крупніших частинок,

оскільки резорбція їх може відбуватися по всій довжині дихальних шляхів. Так, інсектицид з класу фосфорорганічних сполук – параоксон – при розмірі частинок 0,86 мкм вбиває 9 із 16 щурів, а при рівній концентрації і розмірі частинок 3,7 мкм – 14 із 16 тварин.

Деяка кількість аерозолю викидається назовні з дихальних шляхів, значна його частина разом із слиною та їжею з глотки потрапляє в шлунково-кишковий тракт.

Інтерес представляє та частина аерозолю, яка досягає альвеолярної області. Альвеолярна область також піддається повільному самоочищенню по бронхіальному дереву. Істотну роль в процесі самоочищення грає лімфатична система.

Очищення легень протікає двофазно. В першу чергу незалежно від їх розчинності, швидко (протягом 24 год.) видаляються метали по бронхіальному дереву. Другу тривалу фазу (від декількох днів до багатьох місяців) складає видалення металу з альвеолярної області. Друга фаза визначається дисперсністю, розчинністю в біологічних середовищах, здібністю до комплексоутворення.

Інгаляційний шлях надходження ксенобіотиків до організму

- при диханні:
що надходить: пил, тумани, дими, пароподібні речовини
бар'єр:
 - ліпідна плівка, шар протоплазми альвеолярних клітин
 - мембрани епітелію
 - мембрани капілярів*що впливає на проникнення:*
 - розмір частинок:
 - 10 мкм – у носових ходах
 - до 10 мкм – у верхніх дихальних шляхах
 - 1-2 мкм – у нижніх дихальних шляхах (легенях)
 - щільність (чим менше щільність, тим глибше)
 - висока розчинність у воді
- зокрема через верхні дихальні шляхи:
що надходить: ацетон, ефіри, бензол
механізм проникнення:
 - проста дифузія за градієнтом концентрації

8.3 Всмоктування із шлунково-кишкового тракту

Можливий також шлях надходження токсичних речовин через шлунково-кишковий тракт при занесенні отрути із забруднених рук у рот під час їжі та при курінні, а також при заковтуванні мокроти, коли речовина міститься у вдихуваному повітрі.

Резорбція з порожнини рота. Деякі отруйні сполуки можуть всмоктуватися вже з порожнини рота завдяки дифузії безпосередньо в кров. При цьому виключається вплив шлунково-кишкових соків і затримується можливість метаболізму отрути в печінці, що в деяких випадках може підвищити токсичність сполуки, яка всмоктувалася. З порожнини рота всмоктуються всі ліпоїдорозчинні сполуки, феноли, деякі солі, особливо ціаніди.

Шлункова резорбція. З одного боку, при всмоктуванні зі шлунку кисле середовище шлункового соку може сприяти резорбції; з іншого боку, отруйні сполуки можуть сорбуватися харчовими речовинами, розбавлятися ними, внаслідок чого зіткнення отрути із слизовою оболонкою шлунку буде утруднене. На швидкості всмоктування позначається також кровопостачання слизової оболонки шлунку, його перистальтика, реакція шлункового соку, утворення слизу.

Зі шлунку всмоктуються всі ліпоїдорозчинні сполуки і неіонізовані молекули органічних речовин шляхом простої дифузії, тоді як високоіонізовані при кислотності середовища шлунку (кислоти і основи) не всмоктуються. Всмоктування органічних електролітів пов'язано із ступенем їх іонізації. Речовини кислої природи резорбуються, якщо їх pK_a більше трьох, речовини основного характеру резорбуються, якщо їх pK_a менше восьми ($pK_a = -\lg K_d$). Сильні кислоти і основи всмоктуються поволі, утворюючи, мабуть, комплекси з кишковим слизом. Речовини, близькі за будовою до природних сполук, всмоктуються через слизову оболонку шляхом активного транспорту, що забезпечує надходження поживних речовин. Передбачається також фільтрація деяких сполук через пори клітинної мембрани шлункового епітелію.

При всмоктуванні металів із шлунку вони можуть змінювати свою форму. Так, наприклад, залізо переходить із двовалентного в тривалентне, нерозчинні солі свинцю – в більш розчинні.

Всмоктування з кишечника. В основному всмоктування отруйних сполук із шлунково-кишкового тракту відбувається в тонких кишках. Всмоктування металів відбувається головним чином у верхньому відділі тонкої кишки. Так всмоктуються хром, марганець, цинк, залізо, кобальт, мідь, ртуть, талій, сурма. Лужні метали резорбуються швидко і повно, лужноземельні метали всмоктуються в кількості 20-60 %, утворюючи важкорозчинні комплекси з фосфатами, жирними кислотами або у вигляді гідроокисів. Важко всмоктуються також міцні комплекси з білками. Це властиво білковим комплексам рідкоземельних металів, які майже не резорбуються з кишечника. Деякі токсичні речовини, наприклад такі метали, як церій, мідь, уран, ртуть, ушкоджуючи епітеліальний покрив, порушують всмоктування.

Аліментарний шлях надходження ксенобіотиків до організму

- з їжею і водою:
бар'єр:
 - епітелій, мембрана епітелію
 - мембрана капіляра*що впливає на проникнення:*
 - валентність металу
 - концентрація речовини
(висококонцентровані кислоти і основи)
- зокрема в порожнині рота:
що надходить:
 - водорозчинні сполуки*механізм проникнення:*
 - дифузія через слизову оболонку в кров*що впливає на проникнення:*
 - характер розчинності:
нерозчинні солі не всмоктуються, а переводяться в розчинні, при цьому може змінюватися валентність металу
 - зміна рН
 - ферменти
 - метаболіти

- цілісність слизової оболонки (Cu, Hg ушкоджують слизову оболонку і зменшують всмоктування)
- ступінь іонізації
- речовини кислої природи при $pK_a > 3$
- речовини лужної природи при $pK_a < 8$
- сильні кислоти і основи всмоктуються повільно
- у кишечнику:
 - що надходить:*
 - речовини близькі за структурою до природних сполук
 - що впливає на проникнення:*
 - розчинність сполук (лужні метали всмоктуються легко і повністю)
 - здібність до утворення комплексів (лужноземельні утворюють важкорозчинні комплекси з фосфатами, жирними кислотами, білками і гідроокиси)

8.4 Всмоктування через шкіру (транскутанний шлях)

Здавалося б, через шкіру повинні проникати, головним чином, рідини. Дійсно, багато рідких речовин, які відносяться до неелектролітів, здатні всмоктуватися через неушкоджену шкіру. При цьому обов'язковою умовою є здатність розчинятися в жирах, оскільки клітинні мембрани будь-яких тканин, у тому числі і шкіри, багаті ліпоїдами. Такою властивістю володіють майже всі органічні розчинники, тому вони легко проникають через шкіру. Проте, відомо, що через шкіру проникає багато газів: двоокис вуглецю, азот, кисень, гелій, радон. Останнім часом доведено, що пари аніліну, нітробензолу і їх похідних проникають через шкіру так само швидко, як і через дихальні шляхи. А це означає, що практично необхідно захищати не тільки органи дихання від парів цих речовин, але і шкіру з метою уникнення розвитку отруєння.

Добре проникають через шкіру багато твердих речовин, наприклад, тринітротолуол. В'язкі рідини або тверді тіла, які здатні тривало затримуватися на шкірі, краще всмоктуються через шкіру.

Речовини з високою леткістю випаровуються з поверхні шкіри швидше, ніж всмоктуються через неї.

Електроліти, як правило, через шкіру не проникають. Винятком є важкі метали та їх солі, які здатні всмоктуватися через шкіру. Це пояснюється утворенням в шкірі солей металів із жирними кислотами, які знаходяться в жировому шарі шкіри. Солі металів (свинцю, олова, міді, миш'яку, вісмуту, сурми і ртуті), з'єднуючись із жирними кислотами і шкірним салом на поверхні або усередині рогового шару, можуть перетворюватися на жиророзчинні сполуки і проникати через бар'єрний шар епідермісу. Краще за інші метали всмоктуються ртуть і талій. Цинк і кадмій, утворюючи білкові комплекси, також проникають через шкіру. Шестивалентний хром, проникаючи через шкіру, відновлюється до тривалентної форми. З цим перетворенням хрому пов'язують його алергізуючі властивості.

Швидшому всмоктуванню через шкіру сприяє її підвищена вологість при надмірному потовиділенні, коли шкірна тканина розпушується, цілісність клітинних мембран легко порушується.

Будова шкіри. У шкірі виділяють два основних шари: епідерміс і дерму. Епідерміс складається з п'яти різних за структурою клітинних шарів: рогового, блискучого, зернистого, шипуватого і базального. Останній граничить із власне шкірою (дермою), у верхньому сосочковому шарі якої знаходиться багата мережа кровоносних і лімфатичних судин. У наступному сітчастому шарі дерми розташовані шкірні залози (потові і сальні) і коріння волосся (рис. 8.7).



Рис. 8.7. Схема шляхів проникнення речовин через шкіру

Існує три шляхи можливого проникнення через шкіру різних речовин: через епідерміс (трансепідермальна проникність), через волосяні фолікули і через вивідні протоки сальних залоз. Через епідерміс проникають жиророзчинні речовини, а через волосяні фолікули – водорозчинні речовини. Епідерміс можна розглядати як ліпопротеїновий бар'єр, через який швидко проходять тільки газу і розчинні в ліпідах органічні речовини. Епідермальна проникність – перша фаза проникнення отрути, другою фазою є евакуація сполук, які проникли, з дерми в кров. Таким чином, потенційну небезпеку представляють речовини, які володіють не лише ліпоїдорозчинністю, але і значною розчинністю у воді (крові). Якщо ці фізико-хімічні властивості поєднуються з високою токсичністю, небезпека отруєння через шкіру значно зростає. Серед органічних промислових отрут, які викликають інтоксикацію при проникненні через шкіру, на першому місці стоять ароматичні нітро- і аміносполуки, фосфорорганічні інсектициди, деякі хлоровані вуглеводні і металоорганічні сполуки. Проникнення електролітів трансепідермальним шляхом, за малим винятком суперечне. Основним бар'єром для проникнення називають різні шари епідермісу – як верхній роговий шар, так і блискучий. Ушкодження шкіри, безумовно, сприяють проникненню токсичних речовин. Для багатьох речовин відома проникність шкіри не тільки ззовні всередину, але і зсередини назовні.

Транскутанний шлях надходження ксенобіотиків

- при диханні:

що надходить:

речовини розчинні в жирах і ліпідах
(анілін, паратіон, галогензамісні вуглеводні)

бар'єр:

епідерміс

механізм проникнення:

дифузія через епідерміс (ліпоїдорозчинні речовини)
волосяні фолікули (водорозчинні речовини)

що впливає на проникнення:

розподіл в системі "масло-вода"

8.5 Транспортування, розподіл і депонування отрут

Незалежно від шляху проникнення до організму токсичні речовини потрапляють в потік крові. При цьому різні отруйні сполуки і утворювані з них метаболіти транспортуються в різних формах. Так, наприклад, nereагуючі неелектроліти частково розчиняються в рідкій частині крові, частково проникають в еритроцити, де сорбуються, мабуть, на молекулі гемоглобіну. Для багатьох чужорідних для організму органічних сполук відоме зв'язування з білками плазми, насамперед з альбуміном. Білки володіють винятковою здібністю до комплексоутворення з металами. Вважають, що будь-які метали (за винятком лужних, які транспортуються у вільному стані у вигляді іонів) більшу частину часу перебування в живій тканині існують у вигляді сполук з білками. Більшість металів насамперед зв'язуються з альбуміном, але надалі можливий перерозподіл на інші білкові фракції. Зв'язування металів з білками здійснюється через активні групи останніх (COOH-, NH₂-, імідазольні, гуанідинові та ін.). Проявляється спорідненість деяких металів до певних білкових фракцій. Транспортування заліза здійснюється спеціальним β-глобуліном, шляхом утворення залізовмісного білка ферітину; мідь спочатку зв'язується з альбуміном, але в печінці утворюється новий комплекс з глобулінами.

Відомо, що з амінокислотами з'єднуються: Hg, Cu, Ni, Pb, Zn, Co, Cd, Mn, Mg, Ca, Ba; при цьому переважно через SH-групи: Hg, Ag, Pb, Cd, Zn, Co; через COOH-групи: Cu, Ni, Zn, Mg, Ca. Для деяких металів має значення транспортування з клітинами крові, головним чином еритроцитами. Наприклад, 90-99 % миш'яку крові міститься в еритроцитах. Основна маса свинцю крові також циркулює в еритроцитах, хоча іонізована форма металу утворює комплекси з білками плазми.

Метали більшу частину перебування в організмі існують у вигляді комплексів з білками. Виняток становлять лужні і, частково, лужноземельні метали, перші містяться в рідкій фазі в іонній формі, другі частково утворюють неміцні, легко гідролізуємі комплекси. Для металів характерно також комплексоутворення з нуклеїновими кислотами. Окрім перерахованих комплексів метали з'єднуються з

активними групами біокомплексів: OH-, COOH-, PO₃H- і лимонною кислотою.

Транспортування ксенобіотиків в організмі

- Органічні сполуки у вигляді сполук з альбуміном (іонні, водневі, вандерваальсові зв'язки)
- Неелектроліти:
 - розчинення в плазмі крові
 - у еритроцитах
 - сорбція на молекулі гемоглобіну
 - у неіонізованому стані легко проникають через мембрани (дифузія в кров, через гемато-енцефалічний і плацентарний бар'єри)
- Електроліти (сполуки металів):
 - лужні у вигляді іонів (активний транспорт)
 - нелужні:
 - у вигляді комплексів з амінокислотами: через SH-групу (Hg, Pb, Co, Cd) через COOH-групу (Cu, Ni, Zn)
 - у вигляді комплексів з білками через NH₂-, COO-, імідазольні, гуанідинові та інші групи, зокрема:
 - Fe із β-глобуліном ферітином
 - Cu в крові – з альбуміном у печінці – з церулоплазміном
 - Mn із β-глобуліном трансмангатином
 - Co із альбуміном і глобулінами
 - Ni з глобулінами (нікелеплазмін – 80 %)
 - As із еритроцитами
 - Pb із еритроцитами (дифузія через гемато-енцефалічний і плацентарний бар'єри).

Транспортування через гемато-енцефалічний і плацентарний бар'єри. Бар'єри кров – мозок і кров – спинномозкова рідина є типовими ліпопротейновими мембранами, через які легко проникають ліпоїдорозчинні неелектроліти з швидкістю пропорційною коефіцієнту розподілу масло/вода. Дифузія через ці бар'єри може протікати в двох напрямках. Для катіонів і аніонів металів показано

повільне проникнення через обидва бар'єри. Для багатьох металів відомий менший вміст їх в тканині головного мозку, ніж в крові та інших тканинах. Відомо також, що зворотна дифузія з тканини мозку відбувається повільно; проте з часом може відбутися перерозподіл, і концентрація металу в головному мозку підвищиться. Можливе і активне перенесення (цукру, амінокислоти) для сполук схожих на природні субстрати.

Плацентарний бар'єр, як і гемато-енцефалічний, має ліпопротеїнову структуру і в той же час є метаболізуючою тканиною. Через плаценту шляхом простої дифузії добре проникають ліпоїдорозчинні неелектроліти з обмеженою молекулярною вагою. Погано і повільно проходять іонізовані неелектроліти. Деякі метали проникають через плаценту і виявляються в плоді. Це відомо для ртуті, селену, очевидно, марганцю.

Розподіл і депонування. Незалежно від шляху проникнення хімічних речовин до організму доцільно виходити з їх приналежності до неелектролітів і електролітів. *Неелектроліти*, як правило, добре розчиняються в жирах, через що для них не існує ніяких бар'єрів в організмі, оскільки оболонки всіх клітин містять ліпоїди. Отже, потрапивши в кров, неелектроліти починають розподілятися по всіх органах. Найбільша кількість їх накопичуватиметься в тканинах багатих ліпоїдами, а саме в нервовій системі і, особливо, в жировій клітковині. Проте клітини нервової системи насичуються речовинами типу неелектролітів значно швидше, ніж жирова клітковина, завдяки кращому кровопостачанню. Тому практично всі розчинники, перш за все, накопичуються в нервовій тканині, що, мабуть, і пояснює їх переважну наркотичну дію на організм. В той же час при тривалому надходженні подібного роду речовин до організму треба враховувати, що кожен орган і кожна тканина володіє лише якоюсь певною границею накопичення хімічних речовин типу неелектроліту (інакше сорбційною ємністю), вище за яку подальше накопичення її в даному органі стає неможливим. Врешті-решт, настає такий момент, коли вміст речовини в конкретному органі перестає зростати, не дивлячись на те, що в крові її концентрація зберігається на колишньому рівні. Навіть якщо контакт з органічною речовиною, наприклад розчинником, припиняється, концентрація цієї речовини в крові ще довго не падає за рахунок зво-

ротного надходження з багатих жирами органів, де вона накопичилася, не дивлячись на безперервне виведення метаболітів або незмінених речовин із організму. Найшвидше від отрути звільняється нервова система і найбільш повільно – жирова тканина, знову-таки через особливості їх кровопостачання. От чому гарячий душ або прийом алкоголю нерідко здатні викликати симптоми важкого отруєння навіть після припинення роботи, оскільки різко посилюється кровообіг, і в кров поступають великі порції отрути, які накопичилися в жировій тканині.

Електроліти. Здатність електролітів проникати в клітини в основному пов'язана з її поверхневим зарядом. Залежно від знаку заряду в клітину проникають або аніони, або катіони. Більшість важких металів, досягаючи клітини, фіксуються часто на клітинній мембрані, порушуючи тим самим життєдіяльність клітини. При цьому різні неорганічні речовини накопичуються в різних тканинах у край нерівномірно. Наприклад, максимальна кількість свинцю відкладається в кістках, зубах, ртуть – в органах виділень: нирках і товстому кишечнику. Таким чином, в органах і тканинах утворюються свого роду депо, в яких речовини-електроліти можуть зберігатися місяці і навіть роки. За певних умов (зміна дієти, зниження загальної опірності організму) вони можуть повертатися знов в кров'яне русло і навіть викликати рецидиви отруєння. У зв'язку з явищами депонування отрут виник такий термін, як *носійство отрути*, наприклад стосовно свинцю. При цьому носії свинцю можуть бути клінічно здорові невизначено довгий час.

Розподіл металів в організмі. Метали мають тенденцію накопичуватися в тих же тканинах, де вони нормально містяться як мікроелементи, так само як і в органах з інтенсивним обміном речовин (печінка, нирки, ендокринні залози). Метали у вигляді розчинних і добре дисоціюючих сполук, а також метали схильні до утворення міцних зв'язків з кальцієм і фосфором (свинець, берилій, барій, уран, торій та ін.) накопичуються переважно в кістковій тканині. У формі грубодисперсних колоїдів ряд металів (деякі важкорозчинні рідкоземельні елементи) вибірково затримується в таких органах багатих ретикулоендотеліальними клітинами як печінка, селезінка, кістковий мозок. Добре відоме накопичення будь-якої форми ртуті і

кадмію в нирках, що пов'язують із специфічною спорідненістю металу до SH-груп тканини нирок.

Для деяких металів характерний більш рівномірний розподіл у всіх органах. Це відноситься до багатьох елементів, які входять в V-VIII групи періодичної системи: хрому, ванадію, марганцю, кобальту, нікелю, миш'яку, селену.

Остеотропні деякі антибіотики.

8.6 Перетворення отруйних сполук

Метаболізм отруйних речовин іде в основному по шляху окислення і відновлення. Крім того, велике розповсюдження мають синтетичні реакції, а саме: зв'язування з білками, амінокислотами, глюкуроною і сірчаною кислотами. В більшості випадків отруйна сполука піддається послідовним перетворенням, завершенням яких є синтетичні реакції кон'югації.

Перша стадія – токсифікація. Початкова фаза метаболізму може істотно відобразитися на токсичних властивостях сполуки – активність речовини може бути посилена або ослаблена. Так, наприклад, багато фосфорорганічних інсектицидів піддаються в організмі окисленню з утворенням активніших метаболітів. Метиловий спирт також отруйний завдяки його метаболітам: формальдегіду і мурашиній кислоті. Етиленгліколь небезпечний унаслідок його багатоступінчастого окислення до щавлевої кислоти. Токсифікація також включає гідроксилювання. На першій стадії ксенобіотикам надається форма найбільш оптимальна для подальшої кон'югації.

Друга стадія – кон'югація. Реакцію кон'югації можна розглядати як дійсну детоксикацію багатьох отрут. Кон'югація – утворення парних сполук.

Глюкуронова кон'югація. Кон'югація з глюкуроною кислотою найуніверсальніша реакція, характерна для зв'язування різноманітних отруйних сполук у всіх видів ссавців (за малим виключенням). Джерелом глюкуронової кислоти є глюкоза.

Феноли, спирти, карбонові кислоти, ароматичні аміни утворюють глюкуроніди у вигляді простих ефірів, коли глюкуронова кислота реагує з гідроксильною групою, і складних ефірів унаслідок

реакції з кислотною групою (глюкуронова кислота реагує завжди своєю альдегідною групою).

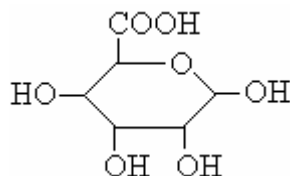


Рис. 8.8. Структура глюкуронової кислоти

Сульфатна кон'югація. Сульфатна кон'югація є загальною реакцією для більшості ссавців. З сульфатами реагують феноли, первинні аліфатичні спирти, аміносполуки. Кон'югат побудований за типом складного ефіру.

Метилування. Основним джерелом метильних груп служить метіонін. Метіонін – α -амінокислота. Його метаболіт віддає метильні групи відповідній чужорідній сполуці. Ця реакція широко поширена в процесі обміну речовин, але має значно більш обмежене значення в метаболізмі промислових отрут. Реакції метилування відомі для селену, телуру і сірки з утворенням летких диметилкових похідних.

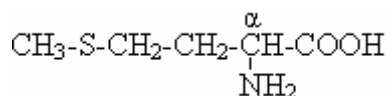


Рис. 8.9. Структура метіоніну

Ацетилювання (введення $\text{CH}_3\text{-CO-}$ групи). Реакції ацетилювання чужорідних для організму сполук можливі за наявності в них аміногрупи. У промисловій токсикології ацетилюванню піддаються нефізіологічні амінокислоти і, головним чином, ароматичні аміни.

Метали переважно із змінною валентністю піддаються в організмі відновленню і окисненню. Так, п'ятивалентний миш'як відновлюється в організмі до токсичнішого тривалентного ($\text{As}^{+5} \rightarrow \text{As}^{+3}$). Відновлення характерне для селену і телуру (VI) аж до елементарного стану. Шестивалентний хром відновлюється до тривалентного ($\text{Cr}^{+6} \rightarrow \text{Cr}^{+3}$), котрий легко утворює комплекси з білками. Ванадій відновлюється з п'ятивалентного до тривалентного ($\text{V}^{+5} \rightarrow \text{V}^{+3}$).

Передбачається також відновлення в організмі марганцю і свинцю ($\text{Mn}^{+7} \rightarrow \text{Mn}^{+2}$; $\text{Pb}^{+4} \rightarrow \text{Pb}^{+2}$).

Уран і плутоній можуть служити прикладом біологічного окислення. Наприклад, чотиривалентний плутоній переходить в шестивалентний ($\text{Pu}^{+4} \rightarrow \text{Pu}^{+6}$).

Вивчення метаболізму промислових отрут має не лише загальнобіологічний інтерес, але є важливим і в практичному відношенні. Уявлення про механізми біотрансформації, про послідовність і швидкості перетворення тієї або іншої речовини в організмі можуть бути використані для активного втручання в ці процеси (наприклад, з метою уповільнення або прискорення утворення якого-небудь метаболіту, прискорення його зв'язування і т. п.), тобто можуть бути використані для профілактики і патогенетичної терапії.

Деякі реакції метаболізму каталізуються ензимними системами. Як правило, ці ж ферменти здійснюють ряд перетворень нормального обміну.

У зв'язку з тим, що на синтетичні реакції організм витрачає ряд метаболітів – глюкозу, глюкуронову, оцтову, сірчану кислоти, цистеїн $[\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}]$, метіонін та інші амінокислоти, при впливі токсичних сполук може виникнути дефіцит вказаних речовин, який здатний привести до відповідної симптоматики отруєння. Наприклад, при отруєнні бромбензолом виникає дефіцит цистеїну, який витрачається на синтез меркаптурової кислоти. В результаті відстає зростання молодих тварин, оскільки на обидва процеси – зростання і знешкодження бромбензолу – цистеїну не вистачає. Існує точка зору, що катаракта при отруєнні нафталіном обумовлена дефіцитом цистеїну в кришталіку у зв'язку з тим, що цистеїн витрачається на знешкодження отрути.

При кон'югації часто реалізується **принцип дублювання функцій**:

- ендогенні кон'югуючі речовини повинні взаємно замінювати одна одну. Наприклад, фенол, ацетон, метаболіти нафталіну можуть вступати в реакції кон'югації з глюкуронідами і сульфітами, а толуол і ксилол ще і з гліцерином;
- при детоксикації водорозчинних ксенобіотиків, які не вступають у реакції кон'югації, можливо декілька шляхів біотранс-

формації. У нормальних умовах використовується основний шлях, а в екстремальних – включаються додаткові шляхи.

Активація антирадикального і антиперекисного захисту. В процесі біотрансформації утворюються супероксидні аніони, H_2O_2 , R-ООН та ін., які обумовлюють побічну дію ксенобіотиків: від порушення проникності мембран до загибелі клітин. Усунення цих ефектів проводиться системою антиоксидантів, яка знижує токсичність приблизно в 10 разів. Токсичні ефекти H_2O_2 попереджаються ферментними системами. Існують і неферментативні антиоксидантні системи: це ліпоїдорозчинні сполуки вітамінів А, Е, вітамін С, амінокислоти (цистеїн, метіонін, гістидин), сечовина, холін.

8.7 Вікові і статеві особливості метаболізму органічних сполук

Напрямок метаболітичних реакцій. Хоча напрям метаболітичних реакцій однотипний для ссавців, реакції, які лежать в їх основі, можуть бути різними. Наприклад, ацетилювання ароматичних амінів відбувається у людини, кролика і щура, але не у собаки. Широко здійснюване у більшості ссавців утворення глюкуронідів не має місця у кішки. Глутамінова кон'югація можлива у людини, але у тваринному світі її виявили тільки у шимпанзе.

Вікові особливості метаболізму отрут. Чутливість до деяких отрут може залежати від віку тварин або людини. Як правило, молоді особини більше схильні до отруєння, ніж дорослі. Це пояснюється недостатньою активністю ферментів у молодих особин. Порушення реакцій кон'югації у молодих ссавців залежить від недоліку ферментів, які каталізують утворення глюкуронової кислоти.

Статеві особливості метаболізму отрут. Цікаві дані, котрі показали, що щури-самки часто чутливіші до дії деяких отрут, ніж самці. Виявилось, що біотрансформація цих отрут у щурів-самців відбувається інтенсивніше. Підвищену діяльність відповідних ферментів пояснюють активуванням їх статевими гормонами самців.

8.8 Виділення отрут із організму

Шляхи і механізми виділення отруйних сполук дуже різні. Токсичні сполуки виділяються через легені, нирки, шлунково-киш-

ковий тракт, шкіру. Отрути та їх метаболіти екскретуються часто по декількох каналах.

Виділення з організму як органічних отрут, так і металів відбувається зазвичай двофазно, а частіше навіть трифазно. Це пов'язано з різною формою циркуляції і депонування отрути: насамперед, як правило, видаляються з організму сполуки, які знаходяться в незмінному вигляді або дуже рихло пов'язані з біологічними компонентами (лігандами), потім відбувається виділення фракції отрути, які знаходяться в клітинах в міцнішій зв'язаній формі, і в останню чергу покидає організм отрута з постійних тканинних депо. Чотирьохфазне виділення відоме, наприклад, для свинцю, ртуті, цинку, індію та інших металів.

Виділення через легені. Більшість летких неелектролітів виділяються з організму в незмінному вигляді з видихуваним повітрям. Виділення починається відразу після припинення надходження отрути до організму. Можна привести всім відомі приклади з видиханням парів ефіру (при наркозі) і ацетону (у важких випадках діабету), специфічний запах з рота при споживанні алкоголю. Чим менше коефіцієнт розчинності у воді, тим швидше відбувається виділення тієї частини отрути, яка знаходилася в крові і органах. Наприклад, добре розчинний в крові етанол виділяється легенями довго. Затягується виділення фракції отрути, яка депонована в жировій тканині. Враховуючи, що жирова тканина людини в нормі складає близько 20 % від її ваги, кількість вміщеного в жирі неелектроліту може бути значною. Як приклад наведемо виділення хлороформу: протягом 8-12 год. видихається близько 50 % адсорбованої сполуки, тоді як друга фаза виділення продовжується декілька днів.

Виділення через нирки. Кількісною характеристикою є концентраційний індекс

$$K = \frac{\text{концентрація в сечі}}{\text{концентрація в плазмі}}. \quad (8.1)$$

Чим вищий концентраційний індекс, тим ефективніше виділення. Наведемо його значення для деяких промислових отрут-неелектролітів: метанові вуглеводні – близько 0,1; хлоровані вуглеводні – 0,11-1; кетон – 1,05-1,34; одноатомні спирти (етанол – 1,3; метиловий, пропіловий, ізопропіловий спирти – 1; діетиловий ефір – 1).

Виділення через нирки виконується двома різними механізмами: пасивною фільтрацією і активним транспортом.

Пасивна фільтрація. В результаті пасивної фільтрації в ниркових клубочках утворюється ультрафільтрат, який містить неелектроліти в тій же концентрації, що і в плазмі. У ниркових каналцях добре розчинні в ліпідах неелектроліти шляхом пасивної дифузії можуть проникати в двох напрямках: із каналців в кров і з крові в каналці. Виділення летких неелектролітів із сечею незначне.

Напрямок пасивної каналцевої дифузії слабо іонізованих органічних електролітів залежить від рН сечі: якщо каналцева сеча більш лужна, ніж плазма, в сечу легко проникають слабкі органічні кислоти; якщо реакція сечі кисліша, в неї дифундують слабкі органічні основи.

Активний транспорт. У ниркових каналцях існують незалежні системи активного транспорту для ендогенних сильних органічних кислот (сечова кислота) і основ (холін, гістамін та ін.). Вважається, що чужорідні сполуки схожої структури секретуються з крові в сечу за участю тих же переносників. Дійсно, відома здатність концентруватися в сечі деяких промислових отрут, в молекулі яких є аміногрупи.

Утворювані в процесі біотрансформації багатьох отрут кон'югати з сірчаною і глюкуроновою кислотами концентруються в сечі завдяки активному каналцевому транспорту.

Нирками швидко виділяються метали, циркулюючі у вигляді іонів і в молекулярно-дисперсному стані. Це відноситься насамперед до лужних металів, які виділяються майже виключно з сечею, – літію, рубідію, цезію при будь-якому шляху надходження до організму. Добре екскретуються з сечею солі двовалентних металів (Be, Cd, Cu), які також іонізуються, метали введені в організм у вигляді хелатів і метали V-VI груп, які входять до складу аніонів (Cr, V, Mo, Se). Метали, які затримуються переважно в печінці, мало виводяться з сечею, а які рівномірно розподіляються в організмі – покидають його двома шляхами: швидко – через нирки і більш повільно – через шлунково-кишковий тракт (ЖКТ). Комплексоутворення сприяє виділенню металів із сечею, на цьому заснована терапія інтоксикацій різноманітними органічними комплексами (ЕДТУ і ін.). Форми виділення металу частіше невідомі, але можна вважати, що

вони виділяються не тільки у вільному, але і в зв'язаному стані. Так, наприклад, свинець і марганець екскретуються як в іонній формі (осаджуваний), так і у вигляді органічних комплексів.

Трактування механізмів виділення металів через нирки суперечливе. Так вважається, що катіони не проникають в клубочковий ультрафільтрат унаслідок позитивного заряду мембрани. Разом з тим показано, наприклад, що літій фільтрується через клубочки. Можливо, що комплексні сполуки металів піддаються клубочковій ультрафільтрації. Виділення металів через каналці відбувається шляхом активного транспорту.

Виділення через шлунково-кишковий тракт. Виділення промислових отрут через шлунково-кишковий тракт починається вже в роті із слиною. У слині виявляються деякі неелектроліти і важкі метали, наприклад, ртуть, свинець та ін. Заковтування слини може повертати сполуки в шлунок.

Усі отруйні сполуки, які потрапляють до організму через ШКТ, попадають в печінку. Багато отрут із жовчю транспортуються в кишечник і виділяються з організму. З кишечника може відбуватися всмоктування речовин безпосередньо в кров і виділення їх із організму з сечею. В той же час можливий і складніший шлях, коли з кишечника отрута потрапляє в кров і знову повертається в печінку (внутрішньопечінкова циркуляція) (рис. 8.10).

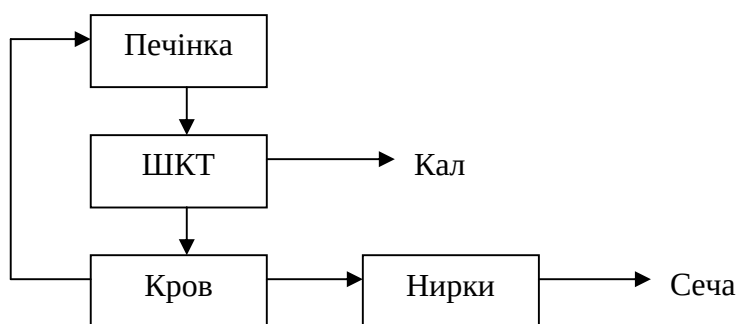


Рис. 8.10. Схема виділення отрут, що надходять до організму через ШКТ

Леткі неелектроліти (вуглеводні, спирти, ефіри та ін.) практично не виділяються через ШКТ. Останнім шляхом екскретуються хлоровані ароматичні, головним чином багатоядерні, вуглеводні (багато інсектицидів).

Виділення через ШКТ для металів має більше значення, ніж для органічних речовин, а для деяких із них цей шлях є основним. Метали, які затримуються в печінці, з жовчю виділяються через кишечник. Є деякі відомості про механізми проникнення окремих металів в жовч: безпосередньо проникає в неї свинець печінки; марганець може зв'язуватися жовчними кислотами, але може також транспортуватися у вигляді катіона з подальшим утворенням комплексів з жовчними кислотами.

В процесі виділення через ШКТ відіграє роль форма, в якій метал депонує. Метали в колоїдному стані тривало зберігаються в печінці та майже повністю виділяються з калом. Це всі легкі рідкоземельні метали, золото, срібло та ін. Основна маса деяких важких металів виділяється через кишечник, але залишкові кількості екскретуються значно повільніше з сечею (наприклад, ртуть).

Виділення іншими шляхами. Промислові отрути виділяються з організму також з молоком, через шкіру, зокрема, з потом. З грудним молоком у тварин і людини виділяються неелектроліти, хлоровані вуглеводні, інсектициди (ДДТ, діоксин, ПХБ, гексахлоран, 2,4-Д та ін.). Виділення з молоком відоме також для багатьох металів, наприклад, ртуті, селену, миш'яку та ін.

Зазвичай в материнському молоці міститься значно більше шкідливих речовин, ніж в коров'ячому. Це пов'язано з тим, що людина є кінцевою ланкою в ланцюгах харчування. Якби молоко жінок продавалося розфасованим, то воно, швидше за все, було б заборонене для продажу як таке, що не відповідає стандартам якості.

Через шкіру виділяються з організму багато неелектролітів: етиловий спирт, ацетон, фенол, хлоровані вуглеводні та ін. Відомо, що вміст сірковуглецю в поті перевищує його концентрацію в сечі в три рази. З потом виділяються такі метали, як ртуть, мідь, миш'як.

У балансі виділення отруйних сполук з організму ці шляхи не відіграють суттєвої ролі.

**Перелік типових тестових завдань до змістовного модулю
«Надходження, розподіл і виділення отрут»**

**Вид тестового завдання: Встановіть відповідність у вигляді
комбінації цифр і літер**

(тестові завдання спрямовані на перевірку глибини та повноти
знань, здатності до аналізу і синтезу явищ, до встановлення
логічних взаємозв'язків)

1. ПРОНИКНЕННЯ ОТРУТ ЧЕРЕЗ КЛІТИННІ МЕМБРАНИ

<u>Види переносу через клітинні мембрани</u>	<u>Затрати енергії</u>	<u>Приклад речовини</u>
А) пасивний перенос	I. ферментативний процес	1) іони металів
Б) активний перенос	II. неферментативний процес	2) вуглеводні

2. ПРОНИКНЕННЯ ОТРУТ ЧЕРЕЗ КЛІТИННІ МЕМБРАНИ

<u>Види переносу через клітинні мембрани</u>	<u>Затрати енергії</u>	<u>Приклад речовини</u>
А) пасивний перенос	I. затрати енергії за рахунок метаболізму	1) розчинна в ліпідах
Б) активний перенос	II. без затрат енергії	2) нерозчинна в ліпідах

3. НАСИЧЕННЯ ОТРУТОЮ КРОВІ

<u>Значення коефіцієнту розчинності Оствальда</u>	<u>Швидкість розвитку інгаляційного отруєння</u>	<u>Приклад речовини</u>
А) високе	I. висока	1) ацетон
		2) бензин
		3) етанол
Б) низьке	II. низька	4) бензол
		5) толуол

4. КОЕФІЦІЄНТ РОЗПОДІЛЕННЯ ЛЕТКИХ НЕЕЛЕКТРОЛІТІВ МІЖ АРТЕРІАЛЬНОЮ КРОВ'Ю ТА АЛЬВЕОЛЯРНИМ ПОВІТР'ЯМ (K) СПІВВІДНОСИТЬСЯ ІЗ КОЕФІЦІЄНТОМ РОЗЧИННОСТІ ОСТВАЛЬДА (λ) ТАКИМ ЧИНОМ

- А) $K > \lambda$
- Б) $K < \lambda$,

ПРИЧИНОЮ ПОДІБНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ Є

- 1) більш висока розчинність неелектролітів у воді, ніж у крові
- 2) додаткове зв'язування молекул неелектролітів з білками сироватки крові

5. ІЗ ПОСТІЙНОЮ ШВИДКІСТЮ ЗАТРИМУЮТЬСЯ В ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХАХ

- А) реагуючі речовини
- Б) нереагуючі речовини.

ЇХ КОНЦЕНТРАЦІЯ В КРОВІ

- 1) сильно залежить від концентрації в оточуючому повітрі
- 2) мало залежить від концентрації в оточуючому середовищі

6. ГЛИБИНА УРАЖЕННЯ ОТРУТОЮ ДИХАЛЬНОГО ТРАКТУ

<u>Зона ураження дихального тракту</u>	<u>Розчинність речовини у воді</u>	<u>Приклад речовини</u>
А) верхні дихальні шляхи	І. низька	1) фосген
Б) альвеолярна область легень		2) хлор
		3) сірчистий газ
		4) окисли азоту
В) увесь дихальний тракт	ІІ. висока	5) галогеноводні
		6) тумани кислот
		7) дифосген
		8) аміак

7. НАСИЧЕННЯ ОТРУТОЮ КРОВІ

<u>Швидкість переходу</u> <u>речовини із повітря в кров</u>	<u>Значення</u> <u>$\lambda_{\text{вода/повітря}}$</u>	<u>Ємність крові за</u> <u>речовиною</u>
А) висока	I. високе	1) висока
Б) низька	II. низьке	2) низька

8. ІЗ НАВЕДЕНОГО РЯДУ ВКАЖІТЬ ІОНИ МЕТАЛІВ, ДЛЯ ЯКИХ РЕЗОРБЦІЯ ІЗ ШКТ ПРОХОДИТЬ

- А) швидко і повно
Б) у вигляді білкових комплексів
В) у вигляді фосфатних комплексів

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1) Na^+ | 4) Ce^{4+} |
| 2) Ca^{2+} | 5) Nd^{3+} |
| 3) K^+ | 6) Ba^{2+} |

9. УСМОКТУВАННЯ РІЗНИХ МЕТАЛО-ІОНІВ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

<u>Метали</u>	<u>Характеристика резорбції зі ШКТ</u>
А) лужні	I. у вигляді білкового комплексу метало-іона
Б) лужноземельні	II. у вигляді гідроксидів металів
В) рідкоземельні	III. швидко і повно

10. ІЗ НАВЕДЕНОГО РЯДУ ВКАЖІТЬ ІОНИ МЕТАЛІВ, ДЛЯ ЯКИХ УСМОКТУВАННЯ ІЗ ШКТ ПРОХОДИТЬ

- А) швидко і повно
Б) у вигляді комплексів із жирними кислотами
В) у вигляді білкових комплексів

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1) Li^+ | 4) Ce^{4+} |
| 2) Sr^{2+} | 5) Rb^+ |
| 3) La^{3+} | 6) Be^{2+} |

11. РОЗПОДІЛ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ПО ТКАНИНАХ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ

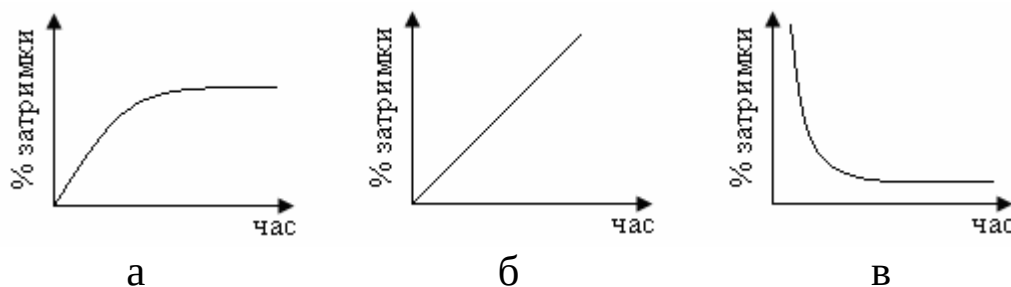
<u>Важкі метали</u>	<u>Тканина (орган) депонування</u>	<u>Форма накопичення металу</u>
1) свинець	А) нирки	I. колоїдні форми
2) ртуть	Б) кісткова	II. комплекси з SH-групами
3) церій	В) ретикулоендотеліальна	III. фосфатні комплекси
4) берилій		
5) кадмій		

12. РОЗПОДІЛ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ПО ТКАНИНАХ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ

<u>Тканина (орган) накопичення</u>	<u>Важкі метали</u>	<u>Форма накопичення металу</u>
1) кісткова	А) уран	I. комплекс із кальцієм і фосфором
2) нирки та товстий кишечник	Б) барій	II. грубодисперсний колоїд
3) кістковий мозок	Г) неодим	III. комплекс із сульфгідрильними групами
4) печінка	Д) лантан	
	Е) свинець	
	Ж) церій	

Вид тестового завдання: Оберіть правильну відповідь
(тестові завдання спрямовані на «грубу» перевірку знань та класифікацій)

1. ВКАЖІТЬ ПРАВИЛЬНИЙ ВАРІАНТ СХЕМАТИЧНОГО ЗОБРАЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ СТУПЕНЯ ЗАТРИМКИ ПАРІВ НЕЕЛЕКТРОЛІТУ В ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХАХ ВІД ЧАСУ



2. ПРОНИКНЕННЯ РЕЧОВИН КРІЗЬ УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ КЛІТИННІ МЕМБРАНИ

- А) вимагає затрат енергії
- Б) не вимагає затрат енергії

3. ВКАЖІТЬ РЕЧОВИНИ, КОТРІ УРАЖАЮТЬ ДИХАЛЬНИЙ ТРАКТ ЗА ВСІЄЮ ЙОГО ДОВЖИНОЮ

- | | |
|-----------------|--------------------|
| А) окисли азоту | Г) тумани кислот |
| Б) аміак | Д) фосген |
| В) хлор | Е) сірчанистий газ |

4. ВКАЖІТЬ ФАКТОРИ, ЩО СПРИЯЮТЬ БІЛЬШ ПОВНІЙ ШКІР-НІЙ РЕЗОРБЦІЇ

- А) висока температура
- Б) низька температура
- В) підвищена вологість шкіри
- Г) цілісність шкірних покривів
- Д) порушення цілісності шкірних покривів

5. ВКАЖІТЬ СУКУПНІСТЬ ФАКТОРІВ, ПОСИЛЮЮЧИХ УС-МОКТУВАННЯ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

- 1) понижена кислотність шлункового соку
- 2) підвищена кислотність шлункового соку
- 3) сорбція отрути харчовими остатками
- 4) фізичне навантаження
- 5) підвищене кровопостачання оболонки шлунку
- 6) знижене утворення слизу

ПРАВИЛЬНО:

- | | |
|-------------|-------------|
| А – 2, 4, 6 | В – 1, 3, 4 |
| Б – 2, 5, 6 | Г – 1, 3, 6 |

6. ВЕЛИКА ІМОВІРНІСТЬ УРАЖЕННЯ БРОНХІВ І ТРАХЕЇ ПРО-
ЯВЛЯЄТЬСЯ У РЕЧОВИН

- А) з високою розчинністю у воді
- Б) з низькою розчинністю у воді

7. РЕЧОВИНА, ЯКА ГЛИБШЕ ПРОНИКАЄ ПО ДИХАЛЬНОМУ
ТРАКТУ ТА УРАЖАЄ ЙОГО

- А) аміак NH_3
- Б) фосген COCl_2

8. У ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ ПОВНІШЕ БУДЕ ПІД-
ДАВАТИСЯ РЕЗОРБЦІЇ ОРГАНІЧНА КИСЛОТА ЗІ ЗНАЧЕННЯМ
 pK_a

- А) 4
- Б) 5

9. У ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ ПОВНІШЕ БУДЕ ПІД-
ДАВАТИСЯ РЕЗОРБЦІЇ ОРГАНІЧНА КИСЛОТА ЗІ ЗНАЧЕННЯМ
КОНЦЕНТРАЦІЇ H^+ -ІОНІВ

- А) 10^{-5} моль/л
- Б) 10^{-3} моль/л

10. ВКАЖІТЬ СУКУПНІСТЬ ФАКТОРІВ, ПОСЛАБЛЮЮЧИХ РЕ-
ЗОРБЦІЮ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

- 1) понижена кислотність шлункового соку
- 2) підвищена кислотність шлункового соку
- 3) сорбція отрути харчовими остатками
- 4) фізичне навантаження
- 5) підвищене кровопостачання оболонки шлунку
- 6) знижене утворення слизу

ПРАВИЛЬНО:

А – 1, 3, 5

В – 1, 3, 4

Б – 2, 5, 6

Г – 2, 4, 6

11. У ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ ПОВНІШЕ БУДЕ ПІДДАВАТИСЯ РЕЗОРБЦІЇ ОРГАНІЧНИЙ ЛУГ ЗІ ЗНАЧЕННЯМ pK_a

А) 7

Б) 6

12. ШКІРНА РЕЗОРБЦІЯ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ПОЛЕГШУЄТЬСЯ ЗА РАХУНОК УТВОРЕННЯ

А) гідроксидів металів

Б) комплексів із білками

В) комплексів із жирними кислотами

13. КРАЩЕ ВСМОКТУЮТЬСЯ ЧЕРЕЗ ШКІРУ

А) леткі речовини

Б) в'язкі речовини

14. НЕЕЛЕКТРОЛІТИ ВИДАЛЯЮТЬСЯ, В ПЕРШУ ЧЕРГУ, З ТКАНИНИ

А) жирової

Б) нервової

15. ВКАЖІТЬ СУКУПНІСТЬ ФАКТОРІВ, ПЕРЕШКОДЖАЮЧИХ ШКІРНІЙ РЕЗОРБЦІЇ

1) висока температура

2) низька температура

3) підвищене потовиділення

4) відсутність потовиділення

5) цілісність шкірних покривів

6) порушення шкірних покривів

ПРАВИЛЬНО:

А – 1, 3, 5

В – 2, 4, 5

Б – 2, 4, 6

Г – 1, 4, 6

16. ПРОНИКНЕННЯ ОРГАНІЧНИХ ОТРУТ В ТКАНИНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ БУДЕ ПРОТІКАТИ ШВИДКО ПРИ ЇХ НАЛЕЖНОСТІ ДО НАРКОТИКІВ (ЗА КЛАСИФІКАЦІЄЮ ЛАЗАРЄВА)

- А) I-IV груп
- Б) VI-IX груп

17. ТКАНИНИ, В ЯКИХ РОЗПОДІЛЯЮТЬСЯ НЕЕЛЕКТРОЛІТИ

- | | |
|--------------------------|-------------|
| А) м'язова | Г) кісткова |
| Б) нервова | Д) жирова |
| В) ретикулоендотеліальна | Е) сполучна |

18. ТКАНИННІ ДЕПО РОЗТАШУЙТЕ В ПОРЯДКУ ВИДАЛЕННЯ ІЗ НИХ ОТРУТ

- А) постійні тканинні депо
- Б) тимчасові депо, що характеризуються рихлими зв'язками біокомпонентів з отрутами
- В) тимчасові депо, що характеризуються міцною формою зв'язаності отрути

19. ФОРМИ ЗВ'ЯЗАНOSTІ ОТРУТИ, ЯКІ В ПЕРШУ ЧЕРГУ ВИДАЛЯЮТЬСЯ З ОРГАНІЗМУ

- А) незмінна форма отрути
- Б) комплекс із біосубстратами з міцним зв'язком
- В) комплекс із біосубстратами з неміцним зв'язком
- Г) форми отрути з постійних тканинних депо

20. ЧАСТИНА ОТРУТИ, ЯКА ЗНАХОДИТЬСЯ В КРОВІ ТА ОРГАНАХ, ШВИДШЕ ВИДІЛЯЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ ЛЕГЕНІ ПРИ ЗНАЧЕННІ КОЕФІЦІЄНТА РОЗЧИННОСТІ

- А) високому
- Б) низькому

21. ШВИДКІСТЬ ВИДІЛЕННЯ ТОКСИЧНОЇ РЕЧОВИНИ ЧЕРЕЗ ДИХАЛЬНУ СИСТЕМУ ВИЗНАЧАЄТЬСЯ ЗНАЧЕННЯМ КОЕФІЦІЄНТУ РОЗПОДІЛЕННЯ

- А) масло/вода
- Б) масло/повітря
- В) вода/повітря

22. НАВЕДЕНІ ОРГАНІЧНІ РЕЧОВИНИ РОЗТАШУЙТЕ В РЯД ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЇХ ВИДІЛЕННЯ З СЕЧЕЮ

<u>Речовини</u>	<u>Значення ниркового кліренсу</u>
А) спирти	I. 1-1,3
Б) жирні вуглеводні	II. ~ 0,1
В) хлоровані вуглеводні	III. 0,11-1

23. НАВЕДЕНІ РЕЧОВИНИ РОЗТАШУЙТЕ В РЯД ЗА ЗМЕНШЕННЯМ ЕФЕКТИВНОСТІ ЇХ ВИДІЛЕННЯ ІЗ ОРГАНІЗМУ З СЕЧЕЮ ВІДПОВІДНО ДО ЗНАЧЕННЯ НИРКОВОГО КЛІРЕНСУ

- | | |
|-----------------|--------------------|
| А) етан (0,1) | В) хлороформ (0,9) |
| Б) етанол (1,3) | |

24. ОСНОВНИМ ШЛЯХОМ ВИДІЛЕННЯ ІЗ ОРГАНІЗМУ ДЛЯ МЕТАЛІВ Є

- | | |
|-----------------|----------------------------------|
| А) через нирки | Г) через шлунково-кишковий тракт |
| Б) через легені | Д) інші |
| В) через шкіру | |

25. ПЕЧІНКОЮ ЗАТРИМУЮТЬСЯ МЕТАЛИ, ЩО ДЕПОНУЮТЬСЯ У ВИГЛЯДІ

- А) розчинних сполук
- Б) колоїдів

26. ЧЕРЕЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ КРАЩЕ ВИДІЛЯЮТЬСЯ ВУГЛЕВОДНІ

- А) леткі
- Б) нелеткі

27. ЧЕРЕЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ ПЕРЕВАЖНО ВИДІЛЯЮТЬСЯ РЕЧОВИНИ

- | | |
|------------------------------------|----------------------------|
| А) спирти | Г) леткі вуглеводні |
| Б) хлоровані ароматичні вуглеводні | Д) багатоядерні вуглеводні |
| В) ефіри | Е) фосфорорганічні сполуки |

28. ВИДІЛЕННЮ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ЧЕРЕЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ СПРИЯЄ ЗАТРИМКА В ОРГАНІ

- | | |
|----------------------|---------------------|
| А) нирках | Д) печінці |
| Б) м'язах | Е) селезінці |
| В) кістковій тканині | Ж) кістковому мозку |
| Г) жировій тканині | |

9 ГІГІЄНІЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ

9.1 Історія виникнення гігієнічної регламентації та її задачі

9.2 Методи встановлення ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони

9.3 Гігієнічна регламентація пилу, пестицидів, алергенів, канцерогенів і речовин, що викликають генетичні ефекти

9.4 Біологічні гранично допустимі концентрації та експозиційні тести

9.5 Особливості гігієнічної регламентації в СНД і за кордоном

9.6 Гігієнічна стандартизація

9.1 Історія виникнення гігієнічної регламентації та її задачі

Гігієнічне регламентування несприятливих виробничих факторів виникло у зв'язку зі зростаючою небезпекою їх шкідливої дії, обумовленою розвитком промисловості та розширенням хімічного виробництва.

Регламентація вмісту шкідливих речовин у повітряному середовищі робочої зони складає у наш час лише частину нормативів, що забезпечують санітарну охорону всього оточуючого людину середовища: робочої зони, побутових приміщень, атмосфери населених місць, води водоймищ, харчових продуктів і ґрунту.

Досягнення в справі гігієнічного регламентування пов'язані з іменами гігієністів різних шкіл і, в першу чергу, московської, ленінградської, київської.

З розвитком народного господарства, в тому числі і хімічного виробництва, для захисту здоров'я робітників виникла потреба в теоретичній та експериментальній розробці поняття гранично допустимої концентрації хімічних речовин. Це завдання взяли на себе науково-дослідні установи, що організувалися у той час. У 1923 р. в Москві створюється інститут гігієни праці та професійних захворювань АМН СРСР і незабаром – Ленінградський інститут по вивченню гігієни праці і профзахворювань.

У 1924 р. з'являється перша експериментальна робота щодо обґрунтування допустимого вмісту бензолу, а в 1931 р. були розроб-

лені методи регламентування пилу. Починаючи з 1928 р., Московський інститут охорони праці приступив до обґрунтування допустимого вмісту шкідливих речовин у повітряному середовищі виробничих приміщень. На перших порах був використаний принцип розділення токсичної концентрації на 10, узятий з фармакології.

У 1930 р. з'являється термін "гранично допустима концентрація" (ГДК), який набув поширення і в СРСР, і за кордоном. У 1932 р. під головуванням М.В. Лазарєва (Ленінград) працювала спеціальна бригада вчених ленінградських інститутів, завданням яких було встановлення широкого рекомендаційного списку допустимого вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони, результатом чого є гігієнічні ГДК для 25 речовин. Встановлені ГДК давали підстави для розрахунків вентиляційних установок і для оцінки результатів проведення тих або інших оздоровчих заходів.

У 1938 р. М.В. Лазарєв заклав теоретичну та експериментальну базу гігієнічної регламентації, створивши "Основи промислової токсикології", де висловив, зокрема, дуже важливе припущення про існування "порогу хронічної дії".

У 1957 р. в Києві відбулася Перша Всесоюзна конференція з гігієни і токсикології інсектофунгіцидів, на якій були запропоновані ГДК для деяких пестицидів, застосовуваних у сільському господарстві. У тому ж році під керівництвом Л.І. Медведя вийшли "Методичні вказівки з гігієнічної оцінки і нормування отрутохімікатів", які згодом змінювалися і доповнювалися.

Оновлені списки ГДК випускалися в 1959 і 1963 роках. Список 1972 р. містить 494 ГДК для парів і аерозолів та 31 ГДК аерозолів фіброгенної дії. Окрім ГДК, виражених в мг/м^3 , тут для кожної речовини приведений клас небезпеки та вказаний агрегатний стан, що регламентується: "пари", "пари + аерозолі" або "аерозолі" і відмічені речовини, що представляють небезпеку із-за можливого проникнення через шкіру. За ступенем впливу на людину шкідливі речовини розділено на 4 класи: 1 – речовини надзвичайно небезпечні; 2 – високонебезпечні; 3 – помірно небезпечні; 4 – малонебезпечні. Гранично допустимі концентрації шкідливих речовин є максимально разовими, оскільки їх перевищення не допускається і на короткий час.

Задачі гігієнічної регламентації речовин у повітрі робочої зони витікають із визначення ГДК, як таких концентрацій, "які при щоденній роботі тривалістю 8 годин протягом всього робочого стажу не можуть викликати у працівників захворювань або відхилень у стані здоров'я, що виявляються сучасними методами дослідження безпосередньо в процесі роботи або у віддалені терміни".

Робочою зоною вважається простір висотою до 2 м над рівнем підлоги або майданчика, на якому знаходяться місця постійного або тимчасового перебування працівників.

Саме визначення ГДК містить обґрунтування для зміни прийнятих раніше величин, при отриманні нових даних про токсичність вже регламентованої шкідливої речовини потрібно переглянути прийняті ГДК. Наведемо приклади, підтверджуючі справедливості сказаного. Так, ГДК бензолу змінювалося чотири рази – з 200 мг/м³ до 100 мг/м³ (1930, 1947 р.) і потім до 50 мг/м³ (1954 р.), 20 (1963 р.) до 5 (1971 р.); ГДК аніліну – з 10 мг/м³ (1930 р.) до 5 (1954 р.), 3 (1963 р.) до 0,01 мг/м³ (1973 р.).

Кількісні дослідження токсичності проводять токсикологічні лабораторії гігієнічних науково-дослідних інститутів, медичних вищих навчальних закладів і санітарно-епідеміологічних станцій.

ГДК служать для проектування виробничих будівель, вентиляції та обладнання, є юридичною основою попереджувального та поточного санітарного нагляду і підставою для оцінки ефективності оздоровчих заходів. Природно, що однією з головних практичних задач промислової токсикології є можливо більш точне встановлення ГДК, оскільки зниження їх веде до непродуктивної витрати народних коштів, а завищення – до захворювань працівників, тобто до невиконання основної задачі гігієнічної регламентації.

9.2 Методи встановлення ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони

За останні роки розроблено єдині методи проведення токсикометрії для всіх промислових хімічних речовин. Розроблено також окремі методи для токсикологічних досліджень токсичного і нетоксичного пилу, отрутохімікатів, канцерогенів і алергенів. Часткова уніфікація методів дослідження та стандартизація термінології да-

ють можливість узагальнення, систематизації і порівняння отрут за їх біологічною дією, а також створюють нові передумови для розвитку теорії токсикометрії.

Організація токсикологічних досліджень включає в себе попередню токсикологічну оцінку, повну токсикологічну оцінку і клініко-статистичний метод або натурні дослідження впливу нової хімічної сполуки на працівників.

Попередня токсикологічна оцінка речовини починається під час розробки проектного завдання або технологічного проекту. Спільними зусиллями токсикологів і хіміків проводиться розгляд теоретичних схем синтезу речовини, вивчення кінетики відповідних реакцій, а також літературних відомостей про токсичність і небезпечність початкових і проміжних продуктів. На підставі фізико-хімічних властивостей, а також структурної хімічної формули досліджуваних нових речовин обчислюються токсикологічні показники та орієнтовні гранично допустимі концентрації. Можливе орієнтовне регламентування і за аналогією з близькою за хімічною будовою речовиною шляхом екстраполяції й інтерполяції в рядах одного класу сполук. Більш надійні результати розрахунків орієнтовних ГДК для повітря робочих приміщень можуть бути отримані на підставі експериментального визначення смертельної концентрації і дози на дрібних тваринах. Для попередньої оцінки токсичності прискореним методом один науковий співробітник з помічником протягом півтора місяців можуть дати попередню токсикологічну оцінку чотирьох речовин. Орієнтовні розраховані ГДК доводять до відома районної санітарно-епідеміологічної станції, де ними тимчасово користуються для оцінки і контролю за роботою лабораторних і напівзаводських установок, коли впливу нової маловивченої речовини піддаються не більше 100 працівників. Окрім контролю за складом повітряного середовища дослідних виробництв, СЕС проводить обов'язкові періодичні огляди працівників.

Попередня токсикологічна оцінка дає не тільки орієнтовну величину ГДК, але і поняття про загальний характер дії речовини (наркотичний, подразнюючий, гемолітичний і т. п.), вказує на можливість шкіряно-резорбтивного впливу, ступінь небезпеки гострого отруєння при аварійних ситуаціях, припущення про наявність специфічної дії.

Результати попередньої токсикологічної оцінки речовини містять наступні кількісні характеристики: відомості про фізико-хімічні властивості (насичуючу концентрацію – C_{20} , коефіцієнти розподілу вода-повітря – λ і масло-вода – K), про середньосмертельні дози (DL_{50}) і концентрації (CL_{50}), про відношення CL_{50}/C_{20} (яке надає деяке уявлення про реальну небезпеку гострого отруєння) і практичні рекомендації. Практичні висновки сприяють вибору оптимальної профілактичної медицини, технології і засобів промислової санітарії (організація і розрахунок вентиляції, внутрішня обробка приміщення, розташування і виконання технологічного обладнання), а також вибору найменш токсичної речовини з ряду еквівалентних з технологічних позицій.

Повна токсикологічна оцінка речовини включає в себе гострі і підгострі досліді на тваринах, хронічні досліді на тваринах, вивчення віддалених наслідків, обстеження працівників на напівзаводських або лабораторних установках. Детальні токсикологічні дослідження можуть завершуватися серією додаткових досліджень, зокрема вивченням механізмів дії, розробкою прийомів ранньої і диференціальної діагностики, а також розробкою методів лікувальної профілактики та експериментальної терапії.

Повна токсикологічна оцінка нової речовини повинна бути завершена до прийому промислового об'єкту в експлуатацію.

До моменту запуску технологічного процесу технічний керівник (головний інженер) підприємства повинен мати токсикологічний паспорт на кожну нову речовину, ГДК для якої відсутня. Під час детального токсикологічного вивчення уточнюються параметри одноразової дії. Встановлюються однократні порогові дози і концентрації $D_{\min}$ і $C_{\min}$ ($DLim_{ac}$ і $CLim_{ac}$). Для визначення порогу однократної дії необхідне встановлення показників, які відображали б підсумок сукупності патологічних змін, що викликаються отрутою, і в той же час відповідали б початковим стадіям цих змін, тобто інтегральних показників. Вони відображають стан вищої нервової діяльності, м'язової працездатності, енергетичних процесів і т. п. Зона гострої дії, що розраховується як $Z_{ac} = \frac{CL_{50}}{Lim_{ac}}$, є інтегральним показ-

ником компенсаторних властивостей організму, його здатності до знешкодження і виведення отрути і компенсації пошкоджених

функцій. Чим вужче зона гострої дії, тим більше небезпека речовини при одноразовому впливі.

Найвідповідальнішими і трудомісткими є хронічні експерименти на тваринах для обґрунтування ГДК. Тривалі експерименти проводять на декількох видах тварин (на мишах, щурах, кроликах) протягом 4-6 міс., піддаючи їх щоденним (окрім вихідних) приманкам тривалістю не менше, ніж по 4 год. Для порівняння ступеня небезпеки речовин з метою гігієнічної регламентації прийняті показники, за результатами яких побудована класифікація (табл. 9.1).

Таблиця 9.1

Класифікація шкідливих речовин за ступенем небезпеки (за ГДК) і за ступенем токсичності (за CL_{50} і DL_{50})

Показник	Речовини небезпечні або токсичні			
	надзвичайно I	високо II	помірно III	мало IV
ГДК, мг/м ³	< 0,1	0,1-1	1,1-10	> 10
CL_{50} , мг/л	< 0,5	0,5-5	6-50	> 50
DL_{50} через ШКТ, мг/кг	< 15	15-150	151-1500	> 1500
DL_{50} через шкіру, мг/кг	< 100	100-499	500-2500	> 2500

Поріг хронічного впливу встановлюється при випробуванні не менше двох-трьох концентрацій, одна з яких виявиться ближчою до порогової, ніж інші. Він встановлюється за зміною показників (відібраних після підгострого експерименту), які включають інтегральні і неодмінно специфічні тести. Стан організму піддослідних тварин оцінюється за зміною функцій на рівні цілісного організму, окремих органів і систем, на клітинному і субклітинному рівнях. Порогом шкідливої дії речовини вважається така мінімальна його концентрація (доза), при впливі якої виникають зміни, що виходять за границі фізіологічних пристосовницьких реакцій, або прихована (тимчасово компенсована) патологія.

Отриманий поріг хронічної дії вимагає визначення так званого "коефіцієнта запасу" для переходу до ГДК. На коефіцієнт запасу ділиться експериментально отримана в хронічному досліді порогова концентрація. При цьому враховується: 1) ступінь кумуляції (коефіцієнт кумуляції), 2) абсолютна токсичність речовини, 3) її леткість,

4) зони гострої і хронічної дії, 5) видові відмінності в токсичності. Коефіцієнт запасу збільшується при вираженій шкіряно-резорбтивній дії. Найменші коефіцієнти запасу найчастіше застосовуються для подразнюючих речовин (2-4). Найбільш часто використовуваний коефіцієнт запасу дорівнює 10.

З метою збільшення чутливості випробувань і укорочення хронічного досліду широко застосовуються постановка тварин в несприятливі умови або використання їх в періоди особливо напруженої життєдіяльності (до числа їх належать: тимчасова якісна або кількісна недостатність харчування, в результаті якої токсична дія виявляється в затягуванні відновного періоду для ваги піддослідних особин у порівнянні з контрольними; часте застосування фізичних навантажень; інфікування тварин; використання тварин, що ростуть, або самок в період вагітності і т. п.).

Своєрідність окремих груп речовин викликала необхідність розробки ряду спеціальних методів експериментального встановлення ГДК. Мова йде про канцерогени, алергени, отрутохімікати, токсичний і нетоксичний пил, подразнюючі гази і пари. Окрім загальноприйнятих і обов'язкових етапів експериментального дослідження для перерахованих груп отрут застосовуються додаткові проби.

Клініко-статистичний метод (натурне дослідження) здійснюється протягом перших трьох років роботи нової технологічної установки, але може продовжуватися і пізніше для вивчення віддалених наслідків впливу речовини на працівників, у тому числі і в комплексі з іншими несприятливими факторами. Клініко-статистичний метод не може замінити експериментальний, але доповнює останній і дає можливість перевірити затверджену на основі експерименту ГДК.

На цьому третьому етапі дослідження проводять поглиблене гігієнічне обстеження підприємства, що включає вивчення технологічного процесу з витікаючими несприятливими факторами, роботу санітарно-технічних засобів, продуктивність і ефективність вентиляційних установок, перевіряють динамічний аналіз повітряного середовища з реєстрацією коливань концентрацій досліджуваної отрути. Описання санітарних характеристик окремих професій дозволяє отримати повніше уявлення про діяльність працівників в основ-

них професіях. Розробка обліково-статистичних відомостей про захворюваність з тимчасовою втратою працездатності та аналіз отриманих даних при періодичних медичних оглядах, зіставлені з фактичними концентраціями в цеху, є основним матеріалом, на якому базується оцінка діючих ГДК. Всі дослідження в цілому вносять необхідні корективи до санітарних "нормативів", дозволяють уточнити медико-технічні вимоги до організації процесу, до планування і внутрішньої обробки приміщень, санітарно-технічних пристроїв, вибору індивідуальних засобів захисту.

Клініко-статистичний метод перевірки і обґрунтування ГДК стикається з рядом труднощів. По-перше, в повітрі робочої зони найчастіше присутня не одна яка-небудь речовина, а різні отрути і при цьому в непостійних концентраціях. По-друге, зміна здоров'я робітників відбувається не так швидко услід за зміною складу повітряного середовища. Наприклад, знайдені при обстеженні зміни можуть бути наслідком початкового періоду введення цеху, коли нерідкі випадки перевищень ГДК. Після тривалішого часу роботи із вмістом речовини на рівні ГДК чергове обстеження може не виявити відмінностей в стані здоров'я працівників у порівнянні з контрольною групою.

Виникають труднощі й при спеціальному підборі контрольних груп робітників. Підбір робітників у різних цехах і підприємствах, в яких маються різні концентрації однієї і тієї ж отрути, найбільш обґрунтований.

Статистична обробка даних великого матеріалу елімінує випадкові відхилення і виявляє значення постійного фактора. Але постійним фактором можуть бути, окрім різниці в концентрації присутньої отрути, відмінності в умовах роботи, побуту, взаємин, що склалися на підприємстві, умов харчування в заводській їдальні і т. п. Завдяки всьому цьому ГДК, що виправляється на підставі клініко-статистичного матеріалу, теж не є дуже надійною і не виключає подальшого перегляду.

Для нормування органічних речовин, що володіють коефіцієнтами розподілу між кров'ю і повітрям (λ) порядку декілька сотень і вище, коливання концентрацій не мають особливого значення. У цих випадках можна спиратися саме на середні концентрації в повітрі. Для речовини же з λ порядку одиниць або одного десятка

істотніше значення набувають "пікові" концентрації, виміри яких стають необхідними. Не тільки "пікові" концентрації відіграють роль в останньому випадку, але також розмах і частота коливань, оскільки різкі та часті коливання навіть у випадках більш низьких середніх концентрацій виявляються шкідливішими, ніж постійні або такі, що мало змінюються впродовж експозиції.

Ні ГДК, ні середньозмінні концентрації не захищають від різких коливань концентрацій речовин у крові, про шкідливість яких гігієністам необхідно пам'ятати, зустрічаючись з отрутами, що швидко насичують кров. У таких випадках усунення різких і частих коливань концентрацій у повітрі не менш, а іноді і більш важливе, ніж дотримання ГДК.

Відомо, що індивідуальна чутливість різних людей до тих або інших шкідливих речовин широко варіює. Якщо ставити задачу, щоб ГДК були настільки малими, що не могли б ні у однієї людини викликати захворювання, то величини ГДК довелося б встановлювати у багато разів меншими, ніж це потрібно для величезної більшості робітників. Для попередження захворювань в таких випадках на практиці існують незрівнянно більш реальні заходи: медичний контроль стану здоров'я всіх людей, що приймаються на роботу, пов'язану з шкідливістю, і періодичні медичні огляди. Ці заходи захищають від отруєнь особливо чутливих індивідуумів.

Важливими для оцінки токсичності нових промислових речовин і встановлення їх ГДК є дані про співвідношення концентрацій речовин на різних рівнях токсичності і фактично спостережуваних на робочому місці. Наочне уявлення про це надає рис. 9.1.

Суміщення двох горизонтальних осей виявилось можливим завдяки тому, що у вказаних границях збільшення температури кипіння на 50 °C відповідає збільшенню P в 10 разів (до 180 °C майже точно, а вище – менш задовільно). Дрібні risks утворюють лінію, що проходить через найвищі концентрації, які реєструвалися в повітряному середовищі виробничих приміщень. Із рисунку можна зробити важливий висновок про те, що для малотоксичних і слабкумуляуючих речовин при їх хорошій леткості (t° кипіння яких $\leq 127^\circ$, тобто $P > 7$ мм рт. ст.) величини ГДК будуть такими, що їх перевищення на виробництві може бути дуже рідкісним. Тому подібні речовини не потребують негайної регламентації.

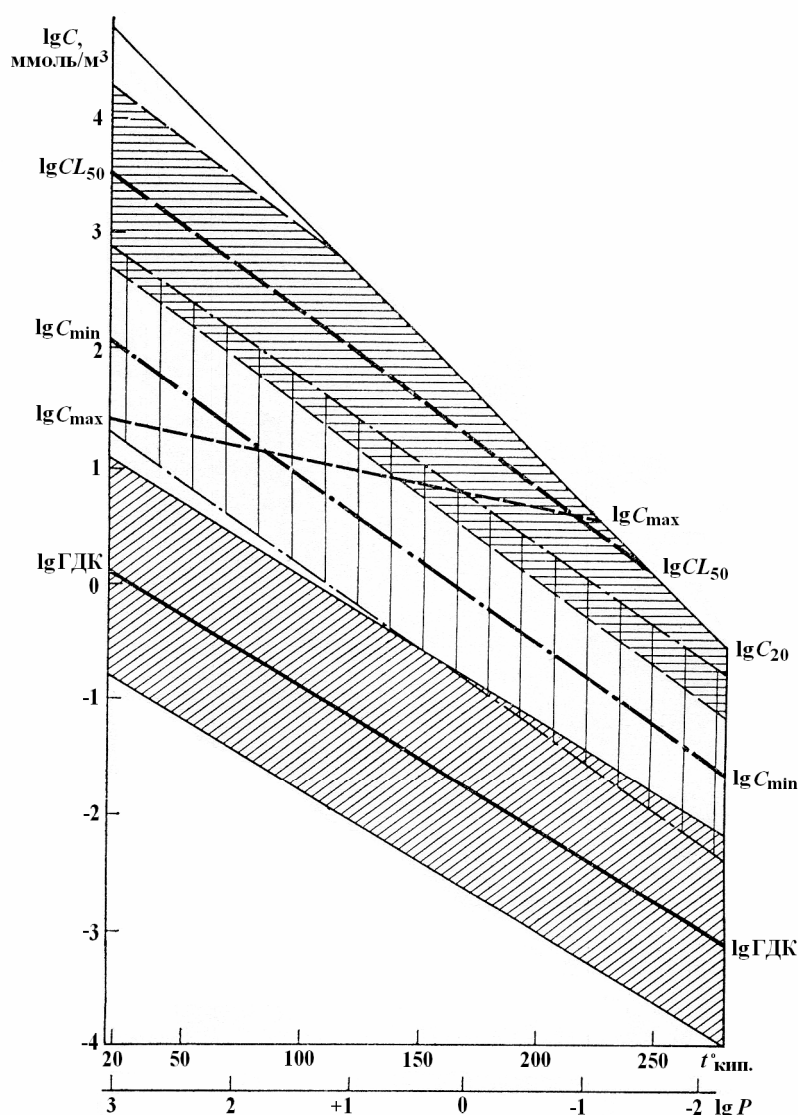


Рис. 9.1. Логарифми концентрацій шкідливих речовин, що насичують простір при 20° (C_{20}); максимальних концентрацій, що спостерігалися в робочій зоні ($C_{\max}$); CL_{50} ; $C_{\min}$ і ГДК залежно від $t^{\circ}_{\text{кип}}$ або $\lg P$ (жирні лінії). Тонкі лінії, паралельні жирним лініям, відзначають границі, в яких знаходяться 2/3 відповідних величин. Всі концентрації виражені в моль/м³. Лінії регресії приведені при їх графічному визначенні

9.3 Гігієнічна регламентація пилу, пестицидів, алергенів, канцерогенів і речовин, що викликають генетичні ефекти

У токсикології в основі регламентації пилу, що знаходиться у вдихуваному людиною повітрі, лежать вагові, виражені в мг/м³, концентрації. ГДК пилу є максимально разовими. Мета ГДК – попередити не тільки захворювання пневмоконіозами, але і бронхі-

тами. Існують спеціальні методичні вказівки до обґрунтування ГДК аерозолів (пилу і диму) фіброгенної дії.

При експериментальному дослідженні характеру дії пилу на тваринах (зазвичай щурах) застосовують інтратрахеальні та інгаляційні способи введення. Для обґрунтування ГДК в кожній серії дослідів використовують не менше 10-12 тварин і стільки ж контрольних. Після одноразового запилення тварин умертвляють через 3, 6 і 9 міс., а при слабофіброгенному пилу – через 12-15 міс. Дослідження ведуть патогістологічними методами. Критеріями оцінки служать характер і ступінь фіброзу та інших змін в легенях. Відзначають переважання вузликового або проміжного фіброзу, ступінь і характер склерозу.

ГДК пестицидів встановлюють на основі експериментальних досліджень за найчутливішими показниками, визначуваними на тваринах.

Регламентація алергенів, так само як і канцерогенів, має свої труднощі у визначенні порогових доз або концентрацій. В цьому випадку використовують статистичні прийоми для оцінки частоти і сили сенсibiliзуючої дії і визначення швидкості наростання титру антитіл. Імунологічні дослідження в оцінці такого роду речовин стали обов'язковими. Допустимий вміст алергенів обґрунтовується експериментальними дослідженнями на тваринах при інгаляції або контакті алергену зі шкірою і слизовими оболонками. Аплікації речовини повторюють від 4 до 30 разів. Вводять додатковий коефіцієнт запасу (від 2 до 10 залежно від інтенсивності алергічної дії) окрім звичайного коефіцієнту, отриманого за матеріалами загальнотоксичної дії даної речовини.

Вірогідність бластомогенної, мутагенної або інших видів специфічної дії з'ясовується під час попередньої оцінки речовини при аналізі його структурної формули, а потім дослідження ведуться за детально розробленою методикою в тривалих експериментах.

Онкологи і гігієністи довгий час не знаходили єдності в підходах до обґрунтування ГДК канцерогенів, висловлювалися вимоги повного виключення їх з навколишнього середовища. Досвід санітарії свідчить, що саме введення жорсткої ГДК служить стимулом для технічної думки в справі охорони навколишнього середовища. Допустимі величини викидів канцерогенних речовин повинні вста-

новлюватися мінімальними і реально досягатися при роботі машин і агрегатів в оптимальному в технічному відношенні режимі. В даний час необхідність регламентації канцерогенів стала очевидною.

ГДК для канцерогенів встановлюють в спеціальних тривалих дослідах, що проводяться не менше, ніж на двох видах тварин. Канцерогенну речовину вводять різними шляхами окремим групам тварин: інгаляційно, з їжею, нашкірними аплікаціями. Враховують число і терміни виникнення пухлин залежно від концентрації і тривалості експозицій або загальної дози речовини. Беруть до уваги розподіл пухлин по окремих органах; проводять їх патоморфологічне вивчення. Так, наприклад, ГДК для типового і сильного канцерогену – 3, 4-бензпірену – встановлено виходячи саме з його канцерогенної активності: вона рівна 0,00015 мг/м³.

Експеримент для обґрунтування ГДК речовин з генетичною активністю проводять на білих щурах, мишах і кроликах не менше, ніж на 3 поколіннях тварин. Залежно від ступеня небезпеки наслідків для потомства приймають коефіцієнти запасу від 20 до 100.

9.4 Біологічні гранично допустимі концентрації та експозиційні тести

Разом зі встановленням ГДК шкідливих речовин у повітрі виробничих приміщень, останніми роками проводяться роботи з обґрунтування біологічних гранично допустимих концентрацій (БГДК).

Річ у тому, що за вмістом шкідливої речовини в повітрі далеко не завжди можна судити про дозу отрути, поглинену людиною за робочий день. Перш за все, тут слід вказати на можливість проникнення шкідливої речовини в організм не тільки з вдихуванням повітрям, але й іншими шляхами – в основному через шкіру. Реакція на отруйні сполуки може залежати від статі та віку працівників, тяжкості виконуваних робіт, перенесених раніше захворювань, пристрасті до алкоголю, інтенсивності обмінних процесів і багатьох інших індивідуальних факторів, які важко враховуються. У зв'язку зі сказаним певною засадою в оцінці санітарно-гігієнічних умов праці є визначення отрути в організмі робочих. Матеріалом, використовуваним для цієї мети, зазвичай служить повітря, що видиха-

ється, кров або сеча; при роботі з органічними речовинами найчастіше досліджуються їх метаболіти. Як правило, всі аналізи, особливо з металами, ведуть суворо кількісно, оскільки багато речовин містяться в тілі людини і в нормі.

Основна задача зводиться до встановлення "критичної границі", тобто визначення тієї кількості отрути, яка циркулює в організмі, але не викликає ще інтоксикації.

Приведемо приклади біологічних ГДК для деяких неорганічних речовин: свинець у крові – 60 мкг/г; свинець у сечі – 0,2 мг/л; миш'як у сечі – 0,1 мг/л; сірковуглець у сечі – 0,015 мг/л. Органічні сполуки: трихлоретилен – за сумою метаболітів (трихлороцтова кислота і трихлоретанол) – 70-75 мг/л сечі; тетрахлоретилен (за метаболітом трихлороцтовою кислотою) до 30 мг/л сечі; анілін (за метаболітом пара-амінофенолом) – 10-12 мг/л сечі; динітро-ортокрезол – менше 20 мкг/г крові і т. д.

Корисна також кореляція, яка встановлюється між вмістом отруйної сполуки або її метаболіту в якому-небудь біосередовищі і концентрацією цієї сполуки в повітрі ("експозиційний тест"). Так, наприклад, показано, що виявлення мигдалевої кислоти (метаболіту стиролу) і атролактової кислоти (метаболіту α -метилстиролу) в сечі у людей можливе тільки в тому випадку, якщо концентрації стиролу і α -метилстиролу в повітрі були вище за їх ГДК.

Визначення БГДК не виключає необхідності встановлення ГДК для повітря робочої зони і не може замінити її, а є лише додатковим критерієм.

9.5 Особливості гігієнічної регламентації в СНД і за кордоном

Поняття гранично допустимої концентрації відрізняється від відповідних зарубіжних характеристик. Підкреслимо ще раз, що ГДК у повітрі робочої зони є максимально разовими.

У США є поняття "величина порогової границі". Воно включає середню концентрацію шкідливих речовин за зміну, при цьому їх разові концентрації, що спостерігаються протягом зміни, не лімітовані. Гігієністи США вважають, що середньозважені концентрації характеризують умови, при яких практично всі працівники можуть щодня піддаватися впливу без шкідливого результату. Разом з тим

вони визнають, що унаслідок широкого діапазону індивідуальної чутливості людини експозиція на рівні "порогової границі" або нижче неї може привести для окремих осіб до дискомфорту або професійного захворювання. Таким чином, нормативи, прийняті в США, не гарантують відсутність розвитку порушень стану здоров'я працівників. У США, Англії та інших капіталістичних країнах опубліковані переліки допустимих концентрацій шкідливих речовин у повітрі промислових приміщень не мають юридичної сили, а є лише рекомендаціями, які можуть використовуватися в якості робочих орієнтирів для оцінки і контролю складу повітря.

Величини допустимих концентрацій, рекомендовані в США, як правило, вищі, ніж наші ГДК, не дивлячись на те, що вони є середніми за зміну.

У США 73 % регламентацій засновано на орієнтовних експресному та статистичному методах і на експериментах на людях-добровольцях, тоді як в СНД практично всі ГДК базуються на експериментальних дослідженнях на тваринах з дуже короткочасними експозиціями на людях з подальшою перевіркою у виробничих умовах.

Таблиця 9.2

Розподіл прийнятих в СНД ГДК парів і газів і подібних концентрацій в США

Кількість речовин	Концентрація токсичних газів і парів, мг/м ³							
	ГДК СНД				США			
	< 0,1	0,1-1,0	1-10	> 10	< 0,1	0,1-1,0	1-10	> 10
у абсолютних величинах	73	153	138	68	39	83	74	190
у % до загальної кількості	17,4	35,0	32,1	15,5	10,0	21,6	19,1	49,3

Таблиця для загального порівняння ГДК СНД і величин порогових границь США, що відносяться до токсичних газів і парів (табл. 9.2), показує, що прийняті в СНД ГДК значно жорсткіші, оскільки найбільша група речовин відноситься до класів надзвичайно і високонебезпечних (52,4 %), у США таких тільки 31,6 %, а

майже половина "норм" виявляються оціненими як малонебезпечні. 26 речовин, регламентованих у нас як надзвичайно і високонебезпечні, в США віднесені до малонебезпечних.

З 226 надзвичайно і високонебезпечних речовин, ГДК яких встановлені в СНД, тільки 67 є в списку США і лише для 10 з них допустимі рівні співпадають, а останні в 2-240 разів перевищують радянські ГДК.

9.6 Гігієнічна стандартизація

Небезпека токсичної дії може бути знижена, крім встановлення граничного вмісту шкідливих речовин у повітрі робочої зони, ще обмеженням особливо токсичних летких домішок у окремих хімічних сполуках, сумішах, технічних рідинах, багатьох хімічних продуктах, а також відповідною регламентацією рецептур, технологічних процесів. Такий напрям гігієнічної регламентації отримав найменування гігієнічної стандартизації. Під останньою розуміється встановлення дозволених кількостей таких домішок, контроль за їх вмістом шляхом внесення вироблених обмежень до Державних стандартів, тимчасових або постійних технічних умовах.

Одним з найпоширеніших і відомих продуктів, які можуть містити високоотруйні домішки, є органічні розчинники. Звичайно це суміші непостійного складу, в яких кількості найнебезпечніших складових інгредієнтів або особливо небезпечних забруднюючих домішок можуть коливатися в значному діапазоні. Наприклад, у бензинах вміст ароматичних вуглеводнів, залежно від родовища нафти і способу отримання бензину, коливається від 3 до 40-50 %. У деревно-спиртових розчинниках або синтетичних і гідролізних спиртах значно варіює кількість найнебезпечнішого метилового спирту, а в бутилових спиртах – подразнюючих ненасичених сполук.

Високомолекулярні синтетичні матеріали містять залишки часом дуже токсичних мономерів (із-за неповної полімеризації або конденсації), а також інші леткі домішки багатьох інгредієнтів, що додаються (пластифікаторів, антиоксидантів та інших "добавок"). Наприклад, домішка вільного формальдегіду в різних зразках сечовиноформальдегідної смоли коливалася від 2 до 8 %. Отруйні до-

мішки вихідної сировини і високотоксичні напівпродукти, що утворюються в ході технологічних процесів, обумовлюють небезпеку готових продуктів. Відомо, що, наприклад, миш'як переходить в сірчану кислоту з сірчаного колчедану; миш'яковистий і фосфористий водні утворюються з відповідних неметалів, що містяться в карбіді кальцію.

Реальну небезпеку представляють продукти високотемпературної перегонки кам'яного вугілля, нафти, сланців завдяки утворенню в них поліциклічних вуглеводнів і серед них явного канцерогену (3, 4-бензпірену). Токсичні домішки небезпечні не тільки своєю загальнотоксичною дією, але і завдяки подразнюючому ефекту, що робить нестерпним навіть саме незначне забруднення основної сполуки, наприклад, вміст навіть 1 % ненасичених сполук в малотоксичних фторвуглеводнях.

Але залишається ще величезна кількість хімічних сполук, розчинників, різних технічних рідин, численних полімерних матеріалів (пластмас, синтетичних смол, каучуків, волокон і т. д.), рецептура яких і кількість особливо отруйних забруднень представляють небезпеку для здоров'я.

В основу гігієнічної стандартизації можуть бути покладені результати експериментальних токсикологічних досліджень нових хімічних речовин, їх сумішей, готових продуктів. Повинні враховуватися також умови їх отримання і застосування (нагрівання, механічна обробка, ступінь контакту і т. д.), натурні умови, концентрації в повітрі робочої зони, вплив (подразнюючий або інший) в залежності від рецептури або вмісту небезпечних домішок. У інших випадках гігієнічну стандартизацію корисно або навіть необхідно поширювати і на технологічний регламент, оскільки нагрівання до високих температур, наприклад, таких сполук, як фреони, хлоровані вуглеводні, фторовані полімери, представляють небезпеку отруєння продуктами деструкції самих сполук і забруднюючих їх домішок.

Гігієнічна стандартизація повинна також передбачати обов'язкове забезпечення всіх хімічних речовин, що випускаються, і продуктів спеціальними паспортами (сертифікатами), в яких указуються (крім посилань на ДСТУ або технічні умови) дані аналізу партії речовини (продукту) для можливості оцінки конкретного матеріалу і своєчасної профілактики.

У справі гігієнічної регламентації, зокрема, гігієнічної стандартизації, значна також роль санітарної хімії. Остання повинна своєчасно розробляти методи аналізу самих хімічних сполук, продуктів синтезу і найчутливіші методи визначення токсичних домішок в самих хімічних сполуках і хімічних товарах, а також в газопароповітряних сумішах навколишнього середовища, особливо при деструкції індивідуальних сполук або багатьох синтетичних матеріалів та інших речовин.



ЛІТЕРАТУРА

1. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филов В.А., Количественная токсикология. – Л.: Медицина, 1973. – 287с.
2. Титова Г.Н. Токсичность химических веществ. – Л.: Медицина, 1978. – 211с.
3. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ / С.Д. Заугольников и др. – Л.: Медицина, 1978. – 184 с.
4. Хоботова Э.Б. Методические указания к самостоятельной работе по дисциплине «Основы экологической токсикологии». – Х.: ХНАДУ, 2003. – 63 с.
5. Хоботова Е.Б. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Основы екологічної токсикології». – Х.: ХНАДУ, 2004. – 63 с.
6. Дмитриев М.Т., Казнина Н.И., Пинигина И.А. Санитарно-химический анализ загрязняющих веществ в окружающей среде. – М.: Химия, 1989. – 368 с.
7. Тищенко Н.Ф. Охрана атмосферного воздуха. Расчёт содержания вредных веществ и их распределение в воздухе. – М.: Химия, 1991. – 368 с.
8. Хоружая Т.А. Методы оценки экологической опасности. – М.: "Экспертное бюро-М.", 1998. – 224 с.
9. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. – М.: Эдиториал УПСС, 1999. – 256 с.
10. Юрин В.М. Основы ксенобиологии. – Мн.: Новое знание, 2002. – 267 с.
11. Голдовская Л.Ф. Химия окружающей среды. – М.: Мир, 2005. – 296 с.
12. Шумейко В.М., Глуховський І.В., Овруцький В.М., Шевчук В.Я., Шумейко О.В., Глуховський В.В., Овруцький О.В. Екологічна токсикологія. – К.: АТ «Видавництво «Столиця», 1998. – 204 с.
13. Хоботова Е.Б., Уханьова М.І. Основи екологічної токсикології. Тестові завдання до контролю знань студентів напряму «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування». – Х.: ХНАДУ, 2008. – 69 с.

ДОДАТОК

Таблиця А1

Величини біологічної активності хімічних зв'язків нормованих сполук різних гомологічних рядів

Хімічні зв'язки	l_i , л·ммоль ⁻¹	Ряди сполук
1	2	3
$\text{>C} - \text{H}$	0,8	Насичені, ненасичені, циклічні, нециклічні та заміщені вуглеводні
$\text{>C} - \text{H}$	21273,9	Насичені альдегіди (у карбонільної групи)
$\text{>C} - \text{C} <$	51,4	Насичені нециклічні вуглеводні
$\text{>C} - \text{C} <$	173,7	Насичені циклічні вуглеводні
$\text{>C} = \text{C} <$ (співв'язаний зв'язок)	242,4	Ненасичені нециклічні вуглеводні
$\text{>C} = \text{C} <$	451,8	Неграничні нециклічні вуглеводні
$\text{>C} = \text{C} <$	1126,5	Незаміщені ароматичні вуглеводні
$\text{>C} = \text{C} <$	507,9	Заміщені ароматичні вуглеводні з одним і двома бічними ланцюгами
$\text{>C} = \text{C} <$	7057,9	Заміщені ароматичні вуглеводні з ненасиченим бічним ланцюгом
$-\text{C} \equiv \text{C}-$	2097,1	Ненасичені вуглеводні з потрійним зв'язком
$\text{>C} - \text{N} <<$	- 6242,7	Нітросполуки аліфатичного ряду (один зв'язок у вуглецю)
$\text{>C} - \text{N} <<$	154446,3	Нітросполуки аліфатичного ряду (чотири зв'язки $\text{>C} - \text{N} <<$ у вуглецю) з тетранітрометану
$\text{>C} - \text{N} <<$	119027,8	Циклічні мононітросполуки
$\text{>C} - \text{N} <<$	27970,0	Ароматичні мононітросполуки
$\text{>C} - \text{N} <<$	77851,5	Ароматичні динітросполуки
$\text{>C} - \text{N} <<$	66442,0	Ароматичні тринітросполуки
$\text{>C} - \text{N} <<$	6113,5	Первинні аліфатичні аміни

1	2	3
$\text{>C} - \text{N} <<$	1565,7	Вторинні аліфатичні аміни
$\text{>C} - \text{N} <<$	3266,2	Третинні аліфатичні аміни
$\text{>C} - \text{N} <<$	35914,6	Аліфатичні діаміни
$\text{>C} - \text{N} <<$	97551,4	Циклічні аміни
$\text{>C} - \text{N} <<$	33302,0	Ароматичні аміни
$\text{>C} - \text{N} <<$	16680,8	Аміди
$\text{>C} - \text{N} <<$	4817,6	Гетероциклічні сполуки
$\text{>C} = \text{N} -$	9635,2	Гетероциклічні сполуки
$-\text{C} \equiv \text{N}$	97856,8	Ціаніди
$\text{>C} - \text{O} -$	21987,7	Нециклічні окисли
$\text{>C} - \text{O} -$	2465,7	Гетероциклічні окисли
$\text{>C} - \text{O} -$	68,1	Аліфатичні прості ефіри
$\text{>C} - \text{O} -$	6535,3	Складні ефіри насичених спиртів
$\text{>C} - \text{O} -$	10306,9	Складні ефіри ненасичених спиртів
$\text{>C} = \text{O}$	213,8	Насичені кетони
$\text{>C} = \text{O}$	8753,8	Циклічні насичені кетони
$\text{>C} = \text{O}$	– 12517,8	Насичені альдегіди (у карбонільної групи)
$-\text{O} - \text{H}$	8507,9	Органічні кислоти
$-\text{O} - \text{H}$	– 21648,2	Одноатомні насичені спирти
$-\text{O} - \text{H}$	100223,6	Ненасичені спирти
$-\text{O} - \text{H}$	– 5214,5	Ароматичні спирти
$\text{>N} - \text{H}$	283,3	Аміак
$>>\text{N} - \text{O} -$	2230,3	Оксиди азоту

1	2	3
$\text{>N}=\text{O}$	4460,6	Оксиди азоту
$-\text{N}=\text{C}<$	1644538,3	Аліфатичні ізоціани
$-\text{N}=\text{C}<$	139778,4	Ароматичні ізоціани
$\text{>N}-\text{N}<$	318864,8	Неорганічні аміни

Характеристика фізико-хімічних властивостей

№	Символ	Назва	Одиниці ви- мірювання	Умови, за яких установлено чисельне зна- чення власти- востей	Границі ко- ливань чи- сельних зна- чень власти- востей
1	2	3	4	5	6
1	M	Молекулярна вага			28-280
2	d	Щільність	г/см ³	20°; по відно- шенню до води при 4°	0,645-2,89
3	ν	Молярний об'єм	см ³	$\nu = \frac{M}{d}$	36,8-223,0
4	n_D	Показник заломлення		20°	1,283-1,685
5	R	Молекулярна рефракція	см ³		6,7-52,0
6	$t_{\text{пл}}$	Температура плавлення	°C		-190-+178
7	$t_{\text{кип}}$	Температура ки- піння	°C	760 мм Hg	-103-+258
8	P	Тиск насичених парів	мм Hg	25°	0,15-10 ⁵
9	P_t	Те саме	мм Hg	При темп. t_e	429-1324
10	t_e	Температура	°C	Моль пари ре- човини займає 22,414 л і пар знаходиться в рівновазі зі своєю рідиною	-113-+239
11	$\frac{dt}{dp_t}$	Швидкість зміни $t_{\text{кип}}$ з тиском	°C/мм Hg	25°	0,02-82
12	$\frac{dt}{dp_p}$	Те саме	°C/мм Hg	10 мм Hg	0,33-0,58
13	d_k	Критична щіль- ність	г/см ³		0,230-0,776

1	2	3	4	5	6
14	t_k	Критична температура	°C		92-611
15	P_k	Критичний тиск	атм.		22,4-74,2
16	$L_{пл}$	Прихована теплота плавлення	ккал/моль		0,4-5,0
17	$L_{випар}$	Прихована теплота випаровування	Те саме	При $t_{кип}^o$	3,2-12,0
18	$L_{зг}$	Теплота згорання	Те саме	Газ при постійному тиску і 25°	63-3963
19	$L_{утв}$	Теплота утворення газу	Те саме	25°	-90-+44
20	$\Delta F_{утв}$	Звідна енергія утворення газу	Те саме		-84,0-+88,4
21	$\lg K$	Логарифм коефіцієнта розподілу оливкове масло/вода			-1,5-+5,5
22	$\lg \lambda$	Логарифм коефіцієнта розподілу вода/повітря			-1,72-+4,7
23	σ	Поверхневий натяг	дін/см	20°	12,5-51,0
24	η	Кінематична в'язкість	Сантистокс	20°	0,2-108
25	S	Розчинність	ммоль/л	20°	0-∞
26	C_p	Теплоємність	$\frac{\text{кал}}{\text{моль} \cdot ^\circ \text{K}}$	27° і постійний тиск	15,6-114,6
27	C_p^p	Теплоємність пари	Те саме	25° і 1 атм.	8,5-50,6
28	λ	Коефіцієнт теплопровідності	$\frac{\text{кал}}{\text{см} \cdot ^\circ \text{C}}$	Рідина	$(0,24-0,65) \cdot 10^5$
29	μ	Дипольний момент	дебай	25°; розчин у бензолі	0-4,3
30	ϵ	Діелектрична стала		25°; рідина; виміряна при частоті 10^5	1,8-58,0

1	2	3	4	5	6
31	V	1-й потенціал іонізації	Електрон-вольт (еВ)		7,7-12,4
32	S _p	Ентропія рідини	$\frac{\text{кал}}{\text{моль} \cdot ^\circ \text{C}}$	25°	33,1-93,9
33	S _г	Ентропія газу	Те саме	25°	52-120

Таблиця А3

Рівняння, які пов'язують показники токсичності летких органічних сполук з їх фізико-хімічними сталими

Показник токсичності	Рівняння
lg CL ₅₀ , ммоль·л ⁻¹	$\lg CL_{50} = 0,08 - 0,011 \cdot M$ $\lg CL_{50} = 0,11 - 1,20 \cdot d$ $\lg CL_{50} = -1,6 - 0,010 \cdot t_{\text{пл}}^\circ$ $\lg CL_{50} = -0,02 - 0,009 \cdot t_{\text{кип}}^\circ$ $\lg CL_{50} = 0,98 - 0,063 \cdot \sigma$ $\lg CL_{50} = 6,09 - 4,94 \cdot n_D$ $\lg CL_{50} = 0,16 - 0,047 \cdot R$
lg C _{min} , ммоль·л ⁻¹	$\lg C_{\min} = 2,76 - 3,64 \cdot n_D$ $\lg C_{\min} = -0,5 - 0,88 \cdot \sigma$
lg CN ₅₀ , ммоль·л ⁻¹	$\lg CN_{50} = 0,75 - 0,013 \cdot M$ $\lg CN_{50} = 0,68 - 1,232 \cdot d$ $\lg CN_{50} = 0,49 - 0,039 \cdot R_D$ $\lg CN_{50} = 0,345 - 0,0094 \cdot t_{\text{кип}}^\circ$
lg CN ₅₀ , мг·л ⁻¹	$\lg CN_{50} = 1,55 + 0,00916 \cdot M - 1,537 \cdot d - 0,03 \cdot R_D - 0,00732 \cdot t_{\text{кип}}^\circ + \lg M$
lg ГДК, ммоль·м ⁻³	$\lg \text{ГДК} = -0,09 - 0,01 \cdot M$ $\lg \text{ГДК} = 0,35 - 1,48 \cdot d$ $\lg \text{ГДК} = -1,39 - 0,008 \cdot t_{\text{пл}}^\circ$ $\lg \text{ГДК} = -0,4 - 0,006 \cdot t_{\text{кип}}^\circ$ $\lg \text{ГДК} = 4,15 - 3,57 \cdot n_D$ $\lg \text{ГДК} = -0,35 - 0,03 \cdot R$ $\lg \text{ГДК} = 0,48 \lg P - 1,0$
lg ГДК, мг·м ⁻³	$\lg \text{ГДК} = 0,48 \lg P - 1,0 + \lg M$ $\lg \text{ГДК} = 1,12 - 0,058 \cdot \sigma + \lg M$ $\lg \text{ГДК} = 14,2 - 10 \cdot n_D + \lg M$ $\lg \text{ГДК} = -1,2 - 0,012 \cdot t_{\text{пл}}^\circ + \lg M$ $\lg \text{ГДК} = 0,40 - 0,01 \cdot M + \lg M$ $\lg \text{ГДК} = 0,6 - 0,01 \cdot t_{\text{кип}}^\circ + \lg M$ $\lg \text{ГДК} = 1,6 - 2,2 \cdot d + \lg M$

Поправки до lg ГДК, пов'язані з хімічною будовою сполук

Характеристика групи сполук	Величина поправки
Насичені аліфатичні вуглеводні	+ 0,5
Насичені кетони, спирти, прості та складні ефіри жирного ряду	+ 0,5
Вуглеводні циклічні насичені і ароматичні (за винятком бензолу і його найближчих гомологів)	+ 0,5
Сполуки з потрійним зв'язком в прямому ланцюзі	– 0,5
Аміни жирного ряду	– 1,0
Анілін і його похідні	– 1,0
Ангідриди кислот	– 1,0
Циклічні сполуки, які містять в бічному ланцюзі групу –NO ₂	– 1,0
Сполуки з групою –ONO ₂ в прямому ланцюзі	– 1,0
Сполуки з подвійним або потрійним зв'язком і наявністю якої-небудь групи з числа (Cl, Br, F, NO ₂ , OH) в прямому ланцюзі	– 1,0
Сполуки, які містять епоксигрупу	– 1,5
Фосфорорганічні сполуки	– 1,5
Альдегіди	– 1,5
Сполуки, які відщеплюють групу CN	– 2,0

Співвідношення між різними показниками токсичності і ГДК

Показник токсичності і рівняння	Розмірності величин, що зіставляються	Область використання рівняння
$CL_{50} \approx 0,5CL_{100}$	В однаковій розмірності	Для парів органічних сполук
$CL_0 \approx 0,15CL_{50}$	Те саме	Те саме
$C_{\min} \approx 0,014CL_{50}$	»	»
$ГДК \approx 0,066C_{\min}$	»	»
$ГДК \approx 0,0013CL_{50}$	»	»
$\lg CL_{50} = 0,84\lg DL_{50} - 2,33$	ммоль/л і ммоль/кг	Виключаючи пестициди
$\lg C_{\min} = 0,68\lg DL_{50} - 3,4$	Те саме	Те саме
$\lg C_{\min} = 0,76\lg CL_{50} - 1,62$	ммоль/л	»
$\lg ГДК = 0,72\lg CL_{50} - 0,31$	ммоль/м ³ і ммоль/л	»
$\lg ГДК = 0,77\lg C_{\min} + 0,91$	Те саме	»
$\lg ГДК = 0,88\lg DL_{50} - 2,29$	ммоль/м ³ і ммоль/кг	»
$ГДК = 0,0008DL_{50}$	В однаковій розмірності на м ³ і на 1 кг	Органічні аерозолі разом з пестицидами
$ГДК = 0,0008DL_{50} + 0,146$	Те саме	Для пестицидів
$ГДК = 0,0017DL_{50}$	»	Для фосфорорганіки
$ГДК = 0,0012DL_{50}$	»	Для хлорорганіки
$ГДК = 0,072 - 0,53 \cdot 10^{-4} DL_{50}$	»	Для пестицидів
$ГДК = 0,0075K_k - 10^{-7} DL_{50} + 0,00017 DL_{50} \cdot K_k$, де K_k – коефіцієнт кумуляції	»	—
$\lg ГДК = 0,88 + 0,61\lg C_{\text{подрозн. (кішки)}}$	мг/м ³ і мг/л	Для парів органічних сполук
$\lg ГДК = 1,25 + 0,57\lg C_{\text{подрозн. (кролика)}}$	Те саме	Те саме
$\lg ГДК = 1,94 + 0,76\lg C_{\text{подрозн. (людини)}}$	»	»
$\lg ГДК = 1,16 + 0,37\lg CL_{50} + 0,47\lg C_{\text{подрозн. (людини)}}$	»	»

Токсичний ефект газо-аерозольних сумішей різного складу

Посилення токсичного ефекту	"Незалежна" дія компонентів	Зменшення токсичного ефекту
SO ₂ + аерозоль хлористого натрію	SO ₂ + аерозоль (розмір частинок аерозолю близько 2 мкм)	Аерозоль мінерального масла + пари азотної кислоти
SO ₂ + аерозоль сульфату цинкоамонію		
SO ₂ + аерозоль хлористого калія	Акролеїн + аерозоль мінерального масла	Акролеїн + гасовий дим
SO ₂ + аерозоль хлористого марганцю	Акролеїн + гасовий дим	Соляна кислота + аерозоль луку
SO ₂ + бактерійний аерозоль		
SO ₂ + вугільний пил	SO ₂ + аерозоль хлористого натрію (спостереження на людях – добровольцях)	SO ₂ + аерозоль луку
SO ₂ + гасовий дим		
SO ₂ + аміак + оксиди азоту + аерозоль сірчаної кислоти		
SO ₂ + туман сірчаної кислоти		
SO ₂ + аерозоль сірчаної кислоти	SO ₂ + графітовий пил	
Озон + аерозоль сірчаної кислоти		
Гасовий дим + туман сірчаної кислоти		
Озон + аерозоль масла		
Двоокис азоту + аерозоль масла		
Пари формальдегіду + аерозоль мінерального масла		
Пари формальдегіду + аерозоль хлористого натрію		
Пари формальдегіду + аерозоль солей кремнію		
Пари вуглеводнів + аерозоль окислу алюмінію		
Ацетальдегід + гасовий дим		
3,4-бензпірен + канална сажа		
Аміак + вугільний пил		

ЗМІСТ

ВСТУП	3
1 ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧІ ТА МЕТОДИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ. КЛАСИФІКАЦІЯ ПРОМИСЛОВИХ ШКІДЛИВИХ РЕЧОВИН (ОТРУТ)	4
1.1 Предмет, задачі та методи екологічної токсикології	4
1.2 Промислові отрути та їх класифікації	8
2 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІЇ ПРОМИСЛОВИХ ОТРУТ. ОСНОВНІ ЕЛЕМЕНТИ ТОКСИКОМЕТРІЇ ТА КРИТЕРІЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРОМИСЛОВИХ ОТРУТ	23
2.1 Основні положення теорії рецепторів	23
2.2 Загальне і специфічне в дії промислових отрут	24
2.3 Співвідношення між концентрацією (дозою) отрути, часом її впливу і виникаючим ефектом	27
2.4 Основні елементи токсикометрії та критерії токсичності промислових отрут	31
3 ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ ОТРУЄННЯ	45
3.1 Гострі і хронічні отруєння	45
3.2 Порогові концентрації при однократному впливі отрути	48
3.3 Хронічні інтоксикації при інтермітуючих впливах отрути	51
4 ТОКСИКОКІНЕТИКА	60
4.1 Параметри токсикокінетики	61
4.2 Основні токсикокінетичні залежності	66
4.3 Кінетика токсичного ефекту	74
4.4 Розрахунок відсотка вмісту в крові карбоксигемоглобіну	75
5 ЗВ'ЯЗОК СКЛАДУ, БУДОВИ І ВЛАСТИВОСТЕЙ ХІМІЧНИХ СПОЛУК ІЗ ПОКАЗНИКАМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ	88
5.1 Залежність сили токсичної дії органічних сполук від їх складу, будови і властивостей	90
5.2 Зміна токсичності в гомологічних рядах органічних сполук і їх використання для розрахунку	94
5.3 Зв'язки показників токсичності органічних сполук з їх фізико-хімічними характеристиками	99
5.4 Рівняння для розрахунків показників токсичності і ГДК органічних сполук	106

5.5 Зв'язок токсичності неорганічних сполук з їх будовою і фізико-хімічними властивостями	115
6 КУМУЛЯЦІЯ І ЗВИКАННЯ	145
6.1 Матеріальна і функціональна кумуляція промислових отрут	145
6.2 Кількісна оцінка кумулятивних властивостей промислових отрут	146
6.3 Звикання до промислових отрут	149
6.3.1 Адаптація і звикання	150
6.3.2 Звикання до отрут як фаза хронічної інтоксикації	151
6.3.3 Кумуляція і звикання. Вміст речовини у крові тварин при звиканні до неї та при зриві звикання	154
6.4 Стан неспецифічно підвищеної опірності (СНПО)	155
6.5 Різноманітні особливості звикання	158
6.5.1 Звикання до отрут із специфічною дією	158
6.5.2 Звикання до отрут в різні вікові періоди	159
6.5.3 Звикання при різних режимах впливу промислових отрут	160
6.5.4 Звикання при комбінованому і комплексному впливові	166
6.6 Імовірні механізми звикання	166
7 КОМБІНОВАНА ДІЯ ОТРУТ	176
7.1 Токсичний ефект при впливі декількох шкідливих речовин	176
7.2 Графічні методи оцінки комбінованої дії отрут	177
7.3 Гострий і хронічний комбінований вплив отрут	184
7.4 Гранично допустимі концентрації шкідливих речовин при їх сумісній присутності в зовнішньому середовищі	188
7.5 Токсичні ефекти при впливі паро-газо-аерозольних сумішей	189
7.6 Токсичні ефекти при сумісному впливі хімічних і фізичних факторів виробничого середовища	192
8 НАДХОДЖЕННЯ, ТРАНСПОРТУВАННЯ, РОЗПОДІЛ І ВИДІЛЕННЯ ПРОМИСЛОВИХ ОТРУТ ІЗ ОРГАНІЗМУ	208
8.1 Проникнення через мембрани	208
8.2 Всмоктування з дихальних шляхів	213
8.3 Всмоктування із ШКТ	218

8.4 Всмоктування через шкіру	220
8.5 Транспортування, розподіл і депонування отрут	223
8.6 Перетворення отруйних сполук	227
8.7 Вікові та статеві особливості метаболізму органічних отрут	230
8.8 Виділення отрут із організму	230
9 ГІГІЄНІЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ	245
9.1 Історія виникнення гігієнічної регламентації та її задачі	245
9.2 Методи встановлення ГДК шкідливих речовин у повітрі робочої зони	247
9.3 Гігієнічна регламентація пилу, пестицидів, алергенів, канцерогенів і речовин, що викликають генетичні ефекти	254
9.4 Біологічні гранично допустимі концентрації та експозиційні тести	256
9.5 Особливості гігієнічної регламентації в СНД і за кордоном	257
9.6 Гігієнічна стандартизація	259
ЛІТЕРАТУРА	262
ДОДАТОК	263

Навчальне видання

Е.Б. ХОБОТОВА
М.І. УХАНЬОВА
О.М. КРАЙНЮКОВ

ОСНОВИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Навчальний посібник

Відповідальний за випуск *В.В. Даценко*

Редактор _____

Технічний редактор _____

Комп'ютерна верстка _____

Дизайн обкладинки _____

План 20__ р. Поз. 29.

Підписано до друку Формат 60×84 1/16. Папір офсетний.

Гарнітура Times New Roman Cyr. Віддруковано на різнографі.

Ум. друк. арк. 12,54. Обл.-вид. арк. 5.

Зам. № . Тираж прим. Ціна договірна.

ВИДАВНИЦТВО
Харківського національного автомобільно-дорожнього
університету

Видавництво ХНАДУ, 61002, Харків-МСП, вул.
Петровського, 25.

Тел. /факс: (057)700-38-64; 707-37-03,
e-mail: rio@khadi.kharkov.ua

Свідоцтво Державного комітету інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення України про внесення суб'єкта
видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і
розповсюджувачів видавничої продукції, серія № ДК №897 від
17.04 2002 р.