

УДК [543:541.6]:615.9

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ ЧИСТЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЕДИНОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ**

© 2012 г. **В. Ф. Трушков, К. А. Перминов,  
В. В. Сапожникова, О. Л. Игнатова**

Кировская государственная медицинская академия, г. Киров

Решение вопросов экологии человека в условиях производства и населенных мест представляется актуальным в плане установления токсичности и гигиенического регламентирования химических соединений. К настоящему времени в немногочисленных исследованиях 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 [2]. Изложены методические подходы определения некоторых параметров токсикометрии расчетным путем [3]. Излагаются расчетные методы определения ориентировочных гигиенических нормативов в объектах окружающей среды [4, 5]. Проведен учет ряда физико-химических свойств в характеристике токсичности углеводородов [6]. Имеется ряд работ, характеризующих экспрессное определение токсичности и гигиенических нормативов химических веществ на основе термодинамических свойств [7]. С учетом данных термодинамических свойств веществ представлены материалы экспрессного определения токсичности, единого гигиенического нормирования химических соединений [9, 10]. В настоящей работе на основе анализа результатов среднесмертельной дозы ( $LD_{50}$ ) и сопоставления их с расчетными и экспериментальными данными о температурных и термодинамических характеристиках делается вывод о возможности корреляции между биологической активностью вещества и его температурными и термодинамическими характеристиками.

Цель работы — определение взаимосвязи термодинамических свойств и параметров токсичности чистых химических веществ для единого гигиенического нормирования.

### **Методы**

С целью единого гигиенического нормирования проведены многочисленные серии токсикологических исследований на лабораторных животных разнообразных химических веществ, их парных сочетаний (А + В) в остром, подостром экспериментах ингаляционно, перкутанно в условиях дополнительного влияния физического фактора (ультрафиолетового излучения); проведен учет биологического эффекта при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

При постановке экспериментальных исследований и оценке полученных результатов в проводимой работе, наряду с использованием метода ортогонального планирования факторного эксперимента, вводились дробные реплики, насыщенные факторные планы, учитывались материалы планирования эксперимента на диаграммах «состав — свойство» [1, 8]; использовались метод Гаусса, а также методики его

При выполнении исследований определена связь термодинамических свойств и параметров токсичности химических веществ. Полученные данные использованы для оценки токсичности и гигиенического нормирования химических соединений. Выполнены токсикологические исследования в условиях острого и хронического эксперимента. Установлена связь энтальпии и токсичности химических соединений. В работе приводятся данные определения токсичности, гигиенического регламентирования химических веществ. Представлено уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

**Ключевые слова:** воздействие, токсичность, диагностика, регламент, норма

усовершенствования – импульсный, полиномиальный методы [11, 12].

В ходе проводимых исследований для оценки взаимосвязи токсичности и термодинамических свойств определялись и учитывались физико-химические свойства веществ.

1. Температурные характеристики. К ним относятся:

$t_{\text{кип.}}$  (°C) – температура кипения,  $t_{\text{пл.}}$  (°C) – температура плавления;

$T_{\text{крит.}}$  (°C) – критическая температура, то есть температура, при которой утрачивается поверхность раздела фаз.

$t_{\text{кип.}}$  и  $t_{\text{пл.}}$  – величины экспериментальные,  $T_{\text{крит.}}$  рассчитывалась по следующим правилам:

а) для веществ, кипящих ниже 235 °K

$$T_{\text{крит.}} = 1,70 \cdot T_{\text{к.}}^{-2},$$

где  $T_{\text{к.}}$  – температура кипения (градусов Кельвина);

б) при  $T_{\text{к.}}$  более 235 °K формула расчета зависит от состава соединений:

для ароматических и нафтенов, не содержащих кислорода и серы,

$$T_{\text{крит.}} = 1,41 \cdot T_{\text{к.}} + 66 - R(0,386 T_{\text{к.}} - 93),$$

где R – отношение числа нециклических атомов углерода к их общему числу в молекуле;

для содержащих галогены и серу  $T_{\text{крит.}} = 1,41 \cdot T_{\text{к.}} + 66 - 11F$ ,

где F – количество атомов галогена или серы;

для прочих соединений  $T_{\text{крит.}} = 1,027 \cdot T_{\text{к.}} + 159$ .

2. Термические и термодинамические характеристики. К ним относятся:

$C_p$  – молярная (удельная) теплоемкость (термическая характеристика) в кал (моль · градус),

S – энтропия вещества (кал/моль · градус),

$\Delta H$  – энтальпия (стандартная теплота) образования вещества (ккал/моль),

$\Delta H_{\text{исп.}}$  – стандартная теплота испарения вещества (термическая характеристика, ккал/моль),

G – стандартный изобарно-изотермический потенциал (ккал/моль).

Расчет теплоты испарения производится по формуле:

$$\Delta H_{\text{исп.}} = T_{\text{кип.}} (36,61 + 19,4 \lg T_{\text{кип.}}),$$

где  $T_{\text{кип.}}$  – температура кипения (°K).

Изобарно-изотермический потенциал рассчитывается по формуле:

$$G = \Delta H - TS,$$

где  $\Delta H$  – энтальпия, S – энтропия, T – стандартная температура.

Значения свойств  $C_p$ , S,  $\Delta H$  можно рассчитать на основе строения молекул вещества и свойств веществ, лежащих в основе соответствующего гомологического ряда: для ациклических – метан, ароматических – бензол, нафтенов – нафталин, циклических – циклопентан, аминов метиламин, диметиламин, триметиламин, амидов – формамид.

В величины соответствующих свойств вводятся поправки на удлинение углеводородной цепи, замещение простых связей двойными или тройными и т. п.

Ход расчета.

1. Выбирается основное вещество, из которого путем минимального количества замещений можно получить искомое соединение.

2. Последовательным введением групп –CH<sub>3</sub> строится углеродный скелет, с учетом того, что введение заместителей возможно только взамен групп –CH<sub>3</sub>. На каждую введенную или замещенную группу –CH<sub>3</sub> вводят поправки, соответствующие табличной величине (коэффициентам a, b, c уравнения  $C_p = a + bt + ct^2$ ;  $\Delta H^0$ ;  $\Delta S^0$ ) основного вещества.

3. При введении поправок учитывают:

*первичное замещение*, то есть введение одной группы –CH<sub>3</sub> вместо атома водорода у данного атома углерода основного вещества;

*вторичное замещение* – введение второй или последующих групп –CH<sub>3</sub> у одного и того же атома углерода.

При проведении расчетов необходимо учитывать типовые числа (то есть 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 (табл. 1). В случае эфиров для соседнего атома B = 0.

Таблица 1

Типовые числа в зависимости от функциональных групп химических соединений

Группа	CH <sub>3</sub> ·	-CH <sub>2</sub> ·	-CH-	-C-	В ароматическом или нафталиновом кольце
Типовое число	1	2	3	4	5

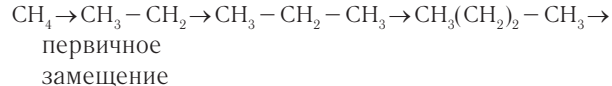
4. После построения углеродного скелета замещают связи и вводят поправки.

5. Замещают группы –CH<sub>3</sub> другими группами и вводят поправки.

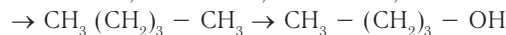
*Пример:* вычислить  $\Delta H$ , S,  $C_p$  для бутанола.

$$A = 1 \quad A = 1$$

$$B = 1 \quad B = 2$$



$$\Delta H = -17,9 \quad \Delta H = -2,2 \quad \Delta H = -4,5 \quad \Delta H = -5,2$$



$$\Delta H = -5,2 \quad \Delta H = -32,7$$

$$\Delta H_{\text{расч.}} = \Delta H^0 + \Sigma \Delta H = -17,9 - 2,2 - 4,5 - 5,2 - 5,2 - 32,7 = -67,70 \quad \Delta H_{\text{эсп.}} = -67,89$$

Аналогично:

$$S = S^0 + \Sigma \Delta S = 85,70 \quad S_{\text{эсп.}} = 84,80$$

$$a = a^0 + \Sigma \Delta a = 5,80$$

$$b = b^0 + \Sigma \Delta b = 86,790 \cdot 10^{-3}$$

$$C_p = a + bt + ct^2 = 28,5947$$

Экспериментальное

$$C = C^0 + \Sigma \Delta C = -30,69 \cdot 10^{-6} \quad C_p = 28,739$$

Высокая сходимость данных определена для многих других соединений (ацетон, метиламин, этилбензол, стирол и др.).

**Результаты**

Для оценки влияния различных параметров состава и строения молекулы проанализированы несколько гомологических рядов соединений. Результаты исследований представлены в табл. 2.

В ходе исследований установлено, что совпадение точек изменения наклона (излома) на графиках ЛД<sub>50</sub> с графиками термических и термодинамических свойств свидетельствует о несомненной связи между этими параметрами.

Для нециклических веществ «спиртовых», нитро-, кетонных и эфирных рядов отмечается излом при N = 2 (этиловое производное). Та же закономерность в несколько меньшей степени отмечается в рядах метиламин — бутиламин и диметиламин — дипропиламин.

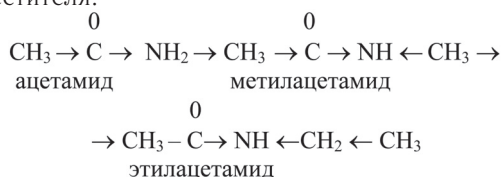
Это обстоятельство можно объяснить проявлением полярного эффекта, когда более электроотрицательный заместитель оттягивает на себя электронную плотность и делает соединение более склонным к химическим реакциям и образованию свободных радикалов.

Действительно, в случае соединения CH<sub>3</sub> — Z, где Z — любой вышеназванный заместитель, полярный эффект не образуется, т. к. имеется всего один атом. В случае же CH<sub>3</sub> → CH<sub>2</sub> → Z электронная плотность смещается к более электроотрицательному атому, концевая группа —CH<sub>3</sub> становится более подвижной и реакционноспособной.

Однако при дальнейшем наращивании углеродной цепочки влияние заместителя существенно ослабляется, подвижность концевой группы больше, чем в случае CH<sub>3</sub> — Z, но существенно меньше, чем в CH<sub>3</sub> — CH<sub>2</sub> — Z.

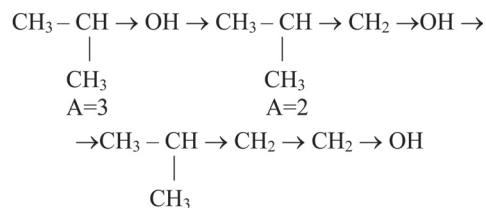
В случае если углеродная цепочка увеличивается с обеих сторон (CH<sub>3</sub> → CH<sub>2</sub> → Z ← CH<sub>2</sub> ← CH<sub>3</sub>), оттягивание электронной плотности наблюдается слабее, чем было бы при увеличении с одной. Это подтверждают и менее резкие изломы в ряду диэтиламин — дипропиламин, по сравнению с рядом метиламин — бутиламин.

В ряду ацетамид — метилацетамид — этилацетамид излом графика свойств обусловлен введением заместителя:



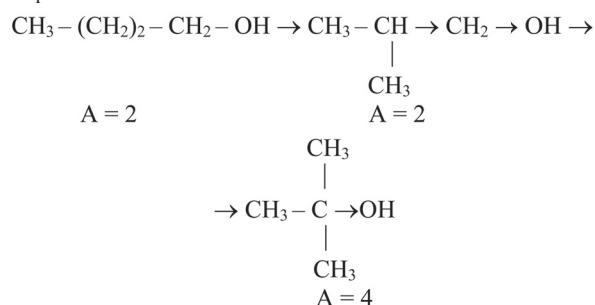
От метильного заместителя (типовое число A = 1) электронная плотность оттягивается значительно сильнее, чем от карбонильного (у которого A = 4). При наращивании углеродной цепочки (для этильного A = 2) оттягивание электронной плотности ослабляется, хотя оно проявляется сильнее, чем в ацетамиде.

Эффект смещения электронной плотности с затуханием по мере увеличения углеродной цепочки проявляется и в ряду изоспиртов



То есть при меньшем типовом числе (у изобутанола) электронная плотность оттягивается сильнее, чем при большем (A = 3 у изопропанола). При переходе к изопентанолу эффект затухает — удлинена углеродная цепочка.

Аналогичное поведение определяется в ряду бутанол — изобутанол — трет-бутанол: при переходе к изобутанолу углеродная цепочка сокращается, полярный эффект обнаруживается сильнее (при том же типовом числе A); при переходе к трет-бутанолу возрастает типовое число A



и соответственно уменьшается полярный эффект.

При введении нескольких заместителей в метиловое производное (аминное или нитро-) излома на графиках ЛД<sub>50</sub> не наблюдается, а наличие относительно небольших изломов на графиках термодинамических свойств можно объяснить тем, что при последовательном введении амино- (или нитро-) групп существенно меняются физические свойства вещества, а с ними — и его термодинамика.

Полярный эффект наблюдается и в фенильных производных, но он существенно ниже, чем в веществах жирного ряда, так как оттягивание электронной плотности значительно «тормозится» бензольным кольцом. Однако и в этом случае, если бензольное кольцо имеет углеводородные заместители, полярный эффект может быть выражен достаточно хорошо, и чем ближе заместители друг к другу, тем сильнее проявляется полярный эффект.

В ортоположении оттягивание электронной плотности максимально в мета — ослабляется, в пара — ощущается еще слабее, как это можно проследить в ряду крезолов.

При введении второй гидроксигруппы в ряду дигидроксибензолов происходит конкурирующее влияние групп —ОН (чем дальше они друг от друга, тем проявляются слабее, но основные закономерности остаются). Единственное отличие от крезолов и нитротолуолов — это утрата склонности к образованию свободных радикалов (за счет нециклических атомов углерода), поэтому ЛД<sub>50</sub> не дает изломов, а монотонно повышается с увеличением номера атома второго заместителя.

Таблица 2

## Аналитические данные показателей токсичности и термодинамических свойств исследуемых веществ

Вещество	ЛД <sub>50</sub> , г/кг	t <sub>кип.</sub> , °С	t <sub>пл.</sub> , °С	T <sub>кип.</sub> , °С	ΔH, ккал моль	C <sub>p</sub> , ккал моль град	S, ккал моль град	ΔH <sub>исп.</sub> , ккал моль	G, ккал моль
Метанол	0,5	64,7	-97,8	232,8	-52,8	11,75	57,50	28,93	-69,65
Этанол	8,0	78,5	-117,3	247,0	-57,3	16,73	67,30	30,23	-77,02
Пропан	2,26	97,8	-127	266,2	-62,50	22,66	76,50	32,06	-84,91
Бутанол	1,0	117,4	-79,9	286,91	-67,7	28,599	85,70	33,92	-92,81
Пентанол	1,0	137,8	-	307,89	-72,90	34,52	94,90	35,87	-100,71
Изопропиловый спирт	5,74	82,5	-89,5	291,2	-69,4	31,037	82,60	30,61	-93,60
Изобутиловый спирт	1,0	108	-108	277,28	-68,6	28,33	84,10	33,03	-93,24
Изоамиловый спирт	3,0	130,6	-117,2	300,5	-74,50	35,22	92,7	35,18	-101,66
Трет-бутиловый спирт	8,0	82,90	-	251,5	-70,00	30,25	82,90	30,65	-94,29
Аллиловый спирт	0,066	96,6	-	265,6	-32,5	20,34	77,30	31,94	-55,15
Пропаргиловый спирт	0,05	115,0	-	284,5	6,60	19,66	68,70	33,69	-13,52
Бензол	5,60	80,1	5,51	247,6	19,80	25,37	64,3	30,38	0,960
Фенол	0,43	182	41	353,3	-17,4	25,03	78,90	40,11	-40,52
Бензиловый спирт	3,10	20568	-	377,7	-23,50	29,71	54,43	42,42	-39,45
Фенилэтиловый спирт	0,8-1,5	221	-	333,0	-30,30	36,52	38,03	43,90	-41,44
Толуол	7,0	11066	-95,0	280,0	15,3	25,73	76,30	33,27	-7,06
Этилбензол	3,5	13662	-	353,7	9,20	30,60	28,43	35,72	0,87
Пара-крезол	0,695	20168	34,7	373,6	-25,4	30,23	28,83	42,04	-33,84
Орто-крезол	0,436	19068	30,8	362,3	-30,7	32,79	26,53	40,97	-46,47
Мета-крезол	0,270	20268	12,0	374,6	-23,90	30,75	30,23	42,13	-32,76
2,4-диметилфенол (ДМФ)	0,302	21165	27,5	383,6	-32,70	37,76	34,53	42,98	-40,82
2,5- ДМФ	0,383	21165	74,5	383,6	-38,70	37,76	34,53	42,98	-48,82
2,6- ДМФ	0,479	21260	49,0	384,2	-38,70	37,76	34,53	43,03	-48,82
3,4- ДМФ	0,445	22666	62,5	399,1	-23,90	35,54	38,23	44,45	-35,10
3,5-ДМФ	0,477	21968	63,2	392,0	-23,90	35,54	38,23	44,45	-35,10
Пирокатехин	0,100	24565	105	418,5	-71,4	32,09	29,13	46,29	-79,94
Резорцин	0,570	27665	110,7	450,3	-56,6	30,06	32,83	49,33	-66,22
Гидрохинон	1,05	287	-170,3	461,1	-58,10	29,53	89,30	50,36	-84,26
Орто-нитротолуол	1,6	221,7	-	394,1	10,20	32,87	86,40	43,97	-15,12
Мета-нитротолуол	0,80	232,16	16,5	405,3	10,0	31,25	87,50	45,03	-15,64
Пара-нитротолуол	1,28-6,0	104,5	52	273,7	8,50	30,93	86,10	32,69	-16,73
Метиламин	0,10	-6,32	-93,46	159,9	-6,70	11,76	57,70	22,31	-23,60
Диметиламин	0,316	6,9	-92,2	173,5	-6,60	16,06	65,30	23,53	-25,73
Триметиламин	0,500	3,50	-124	170,0	-10,90	20,46	0	23,22	-10,90
Этиламин	1,8	16,6	-80,6	183,4	-12,4	11,76	57,70	24,43	-29,31
Пропиламин	0,500	47,8	-	215,5	-17,6	17,40	66,9	27,35	-37,20
Диметиламин	0,648	56,0	-50,0	223,9	-18,10	25,99	74,50	28,11	-39,93
Дипропиламин	0,460	110,7	-	280,1	-28,50	37,27	92,90	33,28	-55,72
Бутиламин	0,44	77,8	-	246,3	-22,8	23,04	76,10	30,16	-45,10
Нитрометан	0,95	101,18	-28,55	270,3	-18,9	13,52	56,55	32,38	-35,02
Нитроэтан	0,86	114,07	-89,52	283,5	-24,10	19,16	65,75	33,60	-43,36
2-нитропропан	0,80	120,25	-91,32	289,9	-30,70	25,39	71,55	34,19	-51,66
Тринитрометан	0,50	46	22,5	213,6	-28,3	28,87	75,55	27,17	-50,44
Тетранитрометан	0,30	125,7	14,2	295,5	-34,5	35,84	81,20	34,71	-58,29
Ацетон	3,80	56,22	-94,6	224,1	-44,4	50,77	68,14	28,13	-64,37
Метилэтилкетон	3,20	79,6	-86,4	248,1	-48,90	55,75	77,90	30,33	-71,72
Метилпропилкетон	2,00	101,9	-	371,0	-55,10	24,18	87,7	32,45	-80,70
Ацетамид	9,99	222	82,0	394,4	-51,2	11,41	69,90	44,0	-24,95
Метилацетамид	4,18	205	28	376,9	-63,5	25,15	70,50	42,35	-84,16
Этилацетамид	1,65	205	-	376,9	-68,70	31,08	79,70	42,35	-92,05
Метилацетат	2,9	57,1	-98,2	225,0	-100,10	24,85	55,9	28,21	-116,48
Этилацетат	2,0	77,15	-83,6	246,0	-105,10	30,76	66,90	30,13	-124,70
Бутилацетат	7,7	125	-56,8	294,7	-110,3	36,69	76,10	34,64	-132,6

Влияние введения второго ( $-CH_3$ ) заместителя в метилфеноле минимально, как это можно заметить в случае 2п и 3п-диметилфенолов (где  $p = 4, 5, 6$  – номер атома, при котором вводится второй заместитель в бензольное кольцо). То есть оттягивание электронной плотности в этом случае ослабляется.

В ходе исследований установлены:

*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: электронная плотность оттягивается к электроотрицательной группе, делая водородные атомы и углеводородные группы  $-CH_3$  более свободными и склонными к образованию свободных радикалов.

*Зависимость 2 (сильноядовитые вещества)* описывает свойства амидов, кетонов, спиртов, нафталинпроизводных, а также сложных эфиров, аминов и эфиров с большими радикалами и веществ, у которых кислотная, альдегидная, органическая полярная (акриловая или иная подобная) группа присоединена непосредственно к метильному, фенильному или иному подобному радикалу.

Полярный эффект в этой группе выражен слабее, чем в первой: в аминах и эфирах – за счет больших радикалов, в которых ослабевает влияние полярного эффекта; в остальных соединениях – за счет меньшей электроотрицательности полярных групп (амидной, сложноэфирной кетонной и др.) по сравнению с более активными группами  $NO_2, Cl$  и др., действие которых описывается зависимостью 1.

*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 (эффективно действующие концентрации и  $LK_{50}$  в силу малой летучести, малой токсичности по большинству соединений при проводимых ранее экспериментальных исследованиях не выявлены). В этих веществах полярный эффект почти незаметен из-за больших радикалов и слабости (или отсутствия) электроотрицательных групп.

В этот же ряд попадают галогенопроизводные кислот – в них конкурируют заместители, и электронная плотность оттягивается в противоположных направлениях, что значительно снижает токсичность соединений.

Проводимые исследования являются безусловно важными в плане токсикологической оценки химиче-

ских веществ с учетом их термодинамических свойств и их гигиенического нормирования. Выполненные исследования позволили перейти к экспрессному определению токсичности веществ по показателям энтальпии химических соединений. Установлена зависимость среднесмертельной дозы при поступлении веществ пероральным путем.

$$LD_{50} = a \cdot (\Delta H)^2 + b \cdot \Delta H + c,$$

где  $\Delta H$  – энтальпия химических соединений; значения коэффициентов  $a, b, c$  определены экспериментальным путем (табл. 3).

Таблица 3  
Значение коэффициентов  $a, b, c$  при определении среднесмертельной дозы пероральным путем

Зависимость	a	b	c
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

Аналогично получены зависимости и приведены номограммы порогов острого действия и гигиенических нормативов веществ по данным термодинамических свойств.

$$ПДК_{p.z.} = a \cdot (\Delta H)^2 + b \cdot (\Delta H) + c,$$

где коэффициент  $c$  представляет собой поправку на влияние неструктурных факторов;  $ПДК_{p.z.}$  – предельно допустимая концентрация вещества в воздухе рабочей зоны ( $mg/m^3$ ). Значения коэффициентов  $a, b, c$  при определении  $ПДК_{p.z.}$  представлены в табл. 4.

Таблица 4  
Значение коэффициентов  $a, b, c$  при определении предельно допустимых концентраций веществ в рабочей зоне

Зависимость	a	b	c
1	$8,4775 \cdot 10^{-6}$	$-2,734 \cdot 10^{-3}$	0,2499
2	$2,2171 \cdot 10^{-4}$	$1,6650 \cdot 10^{-2}$	1,3001
3	$1,04 \cdot 10^{-4}$	$8,3743 \cdot 10^{-3}$	10,7934
4	$1,03 \cdot 10^{-5}$	$-2,984 \cdot 10^{-4}$	16,7052

Установлены зависимости порога острого действия и определены коэффициенты  $a, b, c$  (табл. 5):

$$Lim_{ac.} = a \cdot (\Delta H)^2 + b \cdot (\Delta H) + c.$$

1. Особо ядовитые вещества.
2. Сильноядовитые вещества.
3. Среднеядовитые вещества.
4. Малоядовитые вещества.

Таблица 5  
Значение коэффициентов  $a, b, c$  при определении порогов острого действия веществ

Зависимость	a	b	c
1	$3,1148 \cdot 10^{-5}$	$7,6563 \cdot 10^{-4}$	$8,7814 \cdot 10^{-3}$
2	$2,0123 \cdot 10^{-5}$	$3,0035 \cdot 10^{-3}$	$1,2750 \cdot 10^{-1}$
3	$1,4117 \cdot 10^{-5}$	$3,0327 \cdot 10^{-3}$	1,0344
4	$1,3130 \cdot 10^{-5}$	$8,5323 \cdot 10^{-4}$	2,7216



Полученные результаты позволяют с высокой точностью определять не только параметры токсикометрии, но и допустимые гигиенические уровни веществ при изолированном поступлении в организм.

Пример 1

Фенол. Относится к группе 1 – особо ядовитые вещества.

$$\Delta H = -17,4 \quad t_{пл.} = 41^\circ \quad t_{кип.} = 182^\circ \quad M = 94$$

По номографической формуле с учетом данных энтальпии:

$$ПДК_{расч.} = 8,4775 \cdot 10^{-6} \cdot (-17,4)^2 - 2,734 \cdot 10^{-3} \cdot (-17,4) + 0,2499 = 0,301 \text{ мг/м}^3.$$

По ранее принятым формулам математического анализа:

$$ПДК_{р.з.}(t_{кип.}) = 0,567 \text{ мг/м}^3, \quad ПДК_{р.з.}(t_{пл.}) = 1,910 \text{ мг/м}^3.$$

Для сравнения, нормативные данные ПДК<sub>р.з.</sub> – 0,3 мг/м<sup>3</sup>.

Безусловно важным для последующего единого гигиенического нормирования явился учет пороговости действия химических и физических факторов при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм с установлением доли порогового воздействия.

$$x'_i = \frac{C_i^j}{\text{Lim}_{ас.и}^j}$$

где  $C_i^j$ ,  $\text{Lim}_{ас.и}^j$  – соответственно концентрация и пороговый уровень острого воздействия  $i$ -го вещества при  $j$ -пути проникновения.

Значения  $a_i$  и  $x_i$  входят в уравнение полинома с учетом поправочной функции.

Для оценки комбинированного, комплексного, сочетанного воздействия на организм и последующего единого гигиенического нормирования приводим материалы исследований.

Действуют триэтиленгликоль диметакрилат (ТГМ-3), диметакрилат-бис-этиленгликольфталата (МГФ-1) ингаляционно и перкутанно в сочетании с УФ-излучением в условиях производства. Ставится задача: определить допустимую концентрацию в воздухе рабочей зоны ( $C_{МГФ-1}^{ингал.}$ ). Определение по лимитирующему показателю: «активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови».

Оба вещества относятся к третьей группе. Действует УФ-излучение. Коэффициенты импульсного полинома для веществ третьей группы:  $a_{ингал.} = 9,6$ ;  $a_{перкутан.} = 8,1$ ; для УФ-излучения  $a_{УФ} = 6,9$ .

Определяется поправочная функция для активности щелочной фосфатазы нейтрофилов крови. Уравнение полинома приобретает вид:

$$4,99 = 9,6x_{МГФ-1}^{ингал.} + 8,1x_{МГФ-1}^{перкутан.} + 9,6x_{ТГМ-3}^{ингал.} + 8,1x_{ТГМ-3}^{перкутан.} + 6,9x_{УФ} - 934,23(\Sigma x)^2 + 219,63(\Sigma x).$$

где  $\Sigma x = x_{МГФ-1}^{ингал.} + x_{МГФ-1}^{перкутан.} + x_{ТГМ-3}^{ингал.} + x_{ТГМ-3}^{перкутан.}$

$$4,99 = 9,6 \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} + 8,1 \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + 9,6 \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + 8,1 \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} + 6,9 d_{УФ} - 934,23 \left( \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} \right)^2 + 219,63 \left( \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} \right).$$

Вводом в уравнение всех известных величин по данным острых опытов:

$$\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.} = 7,60 \text{ мг/см}^2; \quad \text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.} = 2,18 \text{ мг/л};$$

$$\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.} = 6,25 \text{ мг/см}^2; \quad \text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.} = 1,31 \text{ мг/л};$$

$$\text{Lim}_{ас.}^{УФ} = 6,48 \text{ Вт/м}^2,$$

с учетом фактических уровней действующих производственных факторов:

$$C_{ТГМ-3}^{ингал.} = 2,91 \text{ мг/м}^3; \quad C_{ТГМ-3}^{перкутан.} = 0,012 \text{ мг/см}^2;$$

$$C_{МГФ-1}^{перкутан.} = 0,015 \text{ мг/см}^2; \quad d_{УФ} = 0,009 \text{ Вт/м}^2,$$

проводится определение допустимой концентрации ( $C_{МГФ-1}^{ингал.}$ ) в воздухе рабочей зоны путем решения уравнения математического анализа:

$$4,99 = 9,6 C_{МГФ-1}^{ингал.} + 219,63 \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} - 934,23 \left( \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} \right)^2 - 2934,23 \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}}$$

$$\left( \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} \right) + 9,6 \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}}$$

$$+ 8,1 \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + 8,1 \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} - 934,23 \left( \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} \right)^2 + 219,63 \left( \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} \right) - \frac{0,009}{6,48}$$

Для проведения расчетов обозначим:

$$R = \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}}$$

Тогда, перенося все члены с в левую часть, получим данные:

$$9,6 C_{МГФ-1}^{ингал.} + \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} (219,63 - 2 \cdot 934,23 R) - 934,23 \left( \frac{C_{МГФ-1}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} \right)^2 = 4,99 - \left( 9,6 \frac{C_{ТГМ-3}^{ингал.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{ингал.}} + 8,1 \frac{C_{МГФ-1}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{перкутан.}} + 8,1 \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутан.}}{\text{Lim}_{ас.ТГМ-3}^{перкутан.}} - 934 R^2 + 219,63 R - \frac{0,009}{6,48} \right)$$

Все, что в правой части, можно записать = -C, так как все величины известны. Тогда:

$$\left( C_{МГФ-1}^{ингал.} \right)^2 \cdot \left( \frac{-934,23}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} \right) + C_{МГФ-1}^{ингал.} \left( 9,6 + \frac{219,63 - 2 \cdot 934,23 R}{\text{Lim}_{ас.МГФ-1}^{ингал.}} \right) + C = 0$$

Соответственно, подставив данные для активности щелочной фосфатазы нейтрофилов крови как лимитирующего критерия, получим результат:

$$R = \frac{2,91}{1310} + \frac{0,015}{7,60} + \frac{0,012}{6,25} = 6,115 \cdot 10^{-3}$$

$$\begin{aligned} & (C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}})^2 \cdot \left(\frac{-934,23}{2180}\right) + C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}} \left(9,6 + \frac{-11,4256}{2180}\right) - \\ & - (4,99 - 9,6 \cdot 2,2213 \cdot 10^{-3} - 8,1(1,9737 \cdot 10^{-3} + \\ & + 1,92 \cdot 10^{-3}) + 934,23(6,115 \cdot 10^{-3})^2 - 219,63 \cdot 6,115 \cdot 10^{-3} = 0 \end{aligned}$$

Решаем обычное квадратное уравнение:

$$(C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}})^2 \cdot (-0,4286) + C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}} (9,5947) - (4,99 - 1,36) = 0$$

По формуле решения квадратного уравнения вида  $ax + vx + c = 0$ ;

$$x = \frac{-B + \sqrt{D}}{2A}, \text{ где } D = b^2 - 4ac = (9,5947)^2 - 4 \cdot 0,4286 \cdot 3,63 = 85,834$$

То есть  $(C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}) = 11,22 \text{ мг/м}^3$ .

Таким образом, на основе импульсного полиномиального метода установлена недействующая – допустимая концентрация диметакрилат-бис-этиленгликольфталата в воздухе рабочей зоны при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм на уровне  $11,22 \text{ мг/м}^3$ . Эта концентрация близка к недействующему уровню, определяемому опытным путем ( $4,83 \text{ мг/м}^3$ ), она является более низкой, чем при изолированном воздействии (допустимый уровень воздействия вещества при изолированном поступлении в организм составляет  $26,5 \text{ мг/м}^3$ ).

### Обсуждение результатов

В целом на основании проведенных исследований термодинамических свойств следует отметить ряд основных закономерностей в гомологических рядах, которые связаны с электроотрицательностью заместителей. Установлено «торможение» электронной плотности бензольным кольцом, определено конкурирующее влияние второго заместителя (в бензольной группе или углеводородной цепочке), установлено минимальное влияние второго и последующих  $-\text{CH}_3$  – заместителей в бензольное кольцо.

Учитывая, что в ходе проводимых исследований коэффициенты импульсных полиномов по большинству физиологических показателей были определены более низкими для системы веществ, обладающих только общетоксическим действием в сочетании с физическим фактором, и принимая во внимание основной лимитирующий критерий – активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови, для которой значения полиномиальных коэффициентов были наиболее близкими, рекомендуем определять допустимые уровни новых химических веществ в бинарных смесях и физических факторов в условиях производства по уравнению единого гигиенического нормирования:

$$\begin{aligned} & 9,6x_{\text{вещ.А}}^{\text{ингал.}} + 8,1x_{\text{вещ.А}}^{\text{перкутан.}} + 9,6x_{\text{вещ.Б}}^{\text{ингал.}} + 8,1x_{\text{вещ.Б}}^{\text{перкутан.}} + \\ & + 6,9x_{\text{физич.возд-я}}^{\text{ингал.}} - 934,23(\Sigma x_{\text{ингал.}} + \Sigma x_{\text{перкутан.}})^2 + \\ & + 219,63(\Sigma x_{\text{ингал.}} + \Sigma x_{\text{перкутан.}}) = 4,99 \end{aligned}$$

Установленные закономерности позволяют сделать вывод о достаточной корреляции между биологическими и термодинамическими свойствами веществ. Эти свойства при переходе от одинарной к двойной и тройной связи коррелируются с энергиями связи. Материалы исследований являются основой экспрессного определения среднесмертельных доз, концентраций и гигиенических нормативов веществ при изолированном поступлении в организм. Данные по оценке токсичности химических веществ, полученные на животных экспериментальным путем, результаты определения порогов острого действия с учетом термодинамических свойств положены в основу единого гигиенического нормирования.

### Список литературы

1. Адлер Ю. П., Маркова Е. В., Грановский Ю. В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М. : Наука, 1971. 82 с.
2. Голубев А. А., Люблина Е. И. Расчетный способ установления ориентировочных ПДК органических веществ в воздухе рабочих помещений // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1962. № 4. С. 26–32.
3. Заева Г. Н. Расчетное определение некоторых параметров токсикометрии. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений // Материалы III Всесоюзной научной конференции по вопросам гигиены и токсикологии в связи с химизацией народного хозяйства. Киев, 1965. С. 96–103.
4. Кротов Ю. А. Применение расчетных методов для установления ориентировочных максимально разовых ПДК атмосферных загрязнений // Гигиена и санитария. 1971. № 12. С. 8–12.
5. Кротов Ю. А. Использование среднесмертельных концентраций вредных веществ для ориентировочного нормирования атмосферных загрязнений // Здравоохранение Туркменистана. 1972. № 4. С. 45–46.
6. Люблина Е. И. О связях физико-химических свойств углеводородов с их токсичностью // Гигиена и санитария. 1969. № 7. С. 20–25.
7. 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 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 138–140.
8. Пулькин С. П., Никольская М. Н., Дьячков Л. С. Вычислительная математика. М. : Просвещение, 1980. 126 с.
9. Трушков В. Ф. Материалы исследований и уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 179–182.
10. Трушкова В. В. Материалы по экспрессному определению токсичности химических веществ на основе их термодинамических свойств // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию

в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 183–185.

11. Эберт К., Эдерер Х. Компьютеры. Применение в химии. М.: Мир, 1978. С. 175–178.

12. Scheffe H., Roy J. The Simplex-Centroid Design for experiments with mixtures // Stat. Soc. Ser. B. 1963. Vol. 25, N 2. P. 235.

#### References

1. Adler Yu. P., Markova E. V., Granovskii Yu. V. *Planirovanie eksperimenta pri poiske optimal'nykh uslovii* [Experiment planning in search of optimum conditions]. Moscow, 1971. 82 p. [in Russian]

2. Golubev A. A., Lyublina E. I. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya* [Occupational hygiene and occupational diseases], 1962, no. 4, pp. 26-32. [in Russian]

3. Zaeva G. N. *Materialy III Vsesoyuznoi nauchnoi konferentsii po voprosam gigieny i toksikologii v svyazi s khimizatsiei narodnogo khozyaistva* [Proceedings of III All-Russian Scientific Conference on Hygiene and Toxicology in Connection with Use of Chemicals in Economy]. Kiev, 1965, pp. 96-103. [in Russian]

4. Krotov Yu. A. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary], 1971, no. 12, pp. 8-12. [in Russian]

5. Krotov Yu. A. *Zdravookhranenie Turkmenistana* [Turkmenistan Healthcare], 1972, no. 4, pp. 45-46. [in Russian]

6. Lyublina E. I. *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitary], 1969, no. 7, pp. 20-25. [in Russian]

7. Perminov K. A. *Ezhegodnik meditsinskikh innovatsii: Konkurs na luchshuyu russkoyazychnuyu publikatsiyu v oblasti meditsiny 2008–2009 gg. Gannover (Germaniya)* [Medical Innovations Annual: Contest for the Best Russian-Language Publication in Sphere of Medicine 2008–2009, Hanover (Germany)]. 2009, pp. 138-140. [in Russian]

8. Pul'kin S. P., Nikol'skaya M. N., D'yachkov L. S. *Vychislitel'naya matematika* [Mathematics of Computations]. Moscow, 1980, 126 p. [in Russian]

9. Trushkov V. F. *Ezhegodnik meditsinskikh innovatsii: Konkurs na luchshuyu russkoyazychnuyu publikatsiyu v oblasti meditsiny 2008–2009 gg. Gannover (Germaniya)* [Medical Innovations Annual: Contest for the Best Russian-Language Publication in Sphere of Medicine 2008–2009, Hanover (Germany)]. 2009, pp. 179-182. [in Russian]

10. Trushkova V. V. *Ezhegodnik meditsinskikh innovatsii: Konkurs na luchshuyu russkoyazychnuyu publikatsiyu v oblasti meditsiny 2008–2009 gg. Gannover (Germaniya)* [Medical Innovations Annual: Contest for the Best Russian-Language Publication in Sphere of Medicine 2008–2009, Hanover (Germany)]. 2009, pp. 183-185. [in Russian]

11. Ebert K., Ederer Kh. *Komp'yutery. Primenenie v khimii* [Computers. Use in Chemistry]. Moscow, 1978, pp. 175-178. [in Russian]

12. Scheffe H., Roy J. The Simplex-Centroid Design for experiments with mixtures. *Stat. Soc. Ser. B.* 1963; 25(2): 235.

#### DETERMINATION OF INTERRELATION BETWEEN THERMODYNAMIC PROPERTIES AND PARAMETERS OF TOXICITY OF PURE CHEMICAL SUBSTANCES FOR UNITED HYGIENIC RATING

V. F. Trushkov, K. A. Perminov, V. V. Sapozhnikova, O. L. Ignatova

*Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia*

The connection of thermodynamic properties and parameters of toxicity of chemical substances were determined. The obtained data was used for evaluation of toxicity and hygienic rate setting of chemical combinations. Toxicological investigations in the conditions of acute and chronic experiment have been carried out. The connection of enthalpy and toxicity of chemical combinations has been determined. The data of determination of toxicity, regulation of chemical substances has been shown. The equation of united hygienic rate setting in combined, complex, conjunct influence on the organism has been presented.

**Keywords:** influence, toxicity, diagnostics, regulations, norm

#### Контактная информация:

Трушков Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гигиены ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Адрес: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112, кафедра гигиены

Тел. (8332) 37-48-70

E-mail: trushkov@kirovgma.ru