

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний автомобільно-дорожній університет

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

для практичних занять студентів по дисципліні
“Основи екологічної токсикології”

Харків 2006



Екологічна токсикологія – це наука, яка вивчає взаємодію організму та отрут, які зустрічаються у виробничих умовах. Основними її завданнями є токсикологічна оцінка нових промислових речовин та їх гігієнічна регламентація; регламентація при спільній дії кількох токсичних речовин, або промислових отрут та інших факторів; комплексна оцінка небезпеки токсичних агентів при їх одноразовому вступу до організму людини з повітрям, водою та їжею; встановлення зв'язків між фізико-хімічними властивостями промислових органічних речовин і їх токсичністю; вивчення спецефічної дії промислових речовин в різних органах та системах організму. Екологічна токсикологія стоїть на сторожі здоров'я здорових. Жодна хімічна сполука не вводиться до промислового виробництва або використання без попередньої токсикологічної оцінки.

Ціль методичних вказівок – допомогти студентам в оволодінні матеріалом основних тем дисципліни: “Токсикометрія”, “Класи небезпеки речовин”, “Гострі та хронічні отруєння”, “Зв'язок складу, будови та властивостей хімічних сполук з показниками їхньої токсичності”, “Токсикокінетика”. Велика увага надається вирішенню задач по цих темах.

Тема №1

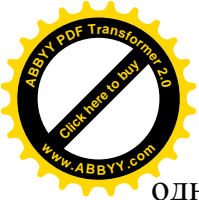
ТОКСИКОМЕТРІЯ

Теоретична частина

Практичний інтерес подають концентрації отрут у повітрі, а також дози речовин, здатні визвати будь-які зміни в організмі. Усі дози чи концентрації отрут, спричиняючі визначений ефект, поділяють на летальні (ЛД, ЛК) та не смертельні чи ефективні (ЕД, ЕК). Смертельні дози та концентрації можуть визвати поодинокі випадки загибелі (ЛД_{min}, ЛК_{min}), або загибель усіх тварин, що випробуються, (ЛД_{max} або ЛД₁₀₀; ЛК_{max} або ЛК₁₀₀). Найчастіше у літературі вказують величини статистично найбільш достовірні – **середньосмертельні дози та концентрації** – ЛД₅₀ і ЛК₅₀. Середня смертельна концентрація в повітрі ЛК₅₀ – це концентрація речовини, яка призводить до загибелі 50% тварин, при двох-, чотирьохгодинному інгаляційному впливу. Середня смертельна доза ЛД₅₀ – це доза речовини, яка призводить до загибелі 50% тварин, при одноразовому уведенню у шлунок. Середня смертельна доза при нанесенні на шкіру ЛД₅₀ – це доза речовини, яка призводить до загибелі 50% тварин, при одноразовому нанесенні на шкіру.

Концентрацію речовин виражають в одиницях маси на одиницю об'єму ($\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$, $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$). Дози виражаються у одиницях маси чи об'єму отрути на одиницю маси тварин ($\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Порогові дози та концентрації. Порогом одноразового впливу (K_{min} чи Lim_{ac} , D_{min}) вважають мінімальну концентрацію чи дозу, що викликає при



одноразовому впливі зміну показників, характеризуючих стан життєдіяльності організму.

Поріг хронічного впливу (Lim_{cr}) – це мінімальна концентрація шкідливої речовини, що викликає шкідливий вплив у хронічному експерименті по 4 г 5 разів на тиждень протягом не менш 4 місяців.

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

$$Z_{ac} = \frac{LK_{50}}{Lim_{ac}}$$

Це відношення показує розмах концентрацій, які справляють дію на організм при одноразовому впливі.

Зоною хронічної дії (Z_{cr}) називають відношення порога гострого впливу (Lim_{ac}) до порогу хронічного впливу (Lim_{cr})

$$Z_{cr} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{cr}}$$

Це відношення показує наскільки великий розрив між концентраціями, які викликають початкові явища інтоксикації при одноразовому та тривалому потраплянні до організму. Чим менш зона гострого впливу, тим шкідливіше речовина, бо навіть невеличке перевищення порогової концентрації може дати смертельного ходу. Чим ширше зона хронічної дії, тим шкідливіше речовина, так як концентрації, що завдають хронічну дію, значно менші тих, що викликають гостре отруєння. Хронічні отруєння при дії таких речовин розвиваються скрито, непомітно.

У токсикології величини зон, як правило, використовуються з вказівкою їх реальних меж або хоча б нижніх меж, так як одна та сама зона може мати місце при зовсім різних рівнях токсичності. Наприклад, Z_{ac} має одну й ту ж величину (100) у наступних різних випадках

$$LK_{50} = 1 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

$$Lim_{ac} = 0,01 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

$$LK_{50} = 10 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

$$Lim_{ac} = 0,1 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

Коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО). Цей показник був запропонований І.В.Саноцьким (1964р.) для кількісного вираження ефективної токсичності. КМІО дорівнює відношенню K_{20° і LK_{50}

$$КМІО = \frac{K_{20^\circ}}{LK_{50}}$$

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

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



де p – тиск насичених парів в мм ртутного стовпа, M – молярна маса, $g \cdot \text{mоль}^{-1}$.

Гранично допустима концентрація (ГДК). У залежності від об'єкта забруднення розрізняють наступні тлумачення ГДК: 1) ГДК – така максимальна концентрація забруднюючої речовини в атмосфері, віднесена до визначеної години осереднення, що при періодичному впливі, чи протягом усього життя людини не робить на нього шкідливого впливу, включаючи віддалені наслідки, і на навколишнє середовище в цілому; 2) у водній гігієнічній токсикології під ГДК забруднюючої речовини розуміють максимальну концентрацію, при якій речовина не робить прямого чи опосередкованого впливу на здоров'я і не погіршує гігієнічні умови водокористування; 3) ГДК – максимальна масова частка забруднюючої речовини в ґрунті, не зухвалого, прямого чи непрямого впливу на навколишнє середовище чи здоров'я людини.

Розрізняють: ГДК максимально разова в повітрі робочої зони (ГДК_{pz}), ГДК максимально разова на території підприємства ($\text{ГДК}_{\text{пп}}$), ГДК в атмосферному повітрі населеного пункту ($\text{ГДК}_{\text{ап}}$), ГДК у водоймах рибогосподарського водокористування, ГДК у водоймах господарсько-питного і культурно-побутового водокористування, ГДК у продуктах харчування, ГДК в орному шарі ґрунту. Дослідження останнього привели до висновку про відсутність нижніх безпечних порогів при впливі канцерогенів, іонізуючої радіації.

З погляду промислової токсикології цікаві два варіанти ГДК: ГДК_{pz} і $\text{ГДК}_{\text{пп}}$. Для робочої зони встановлюється ГДК_{pz} . Під робочою зоною розуміють простір у двох метрах від підлоги, де знаходяться місця перебування працюючих. ГДК_{pz} – це концентрація забруднюючої речовини, що при щоденній роботі протягом 8г, але не більш 41г у тиждень протягом усього робочого стажу, не може викликати захворювань чи відхилень у стані здоров'я в процесі роботи у віддалений термін дійсного і наступного покоління.

ГДК на території підприємства приймається рівним $0,3 \text{ ГДК}_{\text{pz}}$, тобто на території підприємства потрібно більш висока якість повітря в порівнянні з повітрям робочої зони.

$\text{ГДК}_{\text{ап}} \leq \text{ГДК}_{\text{pz}}$, тому що мова йде про перебування людини протягом необмеженого часу в забрудненій атмосфері, наприклад, будинку. На прикладі SO_2 можна показати співвідношення даних величин ГДК:

$$\begin{aligned}\text{ГДК}_{\text{pz}} &= 10 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}, \\ \text{ГДК}_{\text{пп}} &= 3 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}, \\ \text{ГДК}_{\text{ап}} &= 0,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.\end{aligned}$$

В умовах великих міст (з населенням більш 200 тис. чоловік) і курортів $\text{ГДК}_{\text{мр}} = 0,8 \text{ ГДК}_{\text{ап}}$. Класифікація ГДК приведена на рис.1.

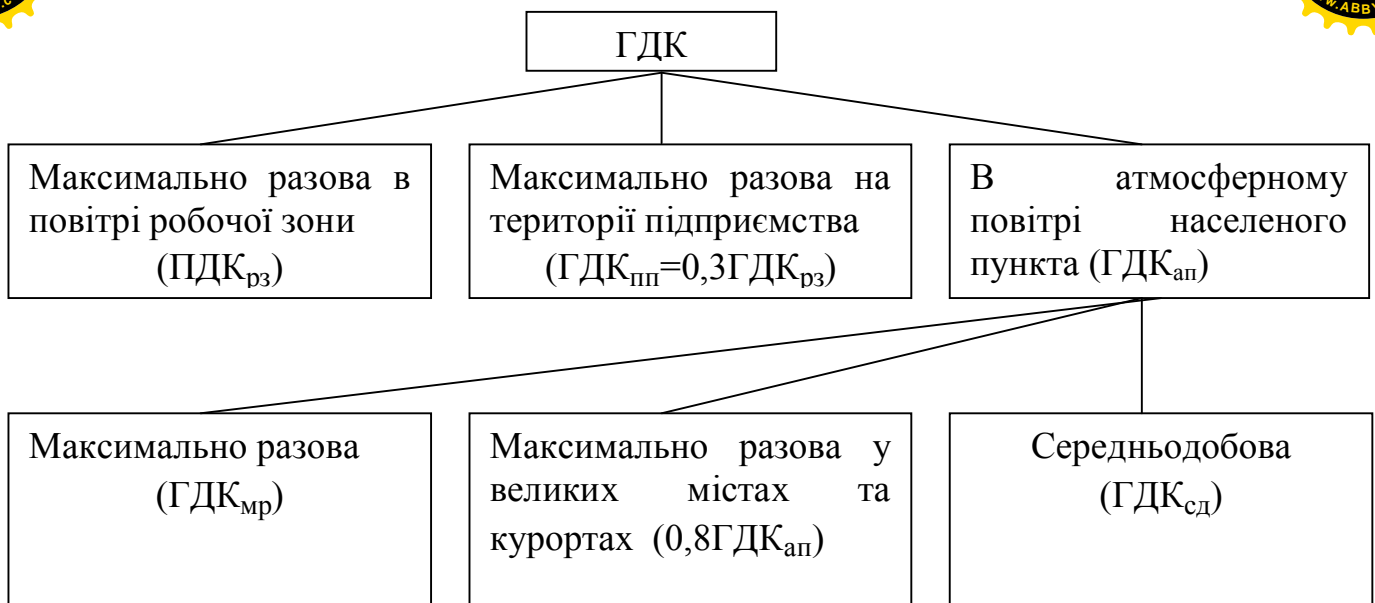


Рис.1. Класифікація гранично допустимих концентрацій.

Розрізняють максимально разову і середньодобову концентрацію забруднюючих речовин. Максимально разова концентрація визначається за 20 хв, тобто відбираються проби протягом даного відрізка часу. Середньодобові концентрації визначаються протягом доби: проби беруться щогодини 4 рази.

Для деяких видів забруднюючих речовин величини ГДК не визначені, для них вводяться ОБРВ – орієнтовно безпечні рівні впливу, що визначаються, найчастіше, розрахунковим шляхом.

Гранично допустима концентрація отрути визначається експериментальним шляхом і встановлюється на рівні в 2-3 рази більш низькому, чим Lim_{cr} . Цей коефіцієнт зниження називається коефіцієнтом запасу (K_3). Величина його тим більше, чим менша зона гострої дії, чим більше зона хронічної дії, КМІО і можливість надходження речовини через неушкоджену шкіру, чи

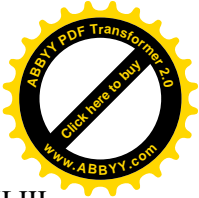
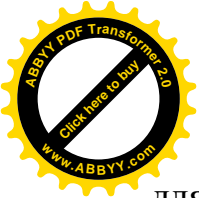
$$K_3 = \frac{a \cdot Z_{cr} \cdot КМІО}{Z_{ac}},$$

де a – коефіцієнт пропорційності (для пар летких рідин $a=1$).

Відношення $КМІО/Z_{ac} < 5$, якщо це відношення ≥ 5 , то небезпека отруєння вже не зростає і, отже, не слід збільшувати K_3 при встановленні ГДК.

У вітчизняній промисловій токсикології K_3 звичайно коливається від 2 (для дратівних отрут) до 50 (для деяких інсектицидів). Якщо виявлені специфічні властивості – сенсibiliзуючі, мутагенні чи канцерогенні, то $K_3 \geq 10$. У ЗША $K_3 \leq 1,3$.

Відносна токсичність промислових отрут. Оцінити токсичність отрут можна декількома методами. По-перше, І.В.Саноцьким (1970р.) був запропонований метод оцінки відносної токсичності по безперервній шкалі, де за 0% приймається токсичність вуглекислого газу CO_2 , значення LK_{50} якого



для мишей складає $10000 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, а за 100% - токсичність найбільш отрутних фосфоорганічних пестицидів із $\text{ЛК}_{50}=0,0001 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$. Ступінь відносної токсичності будь-яких речовин визначається по побудованому на зазначених опорних крапках графіку (рис.2).

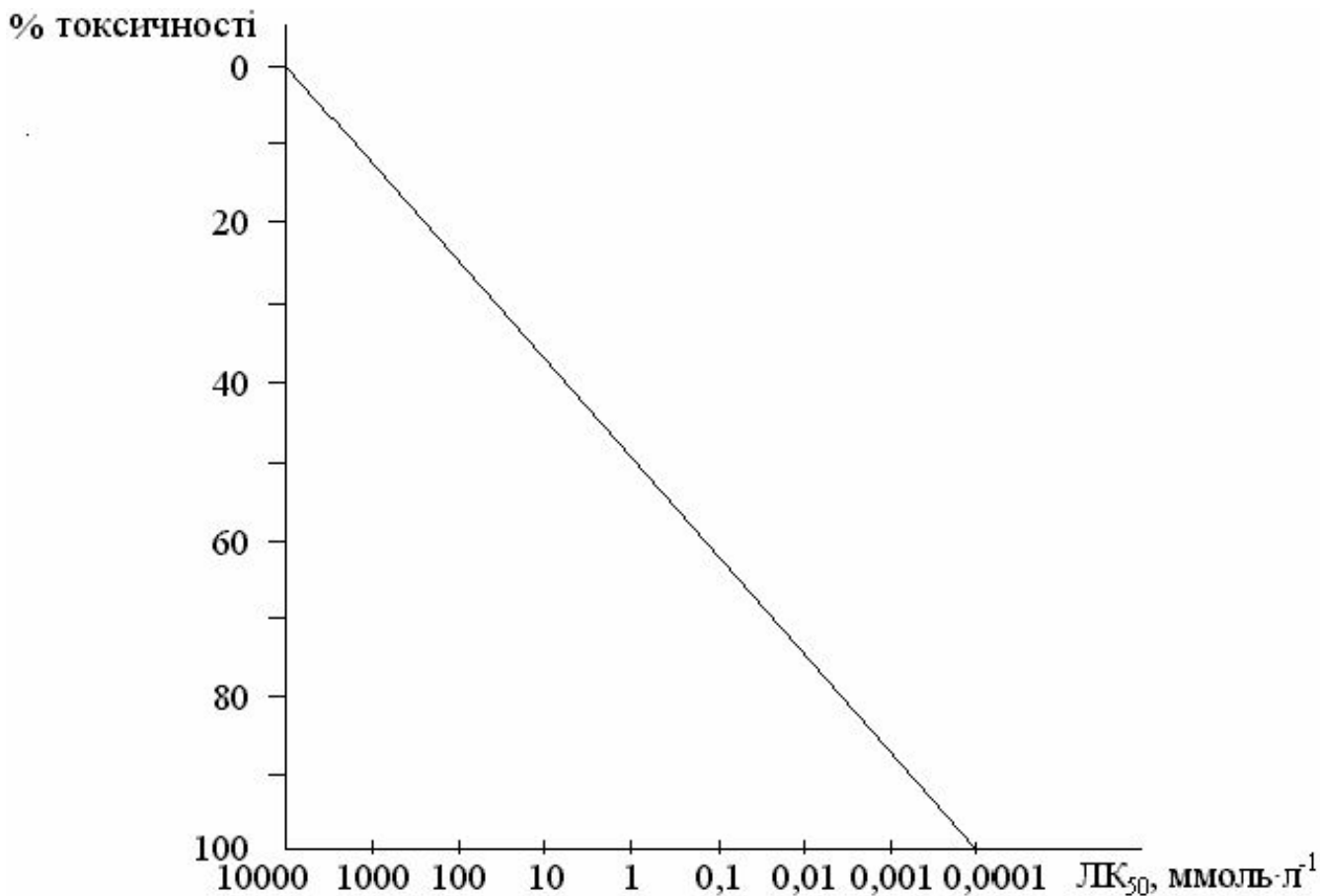


Рис.2. Безперервна шкала токсичності.

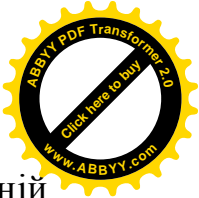
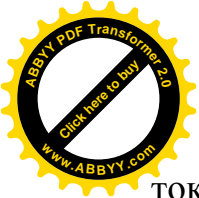
По осі ОХ може бути відкладена ЛК_{50} в одиницях виміру $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$. У цьому випадку значення ЛК_{50} змінюються від 1000 до $0,0001 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Необхідно пам'ятати, що по осі ОХ відкладаються $\lg \text{ЛК}_{50}$.

Другий спосіб був запропонований С.Д.Заугольніковим (1970р.). Він заснований на порівнянні значень середньосмертельних доз і концентрацій. Даний спосіб буде докладно розглянутий у темі “Класи небезпеки речовин”.

Третій спосіб заснований на розрахунку термодинамічної активності А, що дорівнює відношенню концентрації пар речовини при токсичному ефекті (С) до максимально досяжної концентрації пар речовини за даних умов у випадку повного насичення (C_0)

$$A = \frac{C}{C_0} .$$

Фізичний зміст термодинамічної активності полягає в тому, що вона є відносною насиченістю середовища даною токсичною речовиною при даному



токсичному ефекті. А чисельно може дорівнювати одиниці – це крайній можливий випадок – і менше одиниці. Зворотна їй величина $1/A$, навпаки, завжди більше одиниці і, як крайній випадок, – дорівнює їй. $1/A$ чисельно відповідає показнику, у скількох разів концентрація речовини більше його концентрації, вдихання якої приводить до отруєння. Очевидно, що чим далі відстоїть діюча концентрація від концентрації, що насичує, тим більше можливість інгаляційного отруєння, і навпаки – чим ближче діюча концентрація до концентрації, що насичує, тим суужніше виникнення умов для гострого отруєння на виробництві.

Приклади рішення задач

1) Визначите ширину зони хронічної дії вуглеводню, для якого поріг хронічної дії складає $0,38 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$, $LK_{50}=84 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$, $Z_{ac}=105$.

Дано: $Lim_{cr}=0,38 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
 $LK_{50}=84 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
 $Z_{ac} = 105$

Рішення:

а) Визначимо величину граничної концентрації гострої дії Lim_{ac}

$$Lim_{ac} = \frac{LK_{50}}{Z_{ac}} = \frac{84}{105} = 0,8$$

Знайти: Z_{cr}

б) Визначимо величину зони хронічної дії Z_{cr}

$$Z_{cr} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{cr}} = \frac{0,8}{0,38} = 2,1$$

Досить велика ширина зони гострої дії і мала величина Z_{cr} свідчать про невелику небезпеку речовини.

Відповідь: $Z_{cr}=2,1$.

2) Обчислите величину ГДК для летучого вуглеводню, основні критерії токсичності якого дорівнюють, $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$: $K_{20^0}=336000$; $LK_{50}=16000$; $Lim_{ac}=666,7$; $Lim_{cr}=138,9$.

Дане:
 $K_{20^0}=336000 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
 $LK_{50}=16000 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
 $Lim_{ac}=666,7 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
 $Lim_{cr}=138,9 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$

Рішення:

а) Визначимо величини зон токсичної дії

$$Z_{ac} = \frac{LK_{50}}{Lim_{ac}} = \frac{16000}{666,7} = 24.$$

$$Z_{cr} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{cr}} = \frac{666,7}{138,9} = 4,8.$$

б) Визначимо величину КМІО

$$КМІО = \frac{K_{20^0}}{LK_{50}} = \frac{336000}{16000} = 21.$$

в) Визначимо величини коефіцієнта запасу K_3

Знайти: ГДК



$$K_3 = \frac{a \cdot Z_{cr} \cdot KMIO}{Z_{ac}} = \frac{1 \cdot 4,8 \cdot 21}{24} = 4,2.$$

$a=1$, тому що в умові задачі обговорено, що вуглеводень має властивість леткості.

г) Обчислимо величину ГДК

$$ГДК = \frac{Lim_{cr}}{K_3} = \frac{138,9}{4,2} = 33 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

Відповідь: ГДК=33 мг · м⁻³.

3) Оцініть відносну токсичність вуглеводню за допомогою шкали токсичності І.В.Саноцького, якщо експериментально визначені молярна маса вуглеводню і ЛК₅₀ відповідно дорівнюють 84 г · моль⁻¹ і 22293,6 мг · л⁻¹.

Дане: $M=84 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$
 $ЛК_{50}=22293,6 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$

Рішення: Безперервна шкала токсичності І.В.Саноцького представлена на рис.2, де по осі ОУ відкладена відносна токсичність у %, а по шкалі ОХ – $\lg ЛК_{50}$, за умови, що розмірність ЛК₅₀ ммоль · л⁻¹.

Знайти: % токсичності

Для того, щоб скористатися безперервною шкалою токсичності, необхідно виразити ЛК₅₀ в ммоль · л⁻¹

$$ЛК_{50} = \frac{22293,6}{84} = 265,4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}.$$

Визначимо $\lg ЛК_{50}$: $\lg 265,4=2,42 \approx 2,4$.

Відповідно до даного значення $\lg ЛК_{50}$ графічно знайдемо величину % токсичності. Для цього від значення 2,4 по шкалі ОХ відновимо перпендикуляр до перетинання зі шкалою, потім опустимо перпендикуляр на вісь ОУ. Отримане значення 20 % токсичності.

Відповідь: відносна токсичність вуглеводню дорівнює 20%.

4) Оцініть ступінь реальної небезпеки вуглеводню у виробничих умовах, якщо його насичуюча концентрація дорівнює, мг · м⁻³ :1500 , а прийняття твариною бічного положення настає при 314 .

Дано: $C_0=1500 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$
 $C=314 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$

Рішення: Скористаємося поняттями термодинамічної активності А і зворотної їй величини 1/А, що дають Оцінку насиченості середовища токсичною речовиною.

Знайти: А, 1/А

$$A = \frac{C}{C_0} = \frac{314}{1500} = 0,21.$$

$$\frac{1}{A} = \frac{1}{0,21} = 4,77.$$



1/A показує, що насичуюча концентрація речовини у 4,77 рази більше концентрації, що приводить до токсичного ефекту, тобто можливість інгаляційного отруєння на виробництві велика.

Відповідь: $A=0,21$; $\frac{1}{A} = 4,77$.

Завдання для самоконтролю

1) Розрахувати величину зони гострої дії органічної сполуки, якщо поріг хронічної дії складає $3600 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$, $Z_{\text{cr}}=18$; $\text{ЛК}_{50}=97200 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$. (Відповідь: 1,5).

2) Обчисліть величину ГДК легкого вуглеводню, основні показники токсичності якого дорівнюють, $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$: $K_{20}=418$; $\text{ЛК}_{50}=380$; $\text{Lim}_{\text{ac}}=115$; $\text{Lim}_{\text{cr}}=9,7$. (Відповідь: $2,45 \text{ мг/м}^3$).

3) Визначте величину термодинамічної активності і зворотної її величини, якщо насичуюча концентрація вуглеводню дорівнює $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3} 410$, а прийняття твариною бічного положення настає при $290 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$ (Відповідь: 0,71; 1,41).

4) Відповідно до безперервної шкали токсичності оцініть відносну токсичність органічної речовини, якщо її молярна маса складає $150 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$, а $\text{ЛК}_{50}=4,75 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. (Відповідь: 66%).

Тема №2

КЛАСИ НЕБЕЗПЕКИ РЕЧОВИН

Теоретична частина

Під шкідливою речовиною розуміється речовина, що при контакті з організмом людини може викликати виробничі травми, професійні захворювання, чи відхилення у стані здоров'я, що виявляються сучасними методами, як у процесі роботи, так і у віддалений термін життя сьогодення і наступних поколінь. Якщо викликані порушення життєвих процесів досить стійкі, то їх називають профотруєннями.

Токсичність – це відносна здатність сполуки наносити шкоду шляхом несприятливого біологічного ефекту. **Небезпека** – імовірність такого ефекту.

Ступінь токсичності (отруйності) завжди виміряється абсолютною кількістю отрути, що викликає визначений біологічний ефект.

Шкідливі виробничі фактори можна класифікувати по різних ознаках. Зведена класифікація промислових отрут приведена в таблиці 1.

По ступені небезпеки (чи ступеня впливу на організм) шкідливі речовини підрозділяються на **4 класи небезпеки**:

- 1) речовини надзвичайно небезпечні;
- 2) речовини високонебезпечні;
- 3) речовини помірковано небезпечні;



4) речовини малонебезпечні.

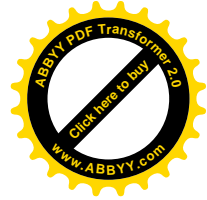
Віднесення шкідливої речовини до класу небезпеки проводиться по показнику таблиці 2, значення якого відповідає найбільш високому класу небезпеки.



Таблиця 1

Класифікація хімічно шкідливих виробничих факторів

Ознака класифікації	Хімічно шкідливі виробничі фактори					
	Загально-токсичні	Удушаючі прости та хімічної дії	Подразнюючі	Сенсибілізуючі	Канцерогенні	Мутагенні
Характер впливу на організм						впливаючі на репродуктивну функцію організму
	Агрегатний стан та надходження в організм	Газоподібні	Рідкі (аерозолі)	Тверді (аерозолі)		
Походження і властивості		Реагуючі				Нереагуючі
		Органічні				Неорганічні
		Неелектроліти				Електроліти
Шлях надходження і розподілу речовин в організмі		Гідрофільні	Гідрофобні			
		Дихальні шляхи Альвеолярне повітря	Травна система Артеріальна кров			Шкірний покров Жири і ліпоїди





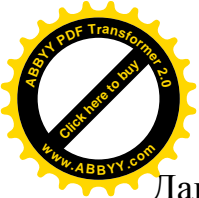
Класи небезпеки шкідливих речовин

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 ЛД ₅₀ при введенні в шлунок, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$	<15	15-150	150-5000	>5000
Середня смертельна доза ЛД ₅₀ при нанесенні на шкіру, $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$	<100	100-500	500-2500	>2500
Середня смертельна концентрація ЛК 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 гострої дії Z _{cr}	>10	10-5	5-2,5	<2,5

Приклади рішення задач

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

	I	II
ЛК ₅₀	440	465
Lim _{ac}	115	18
Lim _{cr}	4,8	6,8



Дане:

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

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

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

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

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

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

Знайти: Ступінь не-

безпеки

Рішення:

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_{cr} для двох речовин

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

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

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

Відповідь: ступінь токсичності першої речовини вище.

2) Визначити клас небезпеки чотирьоххлористого вуглецю CCl_4 , якщо його молярна маса $154 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$, $ГДК_{p3} = 20 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$, $LK_{50} = 46000 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$, тиск насичених пар при 20°C 91 мм рт. ст. , поріг гострої дії $1500 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$, поріг хронічної дії $300 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

Дано: $M = 154 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$

$$ГДК_{p3} = 20 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$LK_{50} = 46000 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$p = 91 \text{ мм рт. ст.}$$

$$Lim_{ac} = 1500 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$Lim_{cr} = 300 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

Знайти: клас небезпечно-

сті речовини

Рішення:

а) Визначимо клас небезпеки по відомих показниках

$ГДК_{p3}$ – IV клас

LK_{50} – III клас

б) Розрахувати величину КМІО

$$КМІО = \frac{K_{20^\circ}}{LK_{50}}$$

$$K_{20^\circ} = \frac{p \cdot M}{18,3} = \frac{91 \cdot 154}{18,3} = 766 \text{ мг} \cdot \text{л} = 776 \cdot 10^3 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$КМІО = \frac{776 \cdot 10^3}{46000} = 16,6 \text{ (III клас)}$$

в) Розрахуємо величину Z_{ac}

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



г) Розрахуємо величину Z_{cr}

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

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, $мг \cdot м^{-3}$:

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

(Відповідь: більш токсична друга речовина)

2) Визначьте клас небезпеки аміносполуки з $M=124$ а.е. і $P_{20^0}=333$ мм рт.ст., якщо її токсикологічні характеристики: $ГДК=40$ $мг \cdot м^{-3}$; $LK_{50}=47500$ $мг \cdot м^{-3}$; $Lim_{ac}=1600$ $мг \cdot м^{-3}$; $Lim_{cr}=80$ $мг \cdot м^{-3}$.

(Відповідь: I клас небезпеки)

Тема №3

ГОСТРІ І ХРОНІЧНІ ОТРУЄННЯ

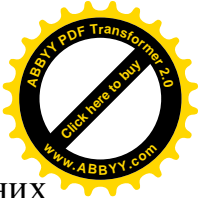
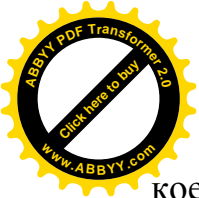
Теоретична частина

Гостре професійне отруєння – захворювання, що виникає після однократного впливу шкідливої речовини на працюючого. Гострі отруєння мають місце у випадку аварій, значних порушень технологічного режиму, правил техніки безпеки і промсанітарії, коли зміст шкідливої речовини в десятки й сотні разів перевищують $ГДК_{рз}$.

У промисловій токсикології використовують поняття про **коефіцієнт небезпеки раптового гострого інгаляційного отруєння – КНРГІО** (Н.В.Лазарєв,1938). При витоку газу можливість гострого отруєння тим вище, чим більше концентрація, яка насичає (K_{20^0}), чим нижче середньосмертельна концентрація пари чи газу і коефіцієнт його розподілу між кров'ю і повітрям (л)

$$КНРГІО = \frac{K_{20^0}}{LK_{50} \cdot л}$$

Значення для крові л далеко не завжди відомі. У випадку легко розчинних у воді органічних газів величину л для крові можна замінити



коефіцієнтом розподілу речовини між водою і повітрям. При відсутності даних про коефіцієнт розподілу речовини між водою і повітрям розрахунок КНРГІО можна зробити, замінивши у формулі l , а при необхідності і K_{20}° , їх вираженнями через інші параметри

$$l = \frac{62,3 \cdot S \cdot T}{p \cdot M} ; \quad K_{20}^{\circ} = \frac{p \cdot M}{18,3} ,$$

де S – розчинність речовини у воді, $г \cdot л^{-1}$, T – абсолютна температура, p – тиск насичених парів, мм рт.ст., M – молярна маса, $г \cdot моль^{-1}$. У цьому випадку

$$КНРГІО = \frac{p^2 \cdot M^2}{S \cdot ЛК_{50} \cdot 353348} .$$

Після логарифмування одержуємо рівняння

$$\lg КНРГІО = 2 \lg p + 2 \lg M - \lg S - \lg ЛК_{50} - 5,55.$$

При неможливості навіть приблизного визначення l обчислюють КМІО. Цей коефіцієнт менш корисний, тому що коливання величини l для крові складають не менш п'яти порядків, для води ще більше, швидкість же нагромадження речовини в організмі залежить саме від l .

Значення КНРГІО менше одиниці говорять про малу небезпеку гострого отруєння. Значення в кілька одиниць, десятків і більш – про реальну небезпеку при аварійному витoku промислової отрути.

Хронічне отруєння – захворювання, що розвивається після систематичного тривалого впливу малих концентрацій доз шкідливої речовини. В даний час у зв'язку з поліпшенням умов праці і зниженням концентрацій шкідливих речовин у повітрі робочої зони випадки хронічної інтоксикації рідкі. Однак шкідлива речовина може проникати в організм ще і через шкірний покрив. Речовини, що мають високий коефіцієнт розподілу в системі олія/вода, добре проникають через шкіру за умови, що вони усе-таки володіють і відомою розчинністю у воді. Ліпоїдорозчинність (гідрофобність) обумовлює проникнення їх через шкірні жирові шари, а гідрофільність сприяє розчинності в крові. Такі речовини позначені в санітарних нормах знаком (+). Вплив такої речовини на організм враховується при виборі засобів індивідуального захисту: рукавички, захисні мазі і т.п.

Граничні концентрації, що викликають гостре отруєння, завжди значно більше, ніж граничні концентрації, що викликають хронічне отруєння. Крім того, токсичні граничні концентрації вище, ніж такі, що спричиняють суто фізіологічну дію. Фізіологічні пороги дії шкідливих речовин, як правило, визначаються по запаху і по дратівній дії. Поріг дратівної дії більш високий, ніж поріг нюху. При визначенні порога запаху звичайно користуються бальною оцінкою: 0 – запах відсутній; 1 – дуже слабкий, але легко помітний запах; 3 – запах помірної сили; 4 – сильний запах; 5 – дуже сильний запах. Та ж шкала застосовується і для обліку сили дратівної дії, у цьому випадку бал 5 указує на дуже сильне, нестерпне роздратування.



При переході від сили запаху чи роздратування до характеристики на 1 бал вище чи нижче потрібно помножити чи розділити дану концентрацію на так названий показник розведення. Він буде тим більший, ніж повільніше з ростом концентрації наростає сила запаху роздратування. Найчастіше сила запаху зі зростанням концентрації збільшується менше, ніж сила роздратування.

У таблиці 3 приведена класифікація хімічних речовин по силі дратівної дії $C_{\min ir}$, де ir – іритация (лат. – роздратування).

Таблиця 3

Класифікація речовин по силі дратівної дії

Групи	$C_{\min ir}$ людини, $мг \cdot л^{-1}$	ОБРВ, $мг \cdot м^{-3}$
Сильно дратівні речовини	<0,02	<5
Середньо дратівні речовини	0,02-<0,2	5-<25
Мало дратівні речовини	0,2-<2,0	25-<150
Практично не дратівні речовини	$\geq 2,0$	≥ 150

Хронічне отруєння тісно пов'язано з кумуляцією в організмі самої отрути і викликаних їю змін. Кумулятивний ефект – ефект повторного впливу отруйної речовини. По класичній теорії кумуляції (Н.В.Лазарєв,1938р.) розрізняють два типи кумуляції. По-перше, отрута може безповоротно пов'язуватися тканиною. При цьому визначений ефект може наступити тоді, коли зміст отрути в тканині досягне визначеного рівня. **Матеріальна кумуляція** – це накопичення отрути в організмі при її повторному надходженні, у результаті чого відбувається підсумовування недіючих кількостей отрути до створення в організмі визначеної токсичної концентрації.

По-друге, визначена кількість отрути може реагувати з тканиною; у цьому випадку в організмі накопичуються викликані отрутою зміни. **Функціональна кумуляція** – це підсумовування не самої отрути, а ефекту її дії.

Кількісна оцінка кумулятивних властивостей промислових отрут проводиться по величині коефіцієнта кумуляції, ступеню кумуляції й індексу кумуляції. **Коефіцієнт кумуляції (K_k)** є показником функціональної кумуляції. Він оцінюється по відношенню сумарної дози, отриманої в досвідах з повторним введенням речовини ($\sum LD_{50}$) до LD_{50} при однократному введенні

$$K_k = \frac{\sum LD_{50}}{LD_{50}} .$$

Чим нижче K_k , тим вище кумулятивні властивості. Зручніше використовувати зворотне відношення



$$\frac{LD_{50}}{\sum LD_{50}} = \frac{1}{K_k}$$

що називається **ступінь кумуляції** і виражається у відсотках. У таблиці 4 приведена класифікація кумулятивної дії.

Таблиця 4

Класифікація кумулятивної дії

Класифікація	Границі	
	K_k	$1/K_k$
Зверхкумуляція	<1	>100
Виражена кумуляція	1-2,2	100-46
Середня кумуляція	>2,2-5	45-20
Слабка кумуляція	>5	<20

Індекс кумуляції (I_k) оцінюють по величині двох доз: D_1 – доза, що викликає загибель 50% тварин протягом перших 24 г після введення; D_2 – доза, що приводить до загибелі в більш тривалий термін (до 2-х тижнів)

$$I_k = 1 - \frac{D_2}{D_1}$$

Відповідно до значення I_k всі шкідливі речовини можна розподілити на 2 групи. До першої відносять отрути, при однократному введенні яких загибель тварин розтягнута в часі і $D_1 > D_2$. До другого відносять речовини, що викликають загибель тільки незабаром після введення і $D_1 = D_2$. Для речовин другої групи $I_k = 0$, а для отрут першої – I_k тим більше, чим вище його кумулятивні властивості.

Приклади рішення задач

1) Розрахуйте величину КНРГІО вуглеводню, якщо його концентрація 20°C при $4,2 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$, 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.

Дане:

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

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

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

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

$$T = 298 \text{ К}$$

$$p = 36 \text{ мм рт.ст.}$$

Знайти: КНРГІО

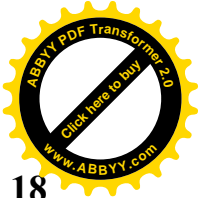
Рішення:

$$\text{КНРГІО} = \frac{K_{20^\circ}}{\text{л} \cdot \text{ЛК}_{50}} = \frac{K_{20^\circ} \cdot p \cdot M}{62,3 \cdot S \cdot T \cdot \text{ЛК}_{50}} = \frac{4,2 \cdot 36 \cdot 75}{62,3 \cdot 4,8 \cdot 298 \cdot 10,4} =$$

$$= 0,012.$$

Мале значення КНРГІО свідчить про незначну небезпеку гострого отруєння.

Відповідь: КНРГІО=0,012.



2) Визначити КНРГІО речовини, для якої тиск насичених парів 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.

Дане:

$$P=18 \text{ мм рт.ст.}$$

$$LK_{50}=4,85 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

$$M=108 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$L=11,5$$

Знайти: КНРГІО

Рішення:

$$КНРГІО = \frac{K_{20^{\circ}}}{L \cdot LK_{50}} = \frac{p \cdot M}{18,3 \cdot L \cdot LK_{50}} = \frac{18 \cdot 108}{18,3 \cdot 11,5 \cdot 4,85} = 1,90.$$

Відповідь: КНРГІО = 1,9.

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

Дане:

$$p=82 \text{ мм рт.ст.}$$

$$M=116 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$S=0,8 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$$

$$LK_{50}=0,01 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

Знайти: КНРГІО

Рішення:

$$КНРГІО = \frac{p^2 \cdot M^2}{S \cdot LK_{50} \cdot 353348} = \frac{82^2 \cdot 116^2}{0,8 \cdot 10^{-2} \cdot 353348} = 32007.$$

Отримане велике значення КНРГІО говорить про реальну небезпеку при надходженні токсичної речовини в повітрі робочого приміщення.

Відповідь: КНРГІО=32007.

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

Дане:

$$K_{\text{разв.}}=8,5$$

$$C_{II}=28 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

Знайти: C_{III}

Рішення:

При переході від сили запаху до характеристики на 1 бал вище необхідно помножити концентрацію на $K_{\text{разв.}}$.

$$C_{III} = K_{\text{разв.}} \cdot C_{II} = 8,5 \cdot 28 = 238 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: $C_{III} = 238 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

5) Визначите величину коефіцієнта, ступеню й індексу кумуляції промислової 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 по величині K_k , $1/K_k$ і I_k .

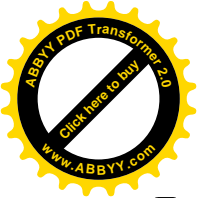
Дане:

$$\Sigma \text{ЛД}_{50}=3 \cdot 1/10 \text{ ЛД}_{50}$$

$$\text{ЛД}_{50} = D_1 = 48 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$$

Рішення:

а) Для перебування K_k необхідно підрахувати сумарну дозу при повторних введеннях речовини $\Sigma \text{ЛД}_{50}$



$$D_2 = 17 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$$

$$\Sigma \text{ЛД}_{50} = 3 \cdot \frac{1}{10} \cdot \text{ЛД}_{50} = 3 \cdot \frac{48}{10} = 14,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}.$$

Знайти: K_k , $\frac{1}{K_k}$, I_k Звідси:

$$K_k = \frac{\Sigma \text{ЛД}_{50}}{\text{ЛД}_{50}} = \frac{14,4}{48} = 0,3.$$

б) Ступінь кумуляції дорівнює

$$\frac{1}{K_k} = \frac{1 \cdot 100}{0,3} = 3,33 \cdot 100 = 333\%.$$

Відповідно до значень K_k і $\frac{1}{K_k}$ дана промислова отрута відноситься до речовин зверхкумулятивних.

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: $K_k=0,3$; $\frac{1}{K_k}=333\%$; $I_k=0,65$.

Завдання для самоконтролю

1) Визначити величину КНРГЮ 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) Визначити величину КНРГЮ 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) Визначити величину КНРГЮ речовини, якщо її концентрація при 20°C $10,4 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$, середньосмертельна концентрація $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1} 85$, 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 роздратування в 4 бали, якщо концентрація, що відповідає наступній силі роздратування дорівнює $4800 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$. (Відповідь: $1548 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$).

5) 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 $\frac{1}{5} \text{ ЛД}_{50}$; протягом 2-х тижнів при введенні дози $18 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. (Відповідь: 2,4; 41,7%; 0,22).



Тема №4

ЗВ'ЯЗОК СКЛАДУ, БУДОВИ І ВЛАСТИВОСТЕЙ ХІМІЧНИХ СПОЛУК З ПОКАЗНИКАМИ ЇХНЬОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Теоретична частина

Основні якісні залежності між складом і будовою органічних сполук і їхньою токсичністю можуть бути сформульовані в такий спосіб.

– **Розгалуження ланцюга вуглецевих атомів** послабляє неелектролітну (наркотичну) дію (правило розгалужених ланцюгів). Сполуки з нормальним вуглецевим ланцюгом роблять більш виражений токсичний ефект у порівнянні зі своїми розгалуженими ізомерами. У випадку циклічних вуглеводнів сполуки з одним бічним ланцюгом виявляються більш токсичними, чим ізомери з двома чи декількома бічними ланцюжками.

– **Замикання ланцюга вуглецевих атомів** веде до збільшення сили дії вуглеводнів при їхньому інгаляційному надходженні. Перехід від поліметиленового кільця до ароматичного веде до збільшення сили неелектролітної дії при інгаляційному надходженні.

– **Введення в молекулу гідроксильної групи**, у зв'язку зі збільшенням розчинності, як правило, послабляє силу дії сполуки.

– **Уведення галогенів у молекулу органічної сполуки** супроводжується посиленням токсичності і появою нових токсичних ефектів, що характерні для специфічно діючих отрут. Причому, атом галогену, що знаходиться у відкритому ланцюзі, набагато більш активний, чим зв'язаний з вуглецем циклічний, чи ароматичний молекули.

– Якщо в молекулі, крім атома хлору, наявна ще гідроксильна група, то неелектролітні властивості відходять на задній план. Наявність атома хлору поряд з іншою активною групою чи атомом, наприклад, гідроксильною групою чи атомом кисню, робить сполуку високо токсичною.

– **Введення в молекулу нітро-** ($-\text{NO}_2$), **нітрозо-** ($-\text{NO}$), **аміно-** ($-\text{NH}_2$) **груп** звичайно підсилює токсичні властивості сполуки. **Ацетилювання** ($-\text{COCH}_3$), **карбоксілювання** ($-\text{COO}-$) зменшує токсичність.

– **Введення в молекулу кратних зв'язків** – ненасиченість сполуки – підсилює його здатність брати участь у хімічних реакціях, тобто підвищує токсичність.

– На силу дії органічних сполук впливає **просторове розташування в молекулі радикалів**, що заміщають, (ізомерія положення). Більшою токсичністю володіють пари – ізомери, меншої – мета – ізомери і ще меншої – орто – ізомери .



Має значення і молекулярна симетрія. Симетрично побудовані сполуки більш токсичні, чим несиметричні.

Зміна токсичності в гомологічних рядах органічних сполук

Правило Ричардсона: наркотична дія зростає в гомологічному ряді зі збільшенням числа атомів вуглецю, інакше – зі зростанням молекулярної маси. Ця закономірність, вперше отримана на прикладі насичених спиртів, справедлива практично для всіх гомологічних рядів.

Кількісне вираження зв'язку токсичності з відносним положенням гомолога в ряді полягає в тому, що діючі токсичні концентрації з ростом величини гомологів убувають від гомолога до гомолога приблизно у відношенні 3:1. Сила токсичної дії в ряді може бути описана пропорцією $3^0: 3^1: 3^2: 3^3$. Зазначена пропорція виконується далеко не завжди. Коефіцієнт пропорції в різних гомологічних рядах може мати різну величину.

Правило Ричардсона має два відхилення. Сила наркотичної дії в гомологічних рядах наростає лише до визначеного члена ряду, а потім різко зменшується. Це пояснюється тим, що в рядах розчинність речовини у воді падає зі збільшенням числа вуглецевих атомів швидше, ніж наростає сила наркотичної дії.

Інше відхилення від правила Ричардсона стосується перших членів гомологічних рядів. Перший член ряду має підвищену токсичність. Токсичність у гомологічному ряду змінюється відповідно до схеми на рис. 3.

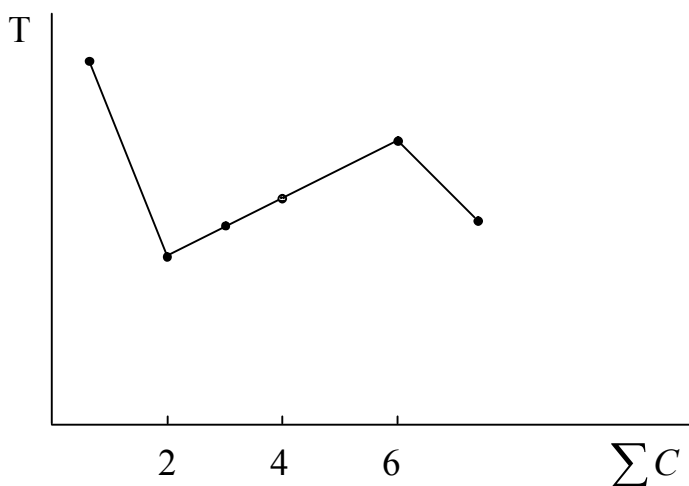
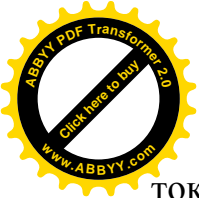


Рис.3. Схематичне зображення зміни токсичності в гомологічному ряду сполук: Т – токсичність, ΣC – сума атомів вуглецю в сполуці. (Інтервал від 2 до 6 атомів С відповідає тому як виконується правило Ричардсона).

Закономірність Ричардсона справедлива у відношенні наркотичного ефекту, гемолітичного, бактерицидної, дратівної дії.

Цифрову величину показника токсичності органічної сполуки можна формально розподілити по його окремих структурних зв'язках. Для дотримання принципу адитивності родинні зв'язки гомологів одержали рівні значення



токсичності. Однак подібні зв'язки в різних гомологічних рядах мають різне значення токсичності, що є наслідком впливу на аналогічні зв'язки різних атомів груп. Г.Н.Заєва (1964 р.) запропонувала зазначений підхід для розрахунків ГДК_{рз} органічних сполук. Він також придатний і для розрахунків інших показників токсичності. **Формула Г.Н.Заєвої** має наступний вид

$$\text{ГДК} = \frac{M \cdot 1000}{\sum l_i}, \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3},$$

де M – молярна маса сполуки, l_i – величина біологічних активностей хімічних зв'язків атомів, що є присутніми у молекулі, $\text{л} \cdot \text{ммоль}^{-1}$. У таблиці А.1 Додатка приведені величини l_i для різних рядів сполук.

Присутність в органічних і неорганічних сполуках функціональних груп змінює їхню токсичність. Існує два основних типи токсичності, зв'язані з питомою вагою функціональних структур (m) і молярною масою (M). **Формули Л.Л.Ординського** виражають ці типи токсичності.

Для отрут, де середня величина $\frac{M}{m} < 1,3$ ГДК розраховується по формулі

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

де M_1 – молярна маса сполуки з невідомої ГДК₁; M_2 – молярна маса сполуки з відомої ГДК₂; β і α – емпіричні коефіцієнти.

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

$$\text{ГДК} = \frac{10 \cdot \alpha \cdot M}{\beta \cdot m},$$

де вибір коефіцієнтів α і β визначається особливостями токсичної дії речовин і їхньою будовою.

Зв'язок показників токсичності органічних сполук з їхніми фізико-хімічними характеристиками

Існує визначений взаємозв'язок між параметрами токсичності і фізико-хімічними властивостями органічних речовин. Взаємозв'язок біологічної дії і ліпофільності покладена в основу класифікаційної системи Лазарева. У даній системі речовини розташовані за зростаючим значенням їхнього коефіцієнта розподілу в 10 разів більш високим, чим у наступній групі. У першу групу включені неелектроліти зі значеннями коефіцієнта розподілу від 10^{-3} до 10^{-2} , у другу – від 10^{-2} до 10^{-1} , а в останню, дев'яту групу – від 10^5 і вище. Вище V групи розташовуються наркотики II типу – гідрофобні. При молекулярній масі вище 180 речовина виявляється в одній з останніх груп системи неелектролітів (VIII чи IX). При молекулярному об'ємі (молярна маса/щільність) вище 160 у випадку легких органічних сполук речовина належить до II типу наркотиків.

Прикладом широкої кореляції токсичних властивостей з молекулярною масою є **рівняння Кобозева**, що застосовне до речовин різних груп



$$\lg D = 1 \pm (0 \div 1,1) + \frac{M}{115},$$

де D – доза речовини, моль; M – молекулярна маса.

Це рівняння відбиває **ефект агравації**, що полягає в тому, що незалежно від якісних особливостей біологічної дії речовин, інтенсивність впливу зі збільшенням молекулярної маси зростає.

Показниками токсичності, що корелюють з фізико-хімічними властивостями, є наступні: ГДК, Lim_{ac} , LK_{50} інгал., LD_{50} шлунк., CN_{50} -наркотична концентрація для 50% мишей при 2-х вартовому запалі. Основними фізико-хімічними властивостями є M , d – щільність, $t_{кип.}$, $t_{пл.}$, σ – поверхневий натяг, n (R_D) – коефіцієнт переломлення, P – тиск насичених парів.

Рівняння для розрахунків показників токсичності і ГДК летких сполук

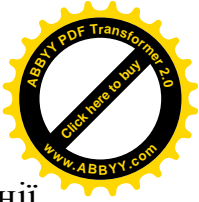
Леткими є сполуки, що здатні випаровуватися до утворення концентрації, перебування в умовах якої небайдуже для організму. Їх $t_{кип.}$ знаходиться в інтервалі від -100° до 300° С, $t_{пл.}$ – від 190° до 180° С; молекулярна маса – від 28 до 300, щільність – від 0,6 до 3,0 г·см⁻³, n – від 1,3 до 1,7; σ – від 12 до 51 дин·см⁻¹; P – від 0,15 до 10⁵ мм рт.ст..

Розрахувати показники токсичності летких речовин можна різними методами. По-перше, можна провести розрахунок показників токсичності по рівняннях, загальним для різноманітних органічних сполук, що представлені в таблиці А.2 Додатка. Найчастіше таким способом розраховують ГДК. При цьому розрахункові ГДК для речовин, що володіють малою хімічною активністю і неелектролітною дією, виявляються заниженими, а для речовин з вираженою хімічною активністю і специфічною дією – завищеними, що найбільше небезпечно. Тому для ряду речовин розрахунок ГДК вимагає застосування виправлень на хімічний склад і будову речовин (таблиця А.3 Додатка). Виправлення додається до середньої величини логарифма ГДК, отриманого з усіх доступних для розрахунку рівнянь, але не менш, ніж із двох.

Третій шлях розрахунку пов'язаний з використанням рівняння для окремих класів сполук. У таблиці А.4 Додатка приведені рівняння для розрахунку LK_{50} по молекулярній масі і $t_{кип.}$ у межах окремих хімічних класів речовин.

Тому що задовільні розрахунки LK_{50} вуглеводнів здійснюються за значеннями $t_{кип.}$ і M , доцільно використовувати графік, що дозволяє визначити LK_{50} відразу по обох константах, не утруднюючи себе розрахунками (рис.4.). Графік розміщений у межах існування вуглеводнів з визначеною молекулярною масою при тих чи інших температурах кипіння.

По осях координат розташовані $t_{кип.}$ (по горизонталі) і молекулярна маса (по вертикалі). Крапка перетинання значень тієї й іншої константи (у масштабі переривчастих прямих ліній, яким відповідають цифри приведені внизу косої смуги) указує безпосередньо логарифм LK_{50} у мілімоль на літр. Для



орієнтування в більш звичних одиницях ($\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$) приведені суцільні ізолінії, що з'єднують крапки, які відповідають тому самому значенню ЛК_{50} . Вони показані більш крутими лініями. Лінії прямі вгорі і криві внизу ліворуч. Масштаб приведений над верхньою границею смуги.

Поруч зі шкалою молекулярної маси приведений також масштаб щільності пару. Щільність пару стосовно повітря вказує, де накопичуються пари вуглеводню, – угорі якщо щільність пару менше одиниці, чи, у протилежному випадку, унизу.

Шкала температури кипіння дозволила на горизонтальній осі вказати зразкове значення пружності пару, розрахованої по **формулі Левіної**

$$\lg p = 3,5 - 0,0202 \cdot (t_{\text{кип}}^{\circ} + 3) ,$$

де p – пружність пару в мм рт.ст.

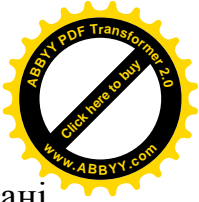
Нижче подані концентрації, що насичують повітря при звичайних умовах, виражені в $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$. Дані концентрації важливі для судження про швидкість випару речовини і про те, чи можливо взагалі досягнення тих чи інших концентрацій його у повітрі.

Жирна лінія, що перетинає смугу знизу нагору і ліворуч праворуч, показує розрахункову границю, праворуч від якої вуглеводні не можуть при звичайній температурі знаходитися у повітрі в концентраціях, рівних ЛК_{50} .

Подвійна лінія, що перетинає смугу вуглеводнів, поділяє їх за значенням коефіцієнта розподілу речовини між олією і водою (K): нижче подвійної лінії цей коефіцієнт менше 100, а вище – частіше більше 100. Отже, по системі неелектролітів Лазарєва вуглеводні, за своєю молекулярною масою і температурою кипіння, що знаходяться нижче подвійної лінії, будуть відноситися до нижчих груп цієї системи (кінчаючи V), а розташовані вище – до більш високих груп. Можна припустити, що вище цієї лінії виявляться наркотики II, а нижче – I типу.

Зигзагоподібна лінія показує, що розчинність у воді вуглеводню, розташованого по своїх константах вище її, у більшості випадків менше $10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, а чим вище та правіше, тим імовірніше нерозчинність вуглеводню у воді. Нижче зигзагоподібної лінії, навпроти, розташовуються вуглеводні, розчинність яких більше $10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

У графіку для визначення очікуваних величин ЛК_{50} відзначені розряди токсичності (класи небезпеки). Границі між II і III, а також III і IV класами відзначені на рисунку жирними поперечними лініями. Відповідно до класифікації (табл.2) у розряд надзвичайно небезпечних (I клас) попадають речовини, для яких ЛК_{50} менше $0,5 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Високошкідливі (II клас) речовини обмежені межами ЛК_{50} від $0,5$ до $5,0 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Помірковано небезпечними (III клас) називаються речовини, що володіють ЛК_{50} від $5,0$ до $50 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Малошкідливими вважаються сполуки при нижніх межах $50 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. Для



більш чіткого розрізнення масштабу в $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$ на смузї заштриховані відстані від 5 до 20 $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$ і від 80 до 160 $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$.

Рівняння для розрахунків показників токсичності і ГДК нелетких сполук

Для нелетких органічних сполук кореляції між фізико-хімічними властивостями і показниками токсичності були встановлені для декількох органічних груп речовин: фосфоорганічних сполук з молекулярною масою 250-430 а.е., ароматичних амінів ($M \geq 150$) і фенолів ($M \geq 200$). Ці кореляції покладені в основу наступних рівнянь

фосфоорганічні сполуки	$\lg \text{ЛД}_{50} = 0,014 M - 4,83;$
ароматичні аміни	$\lg \text{ЛД}_{50} = 0,01 M - 1,25;$
феноли	$\lg \text{ЛД}_{50} = 0,0036 M + 0,18$

Розмірність ЛД_{50} $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

Крім того, існує можливість розрахунку ГДК по молекулярній масі декількох груп нелетких органічних сполук. Рівняння надаються в таблиці А.5 Додатка, де для порівняння дані і рівняння для летких сполук тих же класів. Їхнє зіставлення свідчить про меншу крутість зниження \lg ГДК із наростанням M для нелетких речовин. Тобто у випадку нелетких сполук залежність від M (і інших фізико-хімічних констант) менше в порівнянні з леткими.

Співвідношення між різними показниками токсичності і ГДК

При відсутності даних по фізико-хімічних постійних нових сполук приблизні значення показників токсичності можуть бути отримані тільки на підставі даних про інші показники токсичності. Подібні розрахунки набагато точніше, ніж по фізико-хімічних параметрах. Існують наступні емпіричні формули для розрахунку ГДК:

$$\begin{aligned} \lg \text{ГДК} &= \lg C - 1,1 + \lg M, \\ \lg \text{ГДК} &= 0,911 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} - 2,7 + \lg M, \\ \lg \text{ГДК} &= 1,53 \cdot \lg \text{ЛД}_{50} - 2,7 + \lg M, \\ \lg \text{ГДК} &= 0,91 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} + 0,1 + \lg M, \\ \lg \text{ГДК} &= \lg \text{ЛД}_{50} - 3,1 + \lg M. \end{aligned}$$

Найкращий результат розраховує ГДК по двох показниках токсичності:

$$\lg \text{ГДК} = 0,71 \cdot \lg \text{ЛК}_{50} + 0,25 \cdot \lg C - 2,55 + \lg M,$$

де розмірність ГДК у $\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$, за винятком двох останніх формул, де $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$; ЛД_{50} – у $\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$; ЛК_{50} і C (гранична концентрація) – в $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$

При наявності декількох показників токсичності доцільно розраховувати ГДК як середню з розрахованих за різними показниками.

У таблиці А.6 Додатка приведені основні співвідношення між різними показниками токсичності і ГДК.

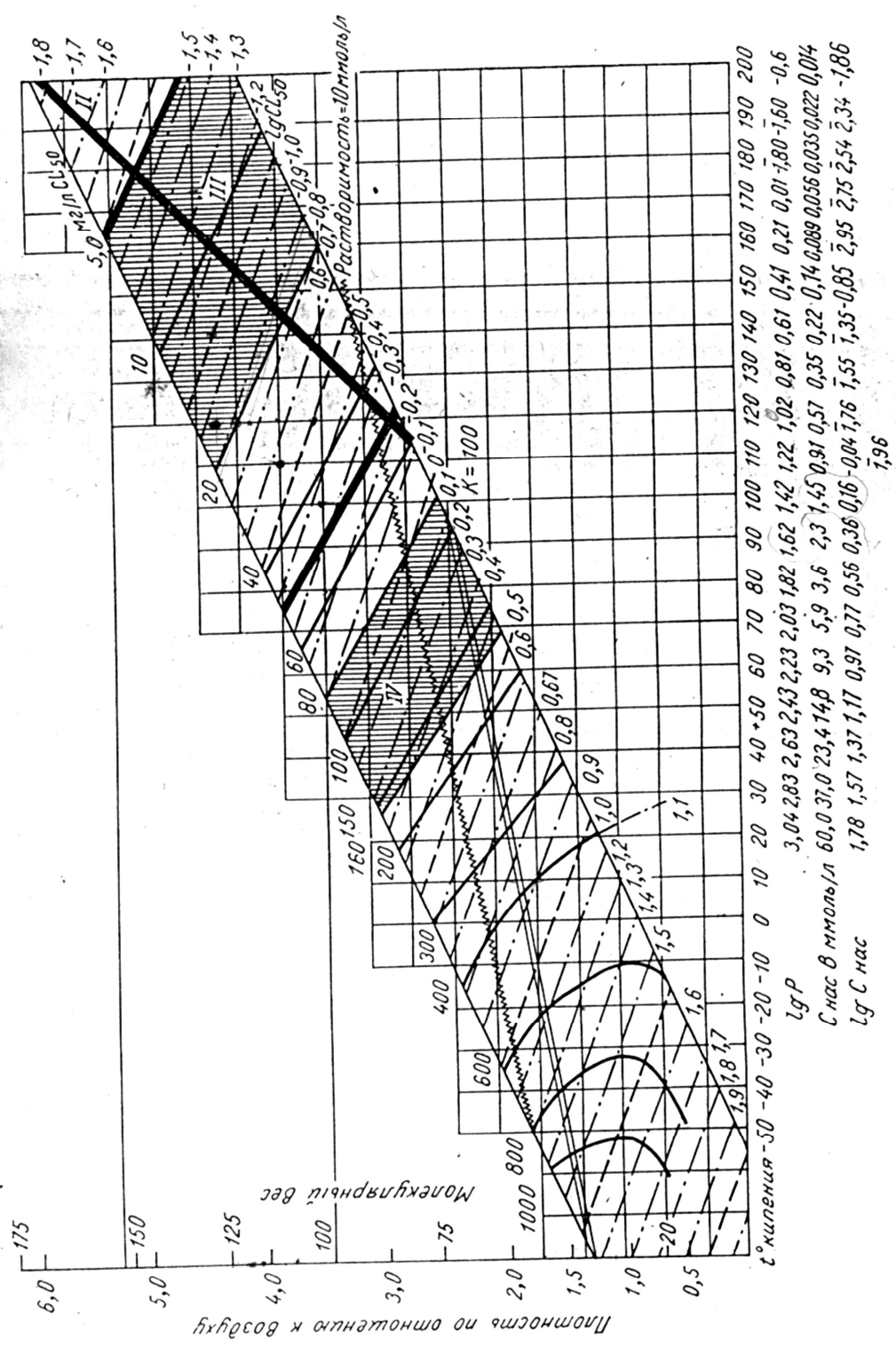


Рис.4. График для предварительного определения некоторых физико-химических свойств углеводородов и их среднесмертельных концентраций по молекулярному весу и температуре кипения.



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

Токсичність неорганічних речовин залежить від ряду параметрів, серед яких можна назвати наступні:

– **токсичність іонів**, що утворюються при дисоціації неорганічних сполук. Найчастіше токсичність речовини визначається токсичністю одного іона, що є найбільш токсичним. Для прояву токсичності металів велике значення має їхня здатність до комплексоутворення, особливо з життєво важливими ферментами;

– **зміст елемента** в організмі корелює з токсичністю. Чим більше елемента в нормі містить організм, тим цей елемент менш токсичний;

– **зменшення електронної стабільності** елемента призводить до підвищення його токсичності. З таблиці 5 видно, що тільки при наявності не менш 4 електронних оболонок атом може виявитися особливо токсичним.

У всіх токсичних атомах зовнішні оболонки далекі від заповнення – немає не тільки p^6 , але і p^5 – конфігурації; попередня оболонка цілком чи майже цілком заповнена (d^9 , d^{10}). Тільки в урану проміжна оболонка d заповнена лише одним електроном.

Найменш токсичні елементи, що відносяться до інертних газів, мають цілком заповнені зовнішні і внутрішні оболонки. Малотоксичні елементи першої головної підгрупи мають у зовнішній оболонці тільки один електрон;

– **тип кристалічних решіток**. Зниження ступеню симетрії решітки характерні для підвищення токсичності.

Кореляційні рівняння отримані для обмеженого числа неорганічних сполук. У таблиці А.7 Додатку приведені рівняння для неорганічних газів і парів і їхнє порівняння з органічними парами. З таблиці А.7 випливає, що гостра токсичність неорганічних речовин (при однаковій молекулярній масі) значно більше, ніж органічних. Ця різниця складає при $M = 100$ приблизно 1,5 порядку, а при $M = 200$ – більш 2 порядків.

Таблиця 5

Електронна структура найбільш і найменш токсичних елементів

Порядковий номер елемента	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	In	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p$
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

1	2	3
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

Токсичність іонів металів можна визначити по наступних рівняннях

$$\lg \text{ЛД}_{50} = -0,006M + 0,9,$$

$$\lg \text{ЛД}_{50} = -0,67E^0 - 1,0,$$

$$\lg \text{ЛД}_{50} = 0,2 \lg S + 0,75,$$

де розмірність ЛД₅₀ у ма · кг⁻¹, E⁰ – нормальний потенціал металу; S – розчинність сульфідів. Тому що в сполуках металів у кінцевому рахунку діють іони металу, розрахунки дані в міліатомах на 1 кг (ма · кг⁻¹).

Для ГДК неорганічних газів і парів можна використовувати наступне рівняння:

$$\text{ГДК, мг} \cdot \text{м}^{-3} = 2,52 \text{ЛК}_{50}, \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

Для аерозолів чи окислів інших труднорозчинних сполук металів:

$$\lg \text{ГДК, мг} \cdot \text{м}^{-3} = 0,85 \lg \text{ЛД}_{50} (\text{ма} \cdot \text{кг}^{-1}) - 3,0 + \lg M - \lg N,$$

де N – число атомів металу в молекулі речовини.

Приклади рішення задач

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

Дане:

C₂ і C₇

ГОМОЛОГІВ

Рішення:

Відповідно до правила Ричардсона відношення токсичності

у ряді описується пропорцією 3⁰: 3¹: 3²: 3³ і т.д. У такий спосіб

Знайти: $\frac{T_2}{T_7}$ для другого члена ряду T₂ = 3¹, а для сьомого T₇ = 3⁶. Звідси

$$\frac{T_2}{T_7} = 0,0041.$$

Відповідь: 0,0041.



2) Розрахуйте ГДК сполуки $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$ (акрилонітрила) відповідно до формули Заєвої.

Дане: CH_2CHCN $M=53 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ Знайти: ПДК	Рішення: Для визначення ГДК по формулі Заєвої необхідно знайти значення біологічних активностей усіх хімічних зв'язків. Для цього зобразимо повну структурну формулу сполуки: $\begin{array}{c} \text{H} \begin{array}{l} \diagup 0,8 \\ \diagdown 0,8 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{---} 451,8 \\ \text{---} 51,4 \\ \text{---} 10,8 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{---} 51,4 \\ \text{---} 97856,8 \\ \text{---} 10,8 \end{array} \text{C} \equiv \text{N} \end{array}$
---	--

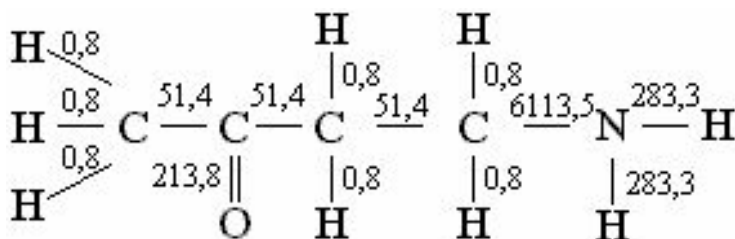
Для кожного зв'язку зазначені li , узяті з таблиці А.1 Додатка. Звідси:

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

Відповідь: ГДК = 0,54 мг · м⁻³.

3) Розрахуйте ГДК сполуки $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ по формулі Заєвої.

Дане: $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ $M=87 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ Знайти: ГДК	Рішення: Сполука відноситься до первинних амінів і утримує групу CO , характерну для кетонів. Повна структурна формула сполуки з указівкою біологічних активностей зв'язків буде наступна:
---	---

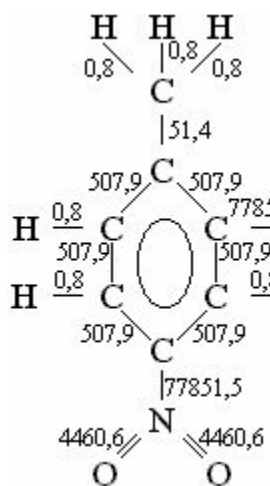


$$\begin{aligned} \text{Звідси: ГДК} &= \frac{M \cdot 1000}{\sum_i li} = \frac{87 \cdot 1000}{0,8 \cdot 7 + 51,4 \cdot 3 + 213,8 + 6113,5 + 283,3 \cdot 2} = \\ &= \frac{87 \cdot 1000}{7053,7} = 12,3 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}. \end{aligned}$$

Відповідь: ГДК = 12,3 мг · м⁻³.

4) Розрахуйте ГДК 2,4-динітротолуолу по формулі Заєвої.

Дане: $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3(\text{NO}_2)_2$ $M=182 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ Знайти: ГДК	Рішення: Речовина представляє ароматичну динітросполуку. Структурна формула з вказівкою біологічних активностей усіх зв'язків наступна:
--	---



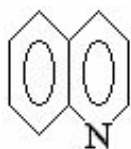
Звідси:

$$\text{ГДК} = \frac{182 \cdot 1000}{0,8 \cdot 6 + 507,9 \cdot 6 + 77851,5 \cdot 2 + 4460,6 \cdot 4 + 51,4} = \frac{182000}{176649} = 1,03 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

Відповідь: ГДК=1,03 мг · м⁻³.

5) Розрахуйте ГДК хіноліну по формулі Засвої.

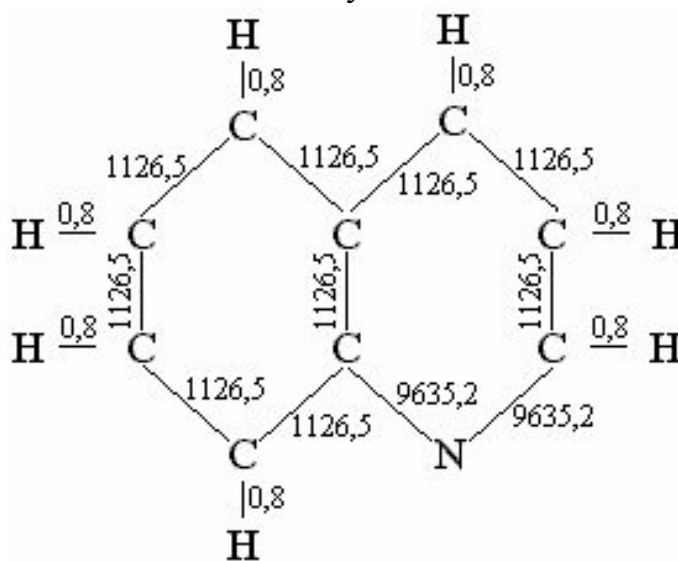
Дане:



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

Знайти: ГДК

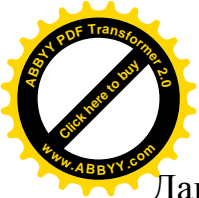
Рішення: Сполука відноситься до ароматичних гетероциклічних з двома конденсованими кільцями. Структурна формула з указівкою біологічних активностей усіх хімічних зв'язків наступна:



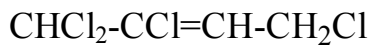
$$\text{Звідси: ГДК} = \frac{M \cdot 1000}{\sum_i \Pi_i} = \frac{129 \cdot 1000}{0,8 \cdot 7 + 1126,5 \cdot 9 + 9635,2 \cdot 2} = \frac{129000}{29414,5} = 4,38 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

Відповідь: ГДК = 4,38 мг · м⁻³.

б) Розрахуйте ГДК 1,1,2,4-тетрахлор-2-бутена по рівнянню Ординського, якщо константи б і в відповідно рівні 0,3 і 2.



Дане:



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

$$\beta = 0,3$$

$$\nu = 2$$

Знайти: ГДК

Рішення: Для вибору необхідного рівняння Ординсь-

кого знайдемо відношення $\frac{M}{m}$, де m – маса функціона-

льних груп; у нашому випадку 4 атоми хлору.

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

Тому що відношення $\frac{M}{m} > 1,3$, то ми використовуємо

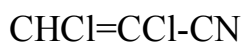
рівняння Ординського

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

Відповідь: ГДК = 2,06 мг · м⁻³.

7) Розрахуйте ГДК β, ν -дихлоракрилонітрила CHCl=CCl-CN , якщо ГДК гомолога з молекулярною масою 128,7 г · моль⁻¹ дорівнює 2,5 мг · м⁻³, $\beta = 0,3$ і $\nu = 10$.

Дане:



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

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

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

$$\beta = 0,3$$

$$\nu = 10$$

Знайти: ГДК

Рішення: Для вибору необхідного рівняння Ординсько-

го знайдемо відношення $\frac{M}{m}$. До функціональних груп у

дихлоракрилонітрилу відносяться 2 атоми хлору і нітри-

льна група CN.

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

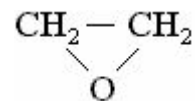
Значення відносини $\frac{M}{m}$ обумовило вибір рівняння Ор-

динського

$$\text{ГДК}_1 = \frac{\alpha \cdot \text{ГДК}_2 \cdot M_2}{\beta \cdot M_1} = \frac{0,3 \cdot 2,5 \cdot 128,7}{10 \cdot 122} = 0,079 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: ГДК = 0,08 мг · м⁻³.

8) Розрахуйте ГДК окису етилена $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, якщо густина речовини дорівнює 0,887 кг · м⁻³, а $t_{\text{кип}} = 10,7^\circ\text{C}$.



Дане:

$$M=44 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$d=0,887 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$t_{\text{кип}}=10,7^\circ\text{C}$$

Знайти: ГДК

Рішення: Для розрахунку ГДК можна скористатися

таблицею А.2 Додатка, у якій представлені рівняння для

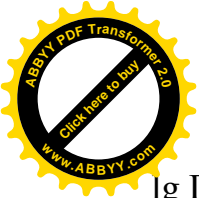
розрахунку ГДК органічних сполук різних класів. Для

розрахунку середнього логарифма ГДК виберемо рівняння,

в які включені d , $t_{\text{кип}}$ і M :

$$\lg \text{ГДК} = 0,4 - 0,01M + \lg M = 0,4 - 0,01 \cdot 44 + \lg 44 = 0,4 - 0,44 + 1,64 = 1,60;$$

$$\lg \text{ГДК} = 0,6 - 0,01 t_{\text{кип}} + \lg M = 0,6 - 0,01 \cdot 10,7 + \lg 44 = 2,13;$$



$$\lg \text{ГДК} = 1,6 - 2,2d + \lg M = 1,6 - 2,2 \cdot 0,887 + \lg 44 = 1,29.$$

$$\text{Середній } \lg \text{ГДК} = \frac{1,6 + 2,13 + 1,29}{3} = 1,67.$$

З урахуванням виправлення для сполук, що містять епоксигрупу, (Таблиця А.3 Додатка) рівної – 1,5:

$$\lg \text{ГДК} = 1,67 - 1,5 = 0,17.$$

$$\text{Звідси } \text{ГДК} = 10^{0,17} = 1,48 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\text{Узаконена } \text{ГДК} = 1 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Відповідь: $\text{ГДК} = 1,48 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

9) Розрахуйте ГДК акрилонітрила $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, якщо $M=53,06 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$; $d=0,806 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$; $t_{\text{пл}} = -83^\circ$; $t_{\text{кип}} = 77,3^\circ \text{ C}$

Дане:

$$M = 53,06 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$d = 0,806 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$t_{\text{пл}} = -83^\circ$$

$$t_{\text{кип}} = 77,3^\circ$$

Знайти: ГДК

$$= 1,6 - 1,773 + 1,72 = 1,55;$$

$$\lg \text{ГДК} = -1,2 - 0,012 t_{\text{пл}} + \lg M = -1,2 - 0,012 (-83) + \lg 53,06 = 1,52.$$

$$\text{Середній } \lg \text{ГДК} = \frac{1,6 + 1,55 + 1,55 + 1,52}{4} = 1,56.$$

З урахуванням виправлення для сполук, що відщеплюють групу CN, (таблиця А.3 Додатка) рівної – 2,0:

$$\lg \text{ГДК} = 1,56 - 2,0 = -0,44.$$

$$\text{ГДК} = 10^{-0,44} = 0,36 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\text{Узаконена } \text{ГДК} = 0,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

б) На додаток до даного розрахунку можна використовувати рівняння для розрахунку $\lg \text{ГДК}$, $\text{ммоль} \cdot \text{м}^{-3}$. У цьому випадку отримане значення ГДК перераховують в $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$. А саме:

$$\lg \text{ГДК} = -0,09 - 0,01M = -0,09 - 0,01 \cdot 53,06 = -0,6206;$$

$$\lg \text{ГДК} = 0,35 - 1,48d = 0,35 - 1,48 \cdot 0,806 = -0,842;$$

$$\lg \text{ГДК} = -1,38 - 0,008 \cdot t_{\text{пл}} = -1,38 - 0,008 \cdot (-83) = -0,716;$$

$$\lg \text{ГДК} = -0,4 - 0,006 \cdot t_{\text{кип}} = -0,4 - 0,006 \cdot 77,3 = -0,8638;$$

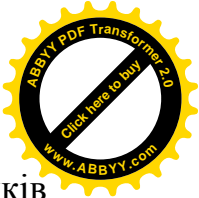
$$\text{Середнє значення } \lg \text{ГДК} = \frac{-(0,6206 + 0,842 + 0,716 + 0,8638)}{4} = -0,7606.$$

$$\text{ГДК} = 10^{-0,7606} = 0,17 \text{ ммоль} \cdot \text{м}^{-3}.$$

У розмірності $\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$

$$\text{ГДК} = 0,17 \cdot 53,06 = 9,02 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

$$\lg \text{ГДК} = \lg 9,02 = 0,955$$



У такий спосіб середнє значення \lg ГДК з урахуванням розрахунків пункту а) буде дорівнювати

$$\lg \text{ГДК} = \frac{1,6 + 1,55 + 1,55 + 1,52 + 0,955}{5} = 1,44.$$

З урахуванням виправлення $-2,0$:

$$\lg \text{ГДК} = 1,44 - 2,0 = -0,56$$

$$\text{ГДК} = 10^{-0,56} = 0,27 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$$

Відповідь: ГДК = 0,36; 0,27 мг · м⁻³.

10) Розрахуйте CN₅₀ в мг · л⁻¹ азодикарбонової кислоти C₂H₅OC(=O)N=NC(=O)OC₂H₅, якщо M=174,2 г · моль⁻¹, d=1,11 кг · м⁻³; t_{кип}=106°С; R_D=1,4199.

Дане:

$$M=174,2 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$d=1,11 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$$

$$t_{\text{кип}}=106^\circ \text{С}$$

$$R_D = 1,4199$$

Знайти: CN₅₀

Рішення: Скористаємося всіма можливими рівняннями таблиці А.2 Додатка для розрахунку CN₅₀ у розмірності мг · л⁻¹:

$$\begin{aligned} \lg \text{CN}_{50} &= 1,55 + 0,00916 \cdot M - 1,537d - 0,03R_D - 0,00732t_{\text{кип}} + \\ &+ \lg M = 1,55 + 0,00916 \cdot 174,2 - 1,537 \cdot 1,11 - 0,03 \cdot 1,4199 - \\ &- 0,00732 \cdot 106 + \lg 174,2 = 1,55 + 1,59 - 1,71 - 0,043 - 0,776 + \\ &+ 2,24 = 2,85. \end{aligned}$$

$$\text{CN}_{50} = 10^{2,85} = 707,9 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

У розмірності ммоль · л⁻¹.

$$\lg \text{CN}_{50} = 0,75 - 0,013 \cdot M = 0,75 - 0,013 \cdot 174,2 = -1,51;$$

$$\lg \text{CN}_{50} = 0,68 - 1,232d = 0,68 - 1,232 \cdot 1,11 = -0,69;$$

$$\lg \text{CN}_{50} = 0,345 - 0,0094 \cdot t_{\text{кип}} = 0,345 - 0,0094 \cdot 106 = -0,65.$$

Середнє значення $\lg \text{CN}_{50}$:

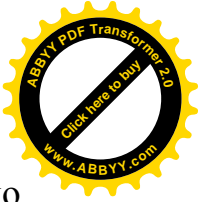
$$\lg \text{CN}_{50} = \frac{-(1,51 + 0,69 + 0,65)}{3} = -0,95.$$

$$\text{CN}_{50} = 10^{-0,95} = 0,112 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1} = 0,112 \cdot 174,2 = 19,51 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

Таким чином, розрахунок по многокореляційному рівнянню дає завищений результат (707,9 мг · л⁻¹). Правильне значення CN₅₀ 19,5 ≈ 20 мг · л⁻¹.

Відповідь: CN₅₀ = 20 мг · л⁻¹.

11) Проведіть порівняння результатів розрахунку ЛК₅₀ аміламіна C₅H₁₁NH₂ двома способами, якщо M=87,17 г · моль⁻¹; t_{пл}=-55°; t_{кип}=104,4°С; d=0,7547 кг · м⁻³; n=1,4118.



<p>Дане:</p> <p>$M=87,17 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$</p> <p>$t_{\text{пл}}=-55^{\circ}$</p> <p>$t_{\text{кип}}=104,4^{\circ}$</p> <p>$d=0,7547 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$;</p> <p>$n=1,4118$</p> <hr/> <p>Знайти: ЛК₅₀</p>	<p>Рішення: а) Перший спосіб полягає в розрахунку ЛК₅₀ по кореляційним рівнянням для різних класів летких органічних сполук (Таблиця А.2 Додатка):</p> <p>$\lg \text{ЛК}_{50}=0,08 - 0,011 \cdot M = 0,08 - 0,011 \cdot 87,17 = -0,88$;</p> <p>$\lg \text{ЛК}_{50}=0,11 - 1,2d = 0,11 - 1,2 \cdot 0,7547 = -0,80$;</p> <p>$\lg \text{ЛК}_{50}=-1,6 - 0,01 \cdot t_{\text{пл}} = -1,6 - 0,01 \cdot (-55) = -1,05$;</p> <p>$\lg \text{ЛК}_{50}=-0,02 - 0,009 \cdot t_{\text{кип}} = -0,02 - 0,009 \cdot 104,4 = -0,96$;</p> <p>$\lg \text{ЛК}_{50}=6,09 - 4,94n_D = 6,09 - 4,94 \cdot 1,4118 = -0,88$;</p>
---	--

Середнє значення $\lg \text{ЛК}_{50}$:

$$\lg \text{ЛК}_{50} = \frac{-(0,88 + 0,80 + 1,05 + 0,96 + 0,88)}{5} = -0,914$$

$$\text{ЛК}_{50} = 10^{-0,914} = 0,12 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$$

б) Другий спосіб полягає в розрахунку ЛК₅₀ по кореляційним рівнянням для визначеного класу органічних сполук (Таблиця А.4 Додатка):

$\lg \text{ЛК}_{50} = -0,6 - 0,01M = -0,6 - 0,01 \cdot 87,17 = -1,47$;

$\lg \text{ЛК}_{50} = -1,0 - 0,005 \cdot t_{\text{кип}} = -1,0 - 0,005 \cdot 104,4 = -1,52$.

Середнє значення $\lg \text{ЛК}_{50}$:

$$\lg \text{ЛК}_{50} = \frac{-(1,47 + 1,52)}{2} = -1,50$$

$$\text{ЛК}_{50} = 10^{-1,5} = 0,03 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$$

Таким чином, розрахунок першим способом дає завищений результат. Більш точне значення ЛК₅₀ отримане при розрахунку по кореляційним рівнянням у межах класу хімічних сполук амінів.

Відповідь: ЛК₅₀=0,03 ммоль · л⁻¹.

12) Графічно визначте ЛК₅₀ і фізико-хімічні властивості вуглеводню

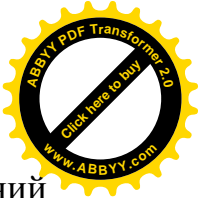
з $M=100 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$ і $t_{\text{кип}}=110^{\circ} \text{ С}$.

<p>Дане:</p> <p>$M=100 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$</p> <p>$t_{\text{кип}}=110^{\circ} \text{ С}$</p>	<p>Рішення: Скористаємося графіком на рис.4. Даний вуглеводень існує, тому що крапка перетинання прямих, рівнобіжних осям, від $M=100$ і $t_{\text{кип}}=110^{\circ}$ знаходиться в</p>
--	---

<p>Знайти: ЛК₅₀, $d_{\text{возд}}$, Р, $C_{\text{нас}}$, $K_{\text{масло/вода}}$ розчинність, клас небезпеки</p>	<p>області існування вуглеводнів.</p> <p>а) ЛК₅₀ у розмірності ммоль · л⁻¹ знаходиться за допомогою переривчастих ліній від крапки перетинання значень констант М і t_{кип} до нижньої косої смуги: $\lg \text{ЛК}_{50} = -0,4$.</p>
--	---

Звідси: $\text{ЛК}_{50} = 10^{-0,4} = 0,4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

ЛК₅₀ у розмірності мг · л⁻¹ знаходиться за допомогою суцільних ізоліній від крапки перетинання до верхньої косої смуги: ЛК₅₀=40 мг · л⁻¹.



Крапка перетинання констант лежить зліва від товстої лінії, тому даний вуглеводень може при звичайній температурі знаходитися в повітрі в концентраціях, рівних ЛК₅₀. Інакше кажучи вуглеводень відноситься до летких речовин.

б) Щільність пару вуглеводню стосовно повітря ($d_{\text{повіт.}}$) визначається по лівій вертикальній шкалі: $d_{\text{повіт.}}=3,45$. Тому що $d_{\text{повіт.}}>1$, тобто вуглеводень важче повітря, то він буде збиратися в нижній частині приміщення, на підлозі.

в) Пружність пару (P) визначається по горизонтальній шкалі: $\lg P=1,22$. Звідси: $P=10^{1,22} = 16,6$ мм рт.ст.

г) Концентрації вуглеводню, що насичують повітря, визначаються по горизонтальній шкалі: $C_{\text{нас}} = 0,91$ ммоль \cdot л⁻¹; $\lg C_{\text{нас}} = -0,04$.

д) Коефіцієнт розподілу вуглеводню між олією і водою (K) більше 100, тому що крапка перетинання лежить вище подвійної лінії. Даний вуглеводень відноситься до наркотиків II типу.

е) Розчинність вуглеводню < 10 ммоль \cdot л⁻¹, тому що крапка перетинання знаходиться вище зигзагоподібної лінії.

ж) Клас небезпеки вуглеводню тому що крапка перетинання знаходиться у відповідній області між жирними прямими лініями.

Відповідь: ЛК₅₀=40 мг \cdot л⁻¹ = 0,4 ммоль \cdot л⁻¹; $d_{\text{повіт.}}=3,45$; P=16,6 мм.рт.ст.; $C_{\text{нас}}=0,91$ ммоль \cdot л⁻¹; K>100; Розчинність<10 ммоль \cdot л⁻¹; III клас небезпеки.

13) Графічно визначите ЛК₅₀ і можливі фізико-хімічні властивості вуглеводню з M=30 г \cdot моль⁻¹ і t_{кип}=-10° С.

Дане:

M=30 г \cdot моль⁻¹

t_{кип}=-10° С

Знайти: ЛК₅₀, d_{возд.},

K_{масло/вода},

розчинність,

клас небезпеки

Рішення: а) ЛК₅₀ у розмірності ммоль \cdot л⁻¹:

$\lg \text{ЛК}_{50}=1,4$, звідси: $\text{ЛК}_{50}=10^{1,4} = 25,12$ ммоль \cdot л⁻¹.

ЛК₅₀ у розмірності мг \cdot л⁻¹: $\text{ЛК}_{50}=600$ мг \cdot л⁻¹.

Вуглеводень може знаходитися в повітрі при температурі в концентрації, рівної ЛК₅₀.

б) $d_{\text{повіт.}}=1,075>1$. Даний вуглеводень буде розподілений по всьому об'єму приміщення з переважною концентрацією біля підлоги.

в) K<100. Вуглеводень відноситься до наркотиків I типу (I – V групи).

г) Розчинність вуглеводню >10 ммоль \cdot л⁻¹.

д) Клас небезпеки IV.

Відповідь: ЛК₅₀=25,12 ммоль \cdot л⁻¹=600 мг \cdot л⁻¹; $d_{\text{повіт.}}=1,075$; K<100; розчинність >10 ммоль \cdot л⁻¹; клас небезпеки IV.

14) Визначите ГДК вінілацетату CH₃COOCH=CH₂, якщо його ЛК₅₀=47 мг \cdot л⁻¹.



Дане:

$$M=86 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$LK_{50}=47 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$$

Рішення: Розрахунок ГДК можна здійснити по двох рівняннях, але попередньо LK_{50} необхідно перевести в одиниці виміру $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$:

Знайти: ГДК $LK_{50} = \frac{47}{86} = 0,055 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

$$\lg \text{ГДК} = 0,911 \lg LK_{50} - 2,7 + \lg M = 0,911 \lg 0,055 - 2,7 + \lg 86 = 0,911(-1,26) - 2,7 + 1,93 = -1,92.$$

$$\text{ГДК} = 10^{-1,92} = 0,012 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

$$\lg \text{ГДК} = 0,91 \lg LK_{50} + 0,1 + \lg M = 0,91(-1,26) + 0,1 + 1,93 = 0,88.$$

$$\text{ГДК} = 10^{0,88} = 7,59 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3} = 0,0076 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}.$$

$$\text{Середнє значення ГДК} = \frac{0,012 + 0,0076}{2} = 0,0096 = 0,01 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}, \text{ що}$$

збігається з гостованим значенням ГДК.

Відповідь: $\text{ГДК} = 10 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

15) Розрахуйте ГДК для бутил-2,4-дихлорфеноксиацетата (2,4 Д.Б.), $M=277,16$, $LD_{50}=386 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$.

Дане:

$$M=277,16 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$LD_{50}=386 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$$

Рішення: Перерахуємо LD_{50} у $\text{ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}$:

$$LD_{50} = \frac{386}{277,16} = 1,39 \text{ ммоль} \cdot \text{кг}^{-1}.$$

$$\lg \text{ГДК} = \lg LD_{50} - 3,1 + \lg M = \lg 1,39 - 3,1 + \lg 277,16 =$$

Знайти: ГДК $= 0,143 - 3,1 + 2,44 = -0,514$.

$$\text{Звідси: } \text{ГДК} = 10^{-0,514} = 0,31 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Розрахунок по другій формулі:

$$\lg \text{ГДК} = 1,53 \lg LD_{50} - 2,7 + \lg M = 1,53 \lg 1,39 - 2,7 + \lg 277,16 = 1,53 \cdot 0,143 - 2,7 + 2,44 = -0,0412.$$

$$\text{ГДК} = 10^{-0,0412} = 0,91 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1} = 9,1 \cdot 10^{-4} \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Розрахунок по другій формулі дає занижений результат, тому що узаконене значення ГДК 2,4 Д.Б. $0,5 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

Відповідь: $\text{ГДК} = 0,31 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}$.

16) Розрахуйте ГДК для Ge_2 , якщо $LD_{50}=1700 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$.

Дане:

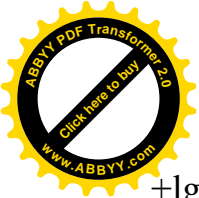
$$M=104,6 \text{ г} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$LD_{50}=1700 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$$

Рішення: Перерахуємо LD_{50} в одиниці виміру $\text{ма} \cdot \text{кг}^{-1}$, якщо $N=1$:

$$LD_{50} = \frac{1700 \cdot 1}{M} = \frac{1700 \cdot 1}{104,6} = 16,3 \text{ ма} \cdot \text{кг}^{-1}.$$

Знайти: ГДК $\lg \text{ГДК} = 0,85 \lg LD_{50} - 3,0 + \lg M - \lg N = 0,85 \lg 16,3 - 3,0 +$



$$+ \lg 104,6 - \lg 1 = 0,85 \cdot 1,21 - 3,0 + 2,02 - 0 = 0,05.$$

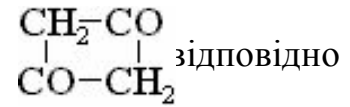
$$\text{ГДК} = 10^{0,05} = 1,12 \text{ мг} \cdot \text{м}^{-3}.$$

Отримане значення ГДК небагато перевищує узаконене ГДК=2 мг · м⁻³.

Відповідь: ГДК=1,12 мг · м⁻³.

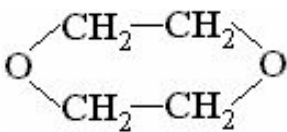
Завдання для самоконтролю

1) Розрахуйте ГДК сполуки циклобутандиона – 1,3 до формули Заєвої. (Відповідь: 4,61 мг · м⁻³).



2) Розрахуйте ГДК сполуки п-фенилендіаміна (NH₂)₂C₆H₄ по формулі Заєвої. (Відповідь: 1,53 мг · м⁻³).

3) По формулі Ординського розрахуйте ГДК 1,4-диоксана,



якщо б = 0,5; в = 1,8. (Відповідь: 7,64 мг · м⁻³).

4) По формулі Ординського розрахуйте ГДК трихлороцтової кислоти Cl₃CCOOH, якщо б = 0,48; в = 24; ГДК наступного гомолога 3,5 мг · м⁻³. (Відповідь: 0,076 мг · м⁻³).

5) Розрахуйте в мг · м⁻³ ГДК бутадієну CH≡C - C≡CH (діацетилен) по наступних фізико-хімічних властивостях: t_{пл} = -36,4°С ; t_{кип} = -10,3°С ; d = 0,7364 кг · м⁻³; n = 1,4189. (Відповідь: 13,5 мг · м⁻³).

6) Розрахуйте CN₅₀ у ммоль · л⁻¹ 2,2 -дихлорбутана CH₃ - CCl₂ - C₂H₅ по наступних фізико-хімічних властивостях: d = 1,08 г · см⁻³; t_{кип} = 104°С ; n = 1,4295. (Відповідь: 0,19 ммоль · л⁻¹).

7) Графічно визначите ЛК₅₀ і фізико-хімічні властивості вуглеводню з M = 120 г · моль⁻¹ і t_{кип} = 170°С . (Відповідь: ЛК₅₀ = 0,063 ммоль · л⁻¹; 10 мг · л⁻¹; d_{повіт} = 4,29; K > 100; розчинність < 10 ммоль · л⁻¹; P = 1,02 мм рт.ст.; C_{нас} = 0,056 ммоль · л⁻¹; клас небезпеки III).

8) Розрахуйте ГДК пропілбензола C₉H₁₂, якщо його ЛД₅₀ = 7500 мг · кг⁻¹. (Відповідь: 6,03 мг · м⁻³).

9) Розрахуйте ГДК фторетилена C₂H₃F, якщо його ЛК₅₀ = 1,6 · 10⁶ мг · м⁻³. (Відповідь: 0,9 мг · м⁻³).



Тема № 5

ТОКСИКОКІНЕТИКА

Теоретична частина

Токсикокінетика – це розділ токсикології, що займається вивченням кінетики проходження отрут через організм, включаючи процеси надходження, розподілу, метаболізму і виділення.

Параметри токсикокінетики

Надходження в організм чужорідних хімічних сполук, їхній розподіл між органами і тканинами і наступне виділення в основному відбувається за законами дифузії, з урахуванням різної ємності біофаз. Кінетика дифузійних процесів описується експоненціальними законами і зветься кінетика першого порядку. Для процесу накопичення отрути в організмі справедливе рівняння

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

а для виділення отрути

$$C = C_0 e^{-\delta t},$$

де C_0 – постійна концентрація речовини в навколишньому середовищі в першому випадку і початкова (при $t = 0$) концентрація в біофазі – у другому; λ – коефіцієнт розподілу речовини між біофазою і навколишнім середовищем; k і δ – постійні накопичення і виділення. На рис.5 подане графічне уявлення накопичення і виділення отрути.

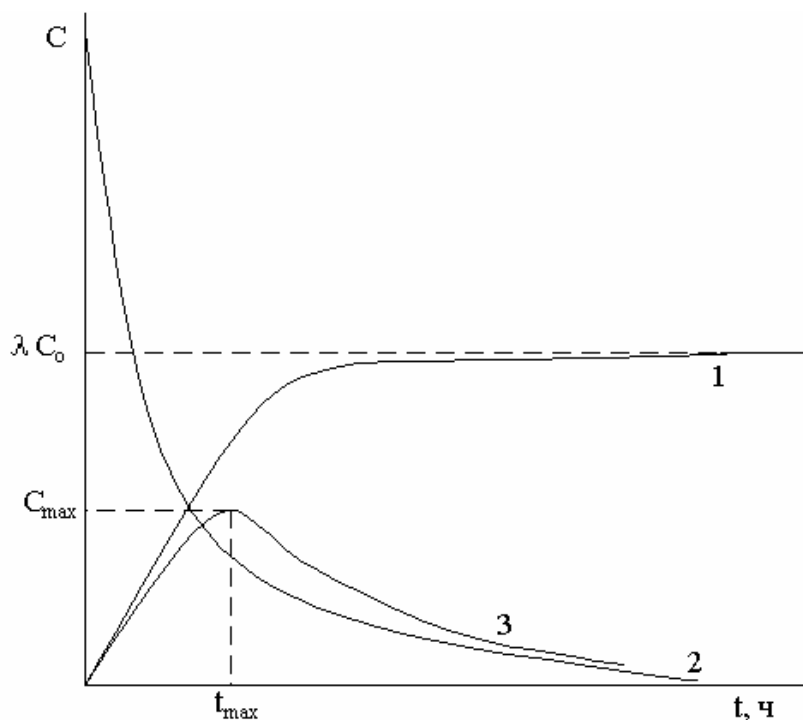
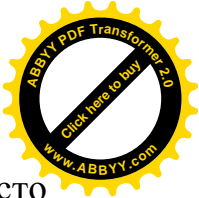


Рис.5. Кінетичні криві: 1 – накопичення; 2 – виділення; 3 – змісту отрути в крові.



Для практичного використання рівнянь накопичення і виділення часто замість концентрації (С) зручно мати справу з кількістю речовини (М), від чого вид рівнянь не змінюється, наприклад:

$$M = M_0 e^{-\partial t}$$

Якщо рівняння виділення отрути прологарифмувати, воно буде мати наступний вид

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

Ця логарифмічна форма є рівнянням прямої лінії в координатах $\lg C$ і t . Графічно залежність представлена на рис.6.

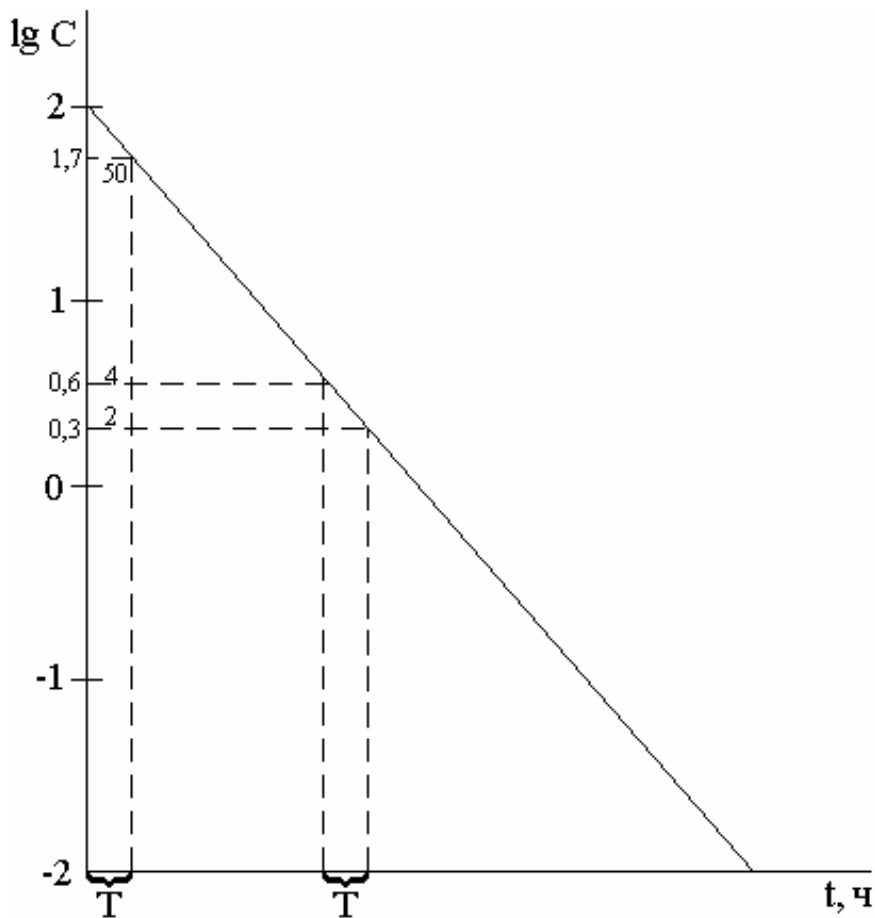


Рис.6. Прямая, що характеризує процес звільнення тканини від отрути. Напівлогарифмічна залежність (шкала С – логарифмічна).

Основними параметрами токсикокинетики є **постійні** k і ∂ . Знаючи їх чисельні значення для визначеної сполуки і біологічної системи, можна легко розрахувати її концентрацію в системі в будь-який момент часу. Постійні k і ∂ мають розмірність, зворотну часу: c^{-1} , $хв^{-1}$, $г^{-1}$. Фізичний смисл постійних такий: ∂ показує, яка частина від наявної в біологічній системі кількості речовини виділяється за одиницю часу. Відповідно k є постійною частиною від



максимально можливої кількості речовини в біологічній системі, що накопичується в кожен одиницю часу.

Іншими параметрами токсикокінетики є **періоди напіввиділення і напівнакопичення** (T_B і T_H), що тісно зв'язані з постійним k і ∂t . Період напіввиділення є відрізком часу, протягом якого виділяється половина від речовини, що знаходиться в біологічній системі. Користуючись рівнянням виділення, це можна представити в такий спосіб:

$$\frac{C_0}{2} = C_0 \cdot e^{-\partial t T} \text{ чи } e^{-\partial t T} = \frac{1}{2}. \text{ Логарифмуючи останню рівність маємо:}$$
$$\partial t T = \ln 2 = 0,693.$$

Таким чином, зв'язок періодів і постійних наступний:

$$\partial t = \frac{0,693}{T_B}; \quad k = \frac{0,693}{T_H}.$$

Величина T_B може бути легко знайдена графічно. На рис.6 показано два способи визначення T_B з експериментальних даних по виділенню речовини. Цифри по осі $\lg C$, написані праворуч, відповідають концентрації C , логарифм якої приведений ліворуч.

Ще одним параметром токсикокінетики є **уявний об'єм розподілу** чужорідної речовини в організмі (V). Ця величина є фіктивним об'ємом, що займала би речовина в організмі в стані рівноваги за умови її рівномірного розподілу

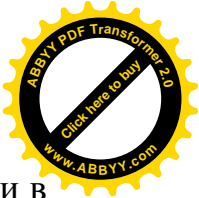
$$V = \frac{W}{C},$$

де W – кількість речовини в організмі у вагових одиницях; C – її концентрація в тій тканині, через яку вводиться об'єм розподілу. Наприклад, W – у мг, C – у $\text{мг} \cdot \text{мл}^{-1}$ плазми. Тоді V – у мл за даними визначення речовини в плазмі. Якщо визначити C в іншій тканині, наприклад, м'язової, то величина V буде іншою. Об'єм розподілу характеризує здатність речовини проникати в різні тканини тіла, пов'язуватися з біологічними компонентами і відкладатися в яких-небудь областях організму.

Визначити V можна двома основними методами. Якщо дифузійна рівновага введеної у кров речовини встановлюється протягом декількох хвилин, то серед даних проміжок часу після внутрішньовенної ін'єкції визначеної дози речовини проводять послідовні визначення її концентрації в крові. Згідно отриманих даних будують графік у напівлогарифмічних координатах, подібний до графіку на рис.6. Його прямолінійність буде свідчити про дифузійну рівновагу. Екстраполяція прямої до перетинання з ординатою дозволить знайти величину C_0 , що буде цілком достатнім для розрахунку V по рівнянню

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

де D – уведена доза отрути.



Другий спосіб розрахунку V вимагає визначення концентрації речовини в сечі і плазмі, але виключає необхідність швидкого встановлення дифузійної рівноваги. Розрахунок V проводять по формулі

$$V = \frac{W - M_t}{C_t},$$

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

На підставі визначення V можна відразу ж прийти до практично важливих висновків. Так, об'єм розподілу багатьох речовин у дорослих людей дорівнює 14 л, що відповідає середньому об'єму позаклітинної води. За умови ж втручання речовин усередину кліток він може збільшуватися до 42 л, що відповідає середньому об'єму усієї води в тілі дорослої людини.

Між періодом напіввиділення і V існує зв'язок

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

де K – нирковий кліренс. K розраховується, виходячи з концентрації речовини в плазмі ($C_{пл}$) і сечі (C_M) й обсягу сечі, що виділяється за 1хв (V)

$$K = \frac{C_M \cdot H}{C_{пл}}$$

Основні токсикокінетичні залежності

1. Накопичення речовини, що набуває в організмі перетворення (біотрансформацію), описується математичною моделлю

$$C = \frac{k\lambda C_o}{k + \partial\ell} \cdot [1 - e^{-(k+\partial\ell)t}],$$

де $\partial\ell$ – постійна розщеплення речовини в організмі. З рівняння видно, що межа накопичення залежить, крім концентрації у зовнішньому середовищі і коефіцієнта розподілу від співвідношення постійних k і $\partial\ell$, що можна бачити при $t \rightarrow \infty$.

а) Припустимо, що накопичення відбувається значно швидше розщеплення, тобто $k \gg \partial\ell$. Тоді $\partial\ell$ можна зневажити в порівнянні з k , і рівняння буде мати вид

$$C = \lambda C_o (1 - e^{-kt}).$$

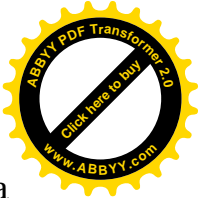
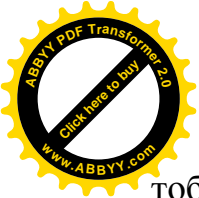
Це рівняння для nereагуючих речовин.

б) Припустимо, що постійні накопичення і розщеплення рівні $k = \partial\ell$. Замінивши $\partial\ell$ на k , маємо

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

Межа нагромадження ($t \rightarrow \infty$) дорівнює

$$C = \frac{1}{2} \lambda C_o,$$



тобто складає половину від межі нагромадження для нереагуючої речовини, а досягається в два рази швидше, що видно з рис.7.

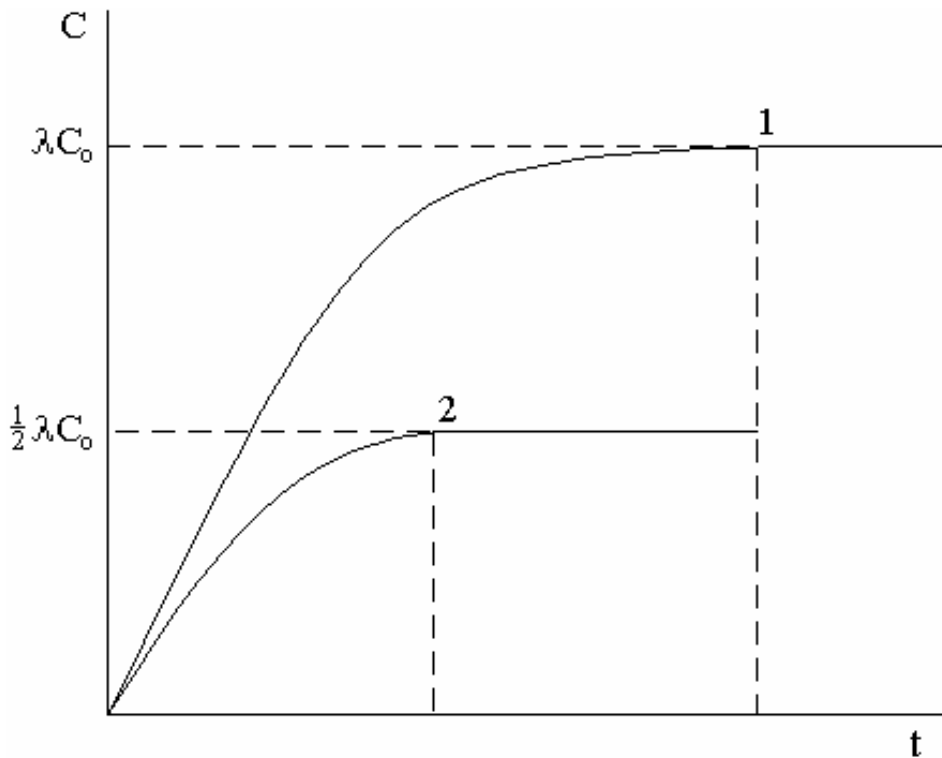


Рис.7. Графічна залежність накопичення нереагуючих – 1 і реагуючих речовин – 2 від часу при рівних значеннях C_0 і λ .

в) Припустимо, що розщеплення відбувається значно швидше, ніж накопичення, тобто $k \ll \partial \ell$. Тоді

$$C = \frac{k \lambda C_0}{\partial \ell} (1 - e^{-\partial \ell t}).$$

При $t \rightarrow \infty$, $C \rightarrow \frac{k}{\partial \ell} \lambda C_0$.

Отже, накопичення речовини в біологічній системі й у цьому випадку наявне, але його верхня межа низька, тим нижче, чим менше k у порівнянні з $\partial \ell$. У межі ж ця границя прагне до 0.

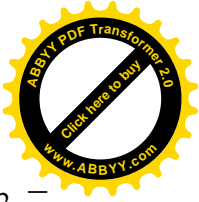
2. Зміна змісту отрути в крові

Графік зміни змісту речовини в крові є сумарною величиною, що відбиває існування двох процесів: усмоктування в кров з постійної k і виділення за рахунок подальшого розподілу і різних процесів елімінації із сумарної постійний $\partial \ell$. Надходження речовини описується рівнянням

$$Y_1 = D(1 - e^{-kt}),$$

а виділення

$$Y_2 = D e^{-\partial \ell t},$$



де D – кількість хімічної сполуки, що попадає усередину організму; Y_1 і Y_2 – кількості речовини, що надходить і виділяється з крові. З огляду на одночасність протікання обох процесів, можна вивести математичну модель, що характеризує фактичну зміну концентрації сполуки в крові ($Y_{кр.}$)

$$Y_{кр.} = \frac{Dk}{\partial\ell - k} (e^{-kt} - e^{-\partial\ell t}).$$

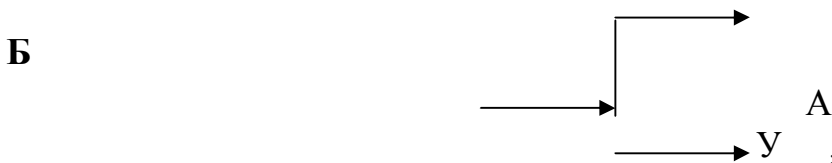
Графічно ця залежність представлена кривою 3 рис.5. З графіка видно, що у визначений момент часу (t_{max}) зміст речовини в крові досягне максимального значення (Y_{max}), а концентрація – C_{max} .

$$\text{При цьому } t_{max} = \frac{1}{k - \partial\ell} \cdot \ln \frac{k}{\partial\ell},$$

$$\text{а } Y_{max} = D \left(\frac{k}{\partial\ell} \right)^{\frac{\partial\ell}{\partial\ell - k}}.$$

3. Виділення отрути з організму

а) Припустимо, що звільнення організму від отрути відбувається незалежними шляхами, наприклад, із сечею, з повітрям, що видихається, шляхом метаболізму й ін. Якщо таких шляхів два, то процес можна представити у вигляді схеми



де A – кількість речовини в організмі, B и B – кількості речовини, виділені цими шляхами з постійними $\partial\ell_1$ і $\partial\ell_2$. Математична модель буде наступна

$$A = A_0 e^{-(\partial\ell_1 + \partial\ell_2)t},$$

де A_0 – початковий зміст речовини в організмі. На графіку у напівлогарифмічних координатах процес виділення буде виражатися прямою лінією.

б) Запропонуємо, що виділення отрути відбувається з тканин організму, для яких характерний різний ступінь його пов'язаності з біологічними субстанціями. У цьому випадку графік у напівлогарифмічному масштабі не укладається на одну пряму, а являє собою ламану, що складається з 2-3, дуже рідко з 4 прямих. Приклад двохекспоненціальної залежності представлений на рис.8.

Кожна пряма може бути продовжена до перетинання з віссю $\lg C$. У цій крапці буде отримана величина $\lg C_0$. Значення C_0 є коефіцієнтом при експоненті. Постійні виділення $\partial\ell_1$ і $\partial\ell_2$ можна знайти через період напіввиділення T_B , що визначається графічно, як показано на рис.8.

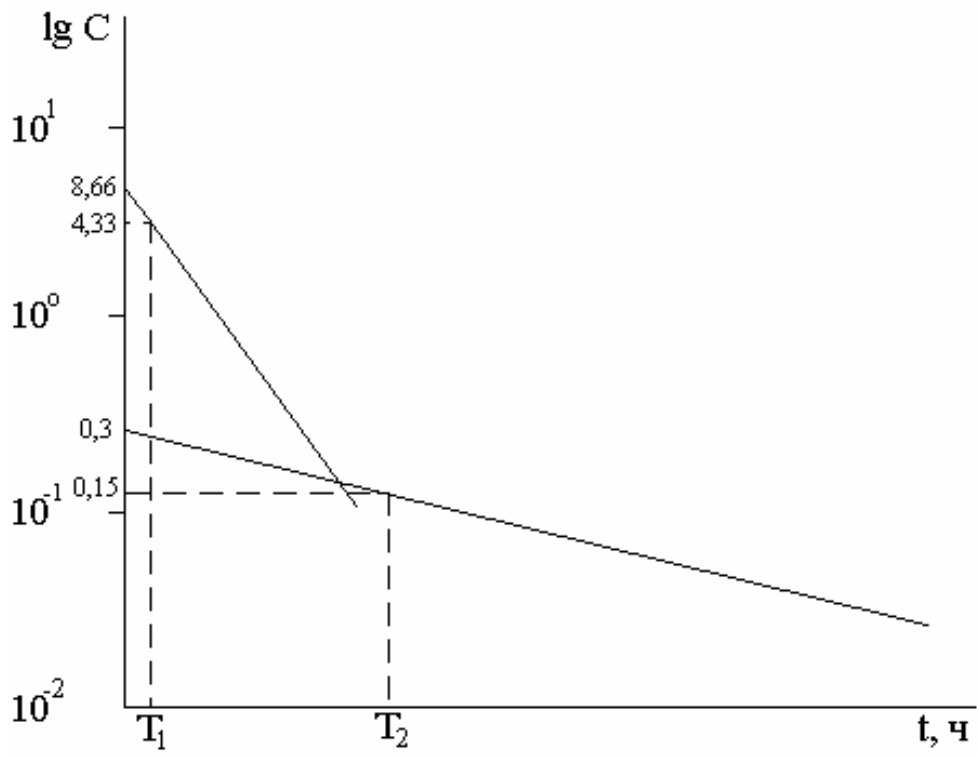


Рис.8. Двохекспоненціальна залежність виділення отрути з організму.

Повне рівняння виділення буде мати наступний вигляд

$$C = C_{01} e^{-\alpha_1 t} + C_{02} e^{-\alpha_2 t}.$$

Рівняння свідчить про те, що речовина в біологічній тканині по ступеню пов'язаності знаходиться в двох різних станах: більш лабільному і менш лабільному. З другого стану отрута виділяється протягом більш тривалого часу.

Кінетика токсичного ефекту

Існує визначене співвідношення між кінетикою виділення речовини і зменшенням її біологічної дії. Сила біологічної дії (I) однієї речовини частіше змінюється лінійно з логарифмом її змісту в організмі (C), що може бути виражено рівнянням прямої лінії

$$I = m \lg C + i,$$

де m і i – постійні, причому m є нахилом прямої в координатах I - lg C, а i найчастіше негативне.

Зменшення змісту речовини в організмі описується законом

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

При рішенні системи двох рівнянь одержимо

$$\frac{I - i}{m} = \frac{I_0 - i}{m} - \frac{\partial t}{2,3},$$

чи після скорочень



$$I = I_0 - \frac{\partial lmt}{2,3}$$

Отримане рівняння має нульовий порядок. Воно показує, що зменшення біологічної активності з часом є лінійним. Отже, зниження змісту речовини в організмі експоненціально, а зниження його біологічної дії лінійно, то йде з постійною швидкістю і не завжди змінюється паралельно концентрації чи змісту речовини в організмі.

Приклади рішення задач

1) **Визначте уявний об'єм розподілу токсичної речовини, якщо протягом 90 хв після її внутрішньовенного введення в дозі 1,8 г, концентрація в крові складала 0,025 мг · мл⁻¹. У сечу за цей час виділилося 0,75 г.**

Дане:

$$t = 90 \text{ хв}$$

$$W = 1,8 \text{ г}$$

$$M_t = 0,75 \text{ г}$$

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

Знайти: V

Відповідь: V = 42 л.

Рішення: Час установлення дифузійної рівноваги тривале (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.

2) **Розрахуйте період напіввиділення речовини з організму, якщо, протягом 80 хв концентрація отрути в сечі 0,075 мг · мл⁻¹, а добовий об'єм сечі 2,3 л. Уявний об'єм розподілу і концентрації речовини в плазмі крові прийняти рівними умовами попередньої задачі.**

Дане:

$$t = 80 \text{ хв}$$

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

$$V_M = 2,3 \text{ л}$$

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

$$V = 42 \text{ л}$$

Знайти: T_B

Рішення:

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

де K – нирковий кліренс

$$K = \frac{C_M \cdot V}{C_{пл}}$$

Об'єм сечі за одну хвилину дорівнює

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

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



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

Відповідь: $T_B = 101 \text{ г.}$

3) **Визначте уявний об'єм розподілу речовини, якщо після внутрішньовенного введення 0,6 г токсичної речовини через 0,8 хв її зміст у плазмі крові складає 0,289 мг · мл⁻¹, а через 2,5 хв – 0,1 мг · мл⁻¹.**

Дане:

$$D = 0,6 \text{ г}$$

$$t_1 = 0,8 \text{ хв}$$

$$t_2 = 2,5 \text{ хв}$$

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

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

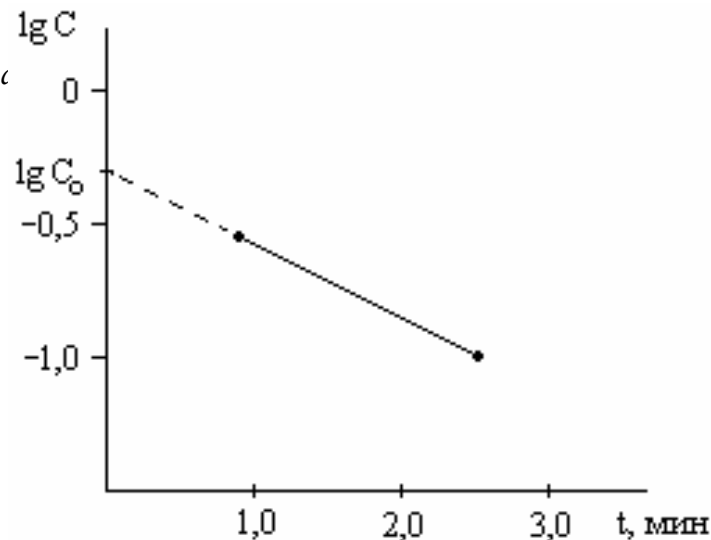
Рішення: Уявний об'єм розподілу в умовах швидкого встановлення дифузійної рівноваги знаходять по формулі

$$V = \frac{D}{C_0}, \text{ де } D = 0,6 \text{ г.}$$

C_0 знаходиться в крапці перетинання прямої в координатах $\lg C - t$ з віссю ординат. Побудуємо графік $\lg C - t$ за наявними даними:

Знайти: V

t, хв	0,8	2,5
C, мг/мл	0,289	0,1
Lg C	-0,54	-1,0



$\lg C$ одержуємо значення $\lg C_0$:

$$\lg C_0 = -0,32, \text{ відкля}$$

$$C_0 = 0,48 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}.$$

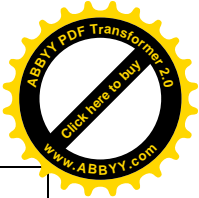
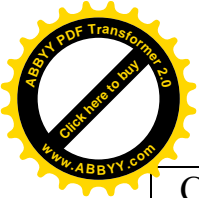
$$V = \frac{D}{C_0} = \frac{0,6 \cdot 10^3}{0,48} = 1250 \text{ мл} = 1,25 \text{ л}$$

Маленьке значення уявного об'єму розподілу свідчить про зміст отрути тільки в позаклітинній рідині.

Відповідь: $V = 1,25 \text{ л.}$

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

t, хв	5	10	15	20	25
-------	---	----	----	----	----



С плазми, МГ · МЛ ⁻¹	2,512	1,0	0,390	0,160	0,063
------------------------------------	-------	-----	-------	-------	-------

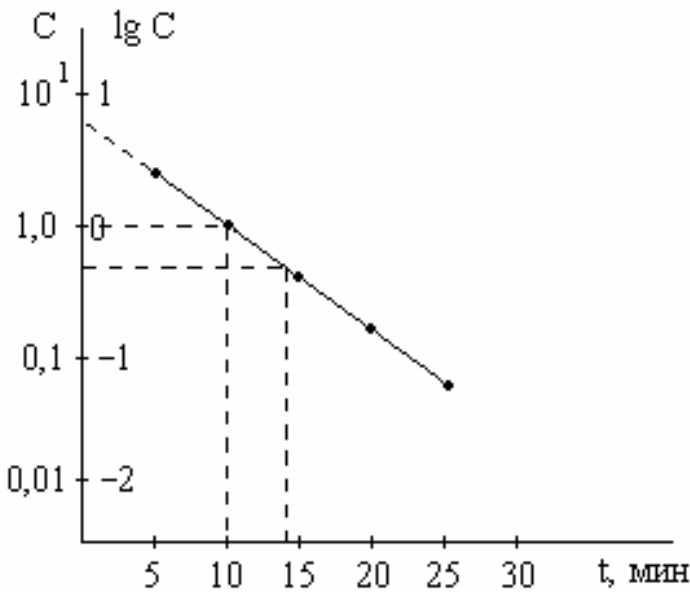
Дане:
Залежність
С – t

Знайти: значення
С₀ і ∂_l в рівнян-
ні виділення
отрути

Рішення: а) Побудуємо графік виділення речовини в полуло-
гарифмічних координатах lg C – t:

t, хв	5	10	15	20	25
С, МГ · МЛ ⁻¹	2,512	1,0	0,390	0,160	0,063
lg C	0,4	0	-0,41	-0,80	-1,2

Тому що за
записати n



ичне рівняння виділення в загальному виді можна

б) lg C₀ можна знайти шляхом
екстраполяції залежності lg C – t
на нульовий час. lg C₀ = 0,8 ,
відкіля
C₀ = 6,3 МГ · МЛ⁻¹.

в) Період напіввиділення знайдемо в такий спосіб. Візьмемо дві
концентрації, що розрізняються в два рази, наприклад C₁ = 1,0 МГ · МЛ⁻¹
(lg C₁ = 0) і C₂ = 0,5 МГ · МЛ⁻¹ (lg C₂ = -0,3). Різниця часу виділення отрути при
цих концентраціях, знайдена графічно, буде дорівнювати T_B. За графіком
знаходимо, що для C₁ = 1,0 МГ · МЛ⁻¹ T₁ = 10 хв, а для C₂ = 0,5 МГ · МЛ⁻¹
T₂ = 13,75 хв. ΔT = T_B = T₂ - T₁ = 13,75 - 10 = 3,75 хв. Звідси ∂l = $\frac{0,693}{3,75} = 0,185$
хв⁻¹.

Таким чином, кінетичне рівняння виділення отрути з організму наступне

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



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

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

Дане:
 $T_H = 8,4 \text{ хв}$

Рішення: З рішення попередньої задачі звісно, що $\partial l = 0,185 \text{ хв}^{-1}$, $D = 0,4 \text{ мг}$. Період напівнакопичення речовини в

Знайти:

організмі $k = \frac{0,693}{T_H} = \frac{0,693}{8,4} = 0,0825 \text{ хв}^{-1}$.

Y_{\max} , t_{\max}

Звідси:

$$Y_{\max} = D \left(\frac{k}{\partial l} \right)^{\frac{\partial l}{\partial l - k}} = 0,4 \left(\frac{0,0825}{0,185} \right)^{\frac{0,185}{0,185 - 0,0825}} = 0,4 \cdot 0,446^{1,8} = 0,4 \cdot 0,23 = 0,093 \text{ мг}.$$

$$t_{\max} = \frac{1}{k - \partial l} \ln \frac{k}{\partial l} = \frac{2,3 \lg \frac{k}{\partial l}}{k - \partial l} = \frac{2,3 \lg \frac{0,0825}{0,185}}{0,0825 - 0,185} = \frac{2,3(-0,35)}{-0,1025} = 7,85 \text{ хв}.$$

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

б) Виведіть кінетичне рівняння виділення токсичної речовини з організму по наступних експериментальних даних:

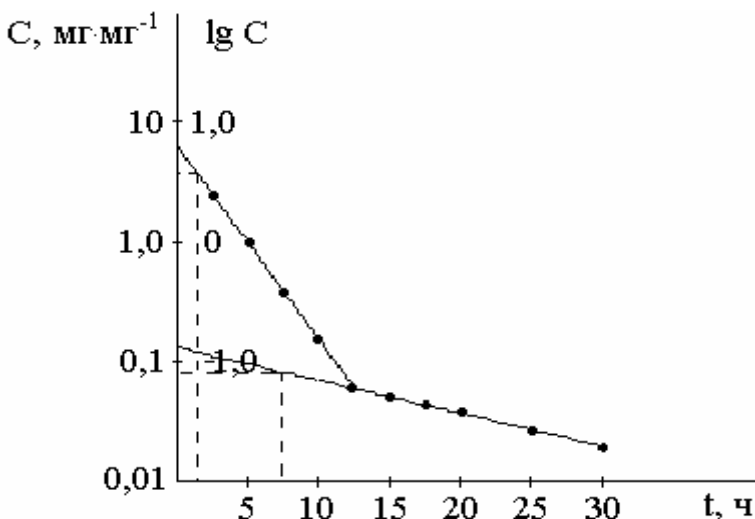
t, г	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20	25	30
C жирової клітковини, мг·мг ⁻¹	2,51	1,0	0,39	0,16	0,06	0,05	0,04	0,035	0,025	0,018

Дане:
Залежність
C – t

Рішення: а) Побудуємо графік виділення отрути з організму в напівлогарифмічних координатах lg C – t :

Знайти: C_{01} , ∂l_1

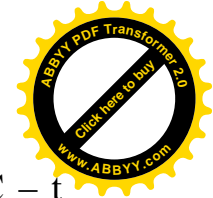
t, г	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20	25	30
C, мг·мг ⁻¹	2,51	1,0	0,39	0,16	0,06	0,05	0,04	0,035	0,025	0,018
lg C	0,40	0	-0,41	-0,80	-1,22	-1,30	-1,40	-1,46	-1,60	-1,74



Тому що залежність lg C – t являє собою ламану, то кінетичне рівняння виділення в загальному виді можна записати як

$$C = C_{01} e^{-\partial l_1 t} + C_{02} e^{-\partial l_2 t}.$$

б) Значення lg C₀ можна знайти шляхом екстраполяції



прямої залежності $\lg C - t$ на нульовий час.

$$\lg C_{o1} = 0,9, \text{ звідси } C_{o1} = 7,94 \text{ мг} \cdot \text{мг}^{-1}; \lg C_{o2} = -0,82, C_{o2} = 0,15 \text{ мг} \cdot \text{мг}^{-1}.$$

в) Знайдемо значення $\partial \ell_1$ і $\partial \ell_2$. Для цього необхідно знати величини T_{B1} і T_{B2} . Скористаємося значеннями C_{o1} і C_{o2} (при $t = 0$) і половинними значеннями $\frac{C_{o1}}{2} = \frac{7,94}{2} = 3,97 \text{ мг} \cdot \text{мг}^{-1}$ і $\frac{C_{o2}}{2} = \frac{0,15}{2} = 0,075 \text{ мг} \cdot \text{мг}^{-1}$. Відповідні ним значення логарифмів:

$$\lg \frac{C_{o1}}{2} = \lg 3,97 = 0,6; \lg \frac{C_{o2}}{2} = \lg 0,075 = -1,12.$$

За значеннями $\lg \frac{C_{o1}}{2}$ і $\lg \frac{C_{o2}}{2}$ графічно знаходимо $T_{B1} = 1,8 \text{ г}$ і $T_{B2} = 7,5 \text{ г}$.

$$\text{Звідси } \partial \ell_1 = \frac{0,693}{T_{B1}} = \frac{0,693}{1,8} = 0,385 \text{ г}^{-1},$$

$$\partial \ell_2 = \frac{0,693}{T_{B2}} = \frac{0,693}{7,5} = 0,092 \text{ г}^{-1}.$$

Відповідь: $C = 7,94e^{-0,385t} + 0,15e^{-0,092t}$. $C_{o1} = 7,94 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$; $C_{o2} = 0,15 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$; $\partial \ell_1 = 0,385 \text{ г}^{-1}$, $\partial \ell_2 = 0,092 \text{ г}^{-1}$.

Завдання для самоконтролю

1) Розрахуйте період напіввиділення й уявний об'єм розподілу 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 розподілу речовини свідчить значення V ? (Відповідь: 38,9 л; 134 г).

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

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

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

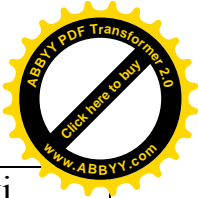
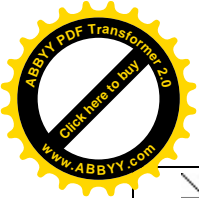


ДОДАТОК

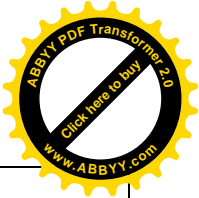
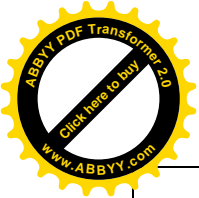
Таблиця А.1

Величини біологічної активності хімічних зв'язків нормованих
сполук різних гомологічних рядів

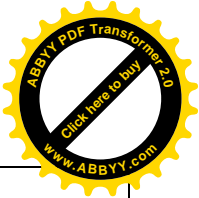
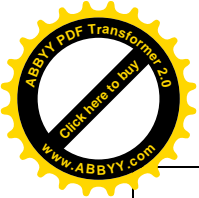
Хімічні зв'язки	$l_i, \frac{\mu}{\text{ммоль}}$	Ряди сполук
1	2	3



>C-H	0,8	Насичені, ненасичені, циклічні, нециклічні і заміщені вуглеводні
>C-H	21273,9	Насичені альдегіди (у карбонільної групи)
>C-C<	51,4	Насичені нециклічні вуглеводні
>C-C<	173,7	Насичені циклічні вуглеводні
HI>C=C<JK (супряже)	242,4	Ненасичені нециклічні вуглеводні
>C=C<	451,8	Ненасичені нециклічні вуглеводні
>C=C<	1126,5	Незаміщені ароматичні вуглеводні
>C=C<	507,9	Заміщені ароматичні вуглеводні з однією і двома бічними ланцюгами
>C=C<	7057,9	Заміщені ароматичні вуглеводні з ненасиченим бічним ланцюгом
$\text{-C}\equiv\text{C-}$	2097,1	Ненасичені вуглеводні з потрійним зв'язком
$\text{>C-N}\llcorner$	-62427	$\text{>C-N}\llcorner$ Нітросполуки аліфатичного ряду (один зв'язок у в у вуглецю)
$\text{>C-N}\llcorner$	154446,3	$\text{>C-N}\llcorner$ Нітросполуки аліфатичного ряду (чотири зв'язки у вуглецю) з тетранітрометану
$\text{>C-N}\llcorner$	119027,8	
$\text{>C-N}\llcorner$	27970,0	Циклічні мононітросполуки Ароматичні мононітросполуки
1	2	3



$\text{>C-N}\ll$	77851,5	Ароматичні динітросполуки
$\text{>C-N}\ll$	66442,0	Ароматичні тринітросполуки
$\text{>C-N}\ll$	6113,5	Первинні аліфатичні аміни
$\text{>C-N}\ll$	1565,7	Вторинні аліфатичні аміни
$\text{>C-N}\ll$	3266,2	Третинні аліфатичні аміни
$\text{>C-N}\ll$	35914,6	Аліфатичні діаміни
$\text{>C-N}\ll$	97551,4	Циклічні аміни
$\text{>C-N}\ll$	33302,0	Ароматичні аміни
$\text{>C-N}\ll$	16680,8	Аміди
$\text{>C-N}\ll$	4817,6	Гетероциклічні сполуки
>C=N-	9635,2	Гетероциклічні сполуки
$\text{-C}\equiv\text{N}$	97856,8	Ціаніди
>C-O-	21987,7	Нециклічні окиси
>C-O-	2465,7	Гетероциклічні окиси
>C-O-	68,1	Аліфатичні прості ефіри
>C-O-	6535,3	Складні ефіри насичених спиртів
>C-O-	10306,9	Складні ефіри ненасичених спиртів
>C=O	213,8	Насичені кетони
>C=O	8753,8	Циклічні насичені кетони
>C=O	-12517,8	Насичені альдегіди (у карбонільної групи)
-O-H	8507,9	Органічні кислоти



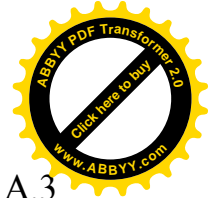
1	2	3
$-O-H$	- 21648,2	Одноатомні насичені спирти
$-O-H$	100223,6	Ненасичені спирти
$-O-H$	- 5214,5	Ароматичні спирти
>N-H	283,3	Аміак
>>N-O-	2230,3	Окисли азоту
>N=O	4460,6	Окисли азоту
$-N=C<$	1644538,3	Аліфатичні ізоціани
$-N=C<$	139778,4	Аліфатичні ізоціани
>N-N<	318864,8	Неорганічні аміни



Таблиця А.2

Рівняння, що зв'язують логарифми показників токсичності летких органічних сполук з їх фізико-хімічними константами

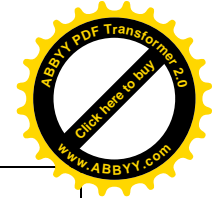
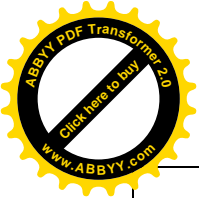
Рівняння	Показник токсичності, розмірність
$= 0,98 - 0,063\sigma$ $= 0,08 - 0,011M$ $= 0,11 - 1,2d$ $= -1,6 - 0,01t_{\text{пл.}}$ $= -0,02 - 0,009t_{\text{кип.}}$ $= 6,09 - 4,94n_D$	$[ЛК_{50}] = \text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$
$= 2,76 - 3,64n_D$ $= -0,5 - 0,88\sigma$	$[Lim_{ac}] = \text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$
$= 0,75 - 0,013M$ $= 0,68 - 1,232d$ $= 0,345 - 0,0094t_{\text{кип.}}$ $= 1,55 + 0,00916M - 1,537d - 0,03R_D - 0,00732t_{\text{кип.}} + \lg M$	$[CN_{50}] = \text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ $[CN_{50}] = \text{мг} \cdot \text{л}^{-1}$
$= -0,09 - 0,01M$ $= 0,35 - 1,48d$ $= -1,38 - 0,008t_{\text{пл.}}$ $= -0,4 - 0,006t_{\text{кип.}}$ $= 4,15 - 3,57n_D$ $= 0,48 \lg P - 1,0$ $= 0,48 \lg P - 1,0 + \lg M$ $= 1,12 - 0,058\sigma + \lg M$ $= 14,2 - 10n_D + \lg M$ $= -1,2 - 0,012t_{\text{пл.}} + \lg M$ $= 0,4 - 0,01M + \lg M$ $= 0,6 - 0,01t_{\text{кип.}} + \lg M$ $= 1,6 - 2,2d + \lg M$	$[ПДК] = \text{ммоль}$ $[ПДК] = \text{мг} \cdot \text{м}^{-3}$



Таблиця А.3

Виправлення до Іг ГДК, зв'язані з хімічним складом і будовою сполук

Характеристика групи сполук	Величина виправлення
-----------------------------	----------------------



Насичені аліфатичні вуглеводні	+ 0,5
Насичені кетони, спирти, прості і складні ефіри жирного ряду	+ 0,5
Вуглеводні циклічні насичені й ароматичні (за винятком бензолу і його найближчих гомологів)	+ 0,5
Сполуки з потрійним зв'язком у прямого ланцюга	+ 0,5
Аміни жирного ряду	- 0,5
Анілін і його похідні	- 1,0
Ангідриди кислот	- 1,0
Циклічні сполуки, що містять у бічному ланцюзі групу NO ₂	- 1,0
Сполуки з групою ONO ₂ в прямого ланцюга	- 1,0
Сполуки з подвійним і потрійним зв'язком і наявністю якої-небудь групи з числа (Cl, Br, F, NO ₂ , OH) у прямого ланцюга	- 1,0
Сполуки, що містять епоксигрупу	- 1,0
Фосфоорганічні сполуки	- 1,0
Альдегіди	- 1,0
Сполуки, що відщеплюють групу CN	- 1,5
	- 1,5
	- 1,5
	- 2,0



Таблиця А.4

Рівняння для розрахунку LK_{50} летких органічних сполук по M и $t_{кип.}$ в межах окремих класів хімічних сполук

Класи органічних сполук	$\lg LK_{50} (\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}) =$
Вуглеводні	$= 2,17 - 0,026M$
Вуглеводні	$= 0,79 - 0,011t_{кип.}$
Спирти	$= 1,25 - 0,016t_{кип.}$
Прості ефіри	$= 1,74 - 0,02M$
Прості ефіри	$= 0,74 - 0,011t_{кип.}$
Кетони	$= 1,16 - 0,015t_{кип.}$
Аміни (різноманітні)	$= -0,6 - 0,01M$
Аміни (різноманітні)	$= -1,0 - 0,005t_{кип.}$
Нітрили і ціаністі сполуки	$= -1,3 - 0,014M$
Нітросполуки	$= 0,71 - 0,02M$
Гетероциклічні сполуки	$= 2,8 - 0,041M$
Хлорвуглеводні	$= 0,2 - 0,012M$
Хлорвуглеводні	$= -0,1 - 0,011t_{кип.}$
Бромвуглеводні	$= -2,06 - 0,02M$



Таблиця А.5

Рівняння для розрахунків ГДК по молярній масі

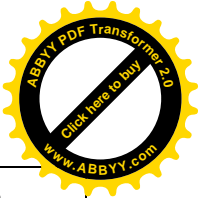
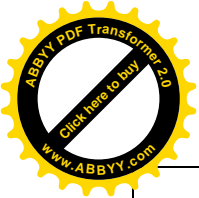
Група сполук	Леткість	Рівняння: $\lg \text{ГДК}$, $\text{ммоль} \cdot \text{м}^{-3}$
Вуглеводні	Нелеткі	$= 0,6 - 0,011M$
	Леткі	$= 1,3 - 0,017M$
Насичені спирти	Нелеткі	$= -0,5 - 0,005M$
	Леткі	$= 3,0 - 0,04M$
Нітросполуки	Нелеткі	$= -1,35 - 0,004M$
	Леткі	$= 1,4 - 0,023M$
Аміни	Нелеткі	$= -1,2 - 0,0046M$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



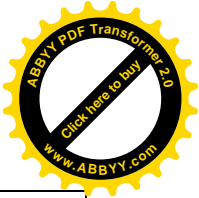
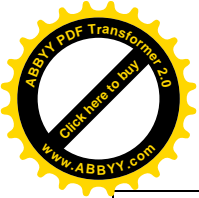
Таблиця А.6

Співвідношення між різними показниками токсичності і ГДК

Показник токсичності і рівняння	Розмірності величин	Область використання рівняння
1	2	3



$LK_{50} \approx 0,5LK_{100}$	В однаковій розмірності	Для парів органічних сполук
$LK_0 \approx 0,15LK_{50}$	В однаковій розмірності	Для парів органічних сполук
$C_{min} \approx 0,014LK_{50}$	В однаковій розмірності	Для парів органічних сполук
$ГДК \approx 0,066C_{min}$	В однаковій розмірності	Для парів органічних сполук
$ГДК \approx 0,0013LK_{50}$	В однаковій розмірності	Для парів органічних сполук
$lg LK_{50} = 0,84lg LD_{50} - 2,33$	В однаковій розмірності	Крім пестицидів
$lg C_{min} = 0,68lg LD_{50} - 3,4$	В однаковій розмірності	Крім пестицидів
$lg C_{min} = 0,76lg LK_{50} - 1,62$	ММОЛЬ · Л і ММОЛЬ · КГ ⁻¹	Крім пестицидів
$lg ГДК = 0,72lg LK_{50} - 0,31$	ММОЛЬ · Л і ММОЛЬ · КГ ⁻¹	Крім пестицидів
$lg ГДК = 0,77lg C_{min} + 0,91$	ММОЛЬ · Л і ММОЛЬ · КГ ⁻¹	Крім пестицидів
$lg ГДК = 0,88lg LD_{50} - 2,29$	ММОЛЬ · Л і ММОЛЬ · Л ⁻¹	Крім пестицидів
$ГДК = 0,0008LD_{50}$	ММОЛЬ · М і ММОЛЬ · Л ⁻¹	Органічні аерозолі разом з пестицидами
$ГДК = 0,0008LD_{50} + 0,146$	ММОЛЬ · М і ММОЛЬ · КГ ⁻¹	Для пестицидів
$ГДК = 0,0017LD_{50}$	В однаковій розмірності на м ³ і на 1кг	Для фосфоорганіки
$ГДК = 0,0012LD_{50}$	В однаковій розмірності на м ³ і на 1кг	Для хлорорганіки
	В однаковій розмірності на м ³ і на 1кг	
	В однаковій розмірності на м ³ і на 1кг	



1	2	3
<p>$ПДК = 0,072 - 0,53 \cdot 10^{-4} ЛД_{50}$</p> <p>$ПДК = 0,0075 K_k - 10^{-7} ЛД_{50} + 0,00017 ЛД_{50} \cdot K_k$, де K_k – коефіцієнт кумуляції</p> <p>$lg ПДК = 0,88 + 0,61 lg C_{разр}$ (кішки)</p> <p>$lg ПДК = 1,25 + 0,57 lg C_{разр}$ (кролики)</p> <p>$lg ПДК = 1,94 + 0,76 lg C_{разр}$ (людина)</p> <p>$lg ПДК = 1,16 + 0,37 lg ЛК_{50} +$ $+ 0,47 lg C_{разр}$ (людина)</p>	<p>В</p> <p>однаковій розмірності на $м^3$ і на 1 кг</p> <p>$мг \cdot м^{-3} \cdot і$</p> <p>$мг \cdot л^{-1}$</p> <p>$мг \cdot м^{-3} \cdot і$</p> <p>$мг \cdot л^{-1}$</p> <p>$мг \cdot м^{-3} \cdot і$</p> <p>$мг \cdot л^{-1}$</p> <p>$мг \cdot м^{-3} \cdot і$</p> <p>$мг \cdot л^{-1}$</p>	<p>Для пестицидів</p> <p>Для парів органічних сполук</p> <p>Для парів органічних сполук</p> <p>Для парів органічних сполук</p> <p>Для парів органічних сполук</p>



Таблиця А.7

Рівняння для розрахунків ГДК і ЛК₅₀ неорганічних (Н) і органічних (О) газів і парів

Сполука	Рівняння
Н	$\lg \text{ГДК}(\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}) = \lg M - 2,0 - 0,0075t_{\text{кип.}}$
О	$\lg \text{ГДК}(\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}) = \lg M + 0,6 - 0,01t_{\text{кип.}}$
Н	$\lg \text{ГДК}(\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}) = \lg M - 1,4 - 0,0077M$
О	$\lg \text{ГДК}(\text{мг} \cdot \text{м}^{-3}) = \lg M + 0,4 - 0,01M$
Н	$\lg \text{ЛК}_{50}(\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}) = \lg M - 0,9 - 0,017M$
О	$\lg \text{ЛК}_{50}(\text{мг} \cdot \text{л}^{-1}) = \lg M + 0,08 - 0,011M$



Зміст

Тема №1 Токсикометрія.....

Тема №2 Класи небезпеки
речовин.....

Тема №3 Гострі і хронічні отруєння.....

Тема №4 Зв'язок складу, будови і властивостей хімічних
сполук з показниками їхньої токсичності.....

Тема №5 Токсикокінетика.....

Література.....

Додаток.....