

УДК 613.63

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПОПРАВOK
ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭНТАЛЬПИИ ХИМИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ И ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В.

ГБОУ ВПО «Кировская ГМА Минздрава России», Киров, e-mail: trushkov@kirovgma.ru

В работе приводятся данные определения токсичности, гигиенического регламентирования химических веществ, сравнительный анализ данных острой токсичности и результатов хронического воздействия веществ с целью единого гигиенического нормирования. Выполнены токсикологические исследования в условиях острого и хронического эксперимента. Установлена связь энтальпии и токсичности химических соединений. При выполнении исследований определена связь термодинамических свойств и параметров токсичности химических веществ. Полученные данные использованы для оценки токсичности и гигиенического нормирования химических соединений. Представлены перспективы регламентирования химических веществ. Определение взаимосвязи термодинамических свойств и параметров токсичности чистых химических веществ подтверждают примеры.

Ключевые слова: воздействие, токсичность, опасность, регламент, норма

**THE USE OF METHOD OF TOXICOLOGICAL CORRECTION FOR THE
EVALUATION OF INTERCOMMUNICATION OF THE ENTHALPY OF CHEMICAL
COMBINATION AND TOXICITY**

Trushkov V.F., Perminov K.A., Sapoghnikova V.V.

Kirov State Medical Academy, Kirov, e-mail: trushkov@kirovgma.ru

The data of determination of toxicity, regulation of chemical substances are shown in the work, comparative analysis of the data of acute toxicity and the results of chronic influence of substances with the purpose of united hygienic rate setting. Toxicological investigations in the conditions of acute and chronic experiment are carried out. The connection of enthalpy and toxicity of chemical combinations is fixed. The connection of thermodynamic properties and parameters of toxicity of chemical substances was determined. Obtained data are used for the evaluation of toxicity and hygienic rate setting of chemical combinations. Prospects of regulation of chemical substances. Identify the relationship of the thermodynamic properties and toxicity parameters fine chemicals examples confirm.

Keywords: influence, toxicity, danger, regulations, norm

В настоящее время немногочисленными исследованиями отмечена зависимость биологической активности химических соединений от строения и состава их молекул, наличия и вида заместителей, типа и кратности химической связи. Представлен расчетный способ установления предельно допустимых концентраций органических веществ в воздухе рабочей зоны, изложены методические подходы определения некоторых параметров токсиметрии расчетным путем, излагаются расчетные методы определения ориентировочных гигиенических нормативов в объектах окружающей среды, проведен учет ряда физико-химических свойств в характеристике токсичности углеводородов. Имеются данные, характеризующие экспрессное определение токсичности и гигиенических нормативов химических веществ на основе термодинамических свойств [1]. Разработаны методические подходы определения параметров токсичности при изолированном воздействии на организм на основе энтальпии химических соединений [2] и их гигиенического нормирования [3]. Данные энтальпии проанализированы для определения порогов острого ингаляци-

онного действия веществ, их использования для единого гигиенического нормирования химических соединений [4, 5, 6]. на основе анализа результатов токсичности веществ и сопоставления их с данными энтальпии делается вывод о корреляционной связи между биологической активностью веществ и их термодинамическими характеристиками, гигиенического нормирования химических соединений [7, 8, 9]. При этом данные токсикологических исследований на животных, пороги острого действия, показатели термодинамических свойств веществ, материалы иммунологических исследований у работающих на электротехническом производстве и клинико-гигиеническая апробация веществ в производственных условиях положены в основу единого гигиенического нормирования химических соединений при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм [10].

Цель исследования. Целью настоящей работы явилось определение взаимосвязи энтальпии и среднесмертельной токсичности химических соединений для последующего гигиенического нормирования.

Материалы и методы исследования

В проводимой работе для использования взаимосвязи токсичности веществ и термодинамических свойств (энтальпии) использовался метод токсикологических поправок, основанный на принципах:

- наличие исходных веществ в гомологических рядах соединений;
- введение поправок на замещение атомов водорода группами $-\text{CH}_3$ с учетом типовых чисел атомов углерода;
- введение поправок на двойные и тройные связи;
- введение поправок на группы-заместители.

Величины соответствующих поправок были определены на основе анализа данных по среднесмертельным дозам (ЛД_{50}) соответствующих химических соединений с последующим учетом ЛД_{50} с величиной термодинамической поправки. В качестве эталона термодинамической поправки берутся величины поправок энтальпии (ΔH), так как эти величины наиболее полно согласуются с ЛД_{50} .

На первом этапе исследований определены значения показателей энтальпии и среднесмертельной токсичности исходных веществ в гомологических рядах (таблица).

ности невелико, и соединение мало склонно к образованию свободных радикалов. При $V=5$ (т.е. в ароматических соединениях) при $A=1$ полярный эффект еще действует и токсичность продолжает повышаться, но в случае введения заместителей ($A=2$, $A=3$) более инертное бензольное кольцо не может достаточно оттянуть на себя электронную плотность, и токсичность веществ понижается. Такое поведение согласуется и с зависимостью ΔH от величины типового числа V : подъем при V от 1 до 3, спад (насыщение) при $V=4$ и вновь подъем до $V=5$ – то есть, энтальпия образования также зависит от типовых чисел и возникающего полярного эффекта. Специфическим действием полярного эффекта можно объяснить и поправки на замещение одинарных связей двойными и тройными. При тройной связи, электронная плотность оттягивается сильнее, чем при двойной. В этом случае нахождения связи $l=1$ или $l=1$ электронная плотность оттягивается только от атомов водорода к углеродному атому, но величина этого оттягивания невелика, токсичность вещества понижается. В случае наличия заместителей, при $A=2$, $V=2$, появляющаяся группа-заместитель $-\text{CH}_3$ опосредованно оттягивает небольшую часть электронной плотности на себя, атом водорода более свободен, токсичность повышается,

Свойства исходных веществ в гомологических рядах

Вещество	ΔH , ккал/моль	ЛД_{50} , г/кг
Метан	-17,9	0,80*
Бензол	19,8	5,60
Нафталин	36,3	0,490
Метиламин	-6,7	0,10
Диметиламин	-6,6	0,316
Триметиламин	-10,9	0,500
Диметиловый эфир	-46,0	2,76
Формаид	-49,5	3,10

* – экстраполированное значение.

При проведении расчетов необходимо учитывать типовые числа (т.е. с каким количеством углеродных групп соединен атом) для атома углерода, где происходит замещение (A) и для соседнего атома (B). Если соседних атомов несколько, то берется максимальное значение.

Д ЛД_{50} понижается. В случае $A=3$, $V=3$ наступает насыщение, оттягивания электронной плотности почти не происходит, опосредованно оттягивается электронная плотность из групп-заместителей, токсичность вещества вновь понижается, однако она выше, чем в случае $l=1$. При тройных связях, насыщение

Группа	CH_3^-	$-\text{CH}_2^-$	$-\text{CH}-$	$-\text{C}-$	В ароматическом или нафталиновом кольце
Типовое число	1	2	3	4	5

В случае эфиров, для соседнего атома $V=0$.

Поправки на замещение водорода группами $-\text{CH}_3$ учтены в соответствии с типовыми числами A и B . Постепенный спад токсичности при изменении типового числа V от 1 до 3 определяется тем, что чем больше заместителей у соседнего атома (которому и относится число B), тем более свободны атомы водорода у атома с типовым числом A , и тем более они склонны к образованию ионов, – в связи с этим токсичность вещества повышается, ЛД_{50} понижается и ДЛД_{50} смещается в область более отрицательных значений. Та же закономерность наблюдается и при $A=2$, $A=3$, причем, чем меньше остается атомов водорода, незамещенных группами $-\text{CH}_3$, тем более это выражено. При $V=4$ наступает насыщение, особенно заметное при $A=1$, $V=4$, когда оттягивание электронной плот-

ности происходит, опосредованно оттягивается электронная плотность из групп-заместителей, токсичность вещества вновь понижается, однако она выше, чем в случае $l=1$. При тройных связях, насыщение наступает при $2=2$, разница токсичности объясняется аналогично (A). Аналогично объясняются и зависимости $\Delta H \approx \text{ДЛД}_{50}$. В «неравноправных связях», например, $1=2$, $1=3$ оттягивание электронной плотности происходит к атому с большим числом заместителей. Это наблюдается и для двойных, и для тройных связей, перепады поправки токсичности за счет такого «неравноправного» оттягивания значительно увеличиваются, по сравнению со случаем $A=B$. Поправка на двойную связь, смежную с бензольным кольцом, также довольно велика, ввиду того, что здесь образуется два активных центра. В результате атомы водорода и радикалы (которые соответственно могут замещать атомы водорода) становятся более подвижны, за счет чего токсичность вещества повышается. на основе экспериментальных данных вычислены так же

поправки на группы, замещающие $-\text{CH}_3$. Необходимо отметить, что LD_{50} для фтора и хлора в жирном ряду неодинаково; у хлора оно больше, ввиду того, что фтор более полярен, сильнее оттягивает электронную плотность на себя и освобождает близлежащие радикалы и атомы водорода.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследований определены:

Зависимость № 1 – особо ядовитые вещества описывает свойства веществ в которых, в качестве концевых групп содержатся группы NH_2 , NO_2 , Cl (одна или несколько), амины жирного ряда с небольшим числом углеродных атомов. Кроме того описываются свойства веществ, в которых гидроксильная группа присоединена непосредственно к радикалу – углеводородному, фенильному и др. Высокая токсичность этих соединений определяется высоким полярным эффектом указанных групп.

Зависимость № 2 – сильноядовитые вещества описывает свойства амидов, кетонов, спиртов, нафталин–производных, а также сложных эфиров, аминов и эфиров с большими радикалами и веществ, у которых кислотная, альдегидная, органическая полярная (актриловая или иная подобная) группа присоединена непосредственно к метильному, фенильному или иному подобному радикалу. Полярный эффект в этой группе выражен слабее, чем в первой.

Зависимость № 3 – среднеядовитые вещества – описывает свойства бензола, толуола, альдегидов, кислот с большими радикалами, производных этиленгликоля, метакриловой кислоты и др. Здесь влияние полярного эффекта еще слабее, – в основном, за счет больших радикалов.

Зависимость № 4 – малоядовитые вещества – описывает свойства, диоксидов, высших спиртов, фреонов, а также производных – себациновой и других тяжелых органических кислот. В этих веществах полярный эффект почти незаметен при наличии больших радикалов. В этих веществах полярный эффект почти отсутствует при наличии больших радикалов.

Установлена взаимосвязь средней смертельной токсичности при поступлении веществ пероральным путем
 $\text{LD}_{50} = a(\text{DH})^2 + b\text{DH} + c$.

Полученные данные позволяют с высокой точностью проводить экспрессное определение среднесмертельной токсичности химических веществ по данным термодинамических свойств, энтальпии химических соединений, что является важным в оценке опасности химических веществ в производственных условиях.

Пример расчета № 1

Вещество – стирол. Относится ко 2-й группе – сильноядовитые вещества. $\text{DH} = +4,10$ ккал/моль. Подставляя DH в соответствующую формулу, проводится определение:

$$\text{LD}_{50} = 2,0990 \cdot 10^{-4} (4,10)^2 + 2,5188 \cdot 10^{-2} \cdot 4,10 + 1,7432 = 1,86 \text{ г/кг.}$$

Для сравнения, экспериментальные величины: $\text{LD}_{50} = 1,85$ г/кг.

Пример расчета № 2

Анализируемое соединение – толуол. Зависимость № 3 (среднеядовитые вещества). $\text{DH} = +15,30$ ккал/моль.

По зависимости $\text{DH} \div \text{LD}_{50}$:

$$\text{LD}_{50} = 2,9783 \cdot 10^{-4} \cdot (\text{H})^2 + 3,5364 \cdot 10^{-2} \cdot (\text{H}) + 4,7830 = 5,393 \text{ г/кг.}$$

Для сравнения: $\text{LD} = 5,0$ г/кг – по экспериментальным данным проводимых ранее исследований.

Выводы

1. Установлена взаимосвязь показателей токсичности веществ, среднесмертельных доз и данных термодинамических свойств – энтальпии химических соединений.

2. Показатели энтальпии химических веществ могут быть использованы для определения среднесмертельных доз веществ при пероральном воздействии и последующего гигиенического регламентирования химических соединений.

Значение коэффициентов а, в, с.

Зависимости	а	в	с
1	$6,8683 \cdot 10^{-5}$	$4,4738 \cdot 10^{-3}$	$4,8705 \cdot 10^{-1}$
2	$2,0990 \cdot 10^{-4}$	$2,5188 \cdot 10^{-2}$	1,7432
3	$2,9783 \cdot 10^{-4}$	$3,5364 \cdot 10^{-2}$	4,7830
4	$7,3880 \cdot 10^{-5}$	$-3,5335 \cdot 10^{-3}$	8,7014

Список литературы

1. Перминов К.А. Экспрессное определение гигиенических нормативов по данным энтальпии химических соединений // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008 – 2009 г. Ганновер. – 2009. – С. 138–140.
2. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л., Шевнин В.Н. Энтальпия химических веществ и их гигиенического нормирования // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – Пенза. – № 2. – 2012. – С. 117–124.
3. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Энтальпия химических соединений как критерий их гигиенического нормирования. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 1. – С. 78–81.
4. Трушков В.Ф. // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер, 2009. С. 179–182.
5. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном и сочетанном воздействии на организм. // Здоровоохранение российской федерации. – М: Медицина. – №6. – 2012. – С. 32–35.
6. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Оценка взаимосвязи свойств химических соединений и их токсичности для единого гигиенического нормирования химических веществ // Гигиена и санитария. – 2013. – № 2. – С. 87–90.
7. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л., Шевнин В.Н. К вопросу единого гигиенического нормирования промышленных токсикантов при комбинированном, комплексном и сочетанном воздействии // Санитарный врач. – № 6. – 2012. – С. 47–51.
8. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Определение гигиенических норм химических веществ при их комплексном воздействии на организм // Профилактическая медицина. – Т. 15. – № 4. – 2012. – С. 45–49.
9. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л., Шевнин В.Н. Апробация нормативов химических веществ и единого гигиенического нормирования при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм // Экология человека. Архангельск. 09. – 2012. – С. 8–14.
10. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л., Шевнин В.Н. Регламентирование химических веществ и представление уравнения единого гигиенического нормирования при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм // Экология промышленного производства. Вып. 2. – 2012. – С. 20–25.