

УДК 613.63

В. Ф. Трушков, К. А. Перминов,
В. В. Сапожникова, О. Л. Игнатова, В. Н. Шевнин

ЭНТАЛЬПИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ

Аннотация. Приводятся данные определения токсичности, гигиенического регламентирования химических веществ. 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.

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

Abstract. The article adduces the data on determining toxicity, regulation of chemical substances. The authors have carried out toxicological investigations in conditions of acute and chronic experiment and revealed a connection of enthalpy and toxicity of chemical combinations. The connection of thermodynamic properties and parameters of toxicity of chemical substances is determined. Obtained data are used for the evaluation of toxicity and hygienic rate setting of chemical combinations.

Key words: influence, toxicity, danger, regulations, norm.

Введение

В настоящее время в ряде исследований 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 [1]. Изложены методические подходы определения некоторых параметров токсикометрии расчетным путем [2]. Излагаются расчетные методы определения ориентировочных гигиенических нормативов в объектах окружающей среды [3, 4]. Проведен учет ряда физико-химических свойств в характеристике токсичности углеводородов [5]. Имеется ряд работ, характеризующих экспрессное определение токсичности и гигиенических нормативов химических веществ на основе термодинамических свойств [6]. В настоящей работе на основе анализа результатов среднесмертельных доз (ЛД₅₀) и сопоставления их с данными энтальпии делается вывод о возможности корреляции между биологической активностью веществ и их термодинамическими характеристиками. При этом данные токсикологических исследований на животных, пороги острого действия, показатели термодинамических свойств веществ, материалы исследований у работающих в условиях производства положены в основу единого гигиенического нормирования химических соединений при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

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

1. Материалы и методы исследования

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

- наличие исходных веществ в гомологических рядах соединений;
- введение поправок на замещение атомов водорода группами – 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 соответствующих химических соединений с последующим учетом LD_{50} с величиной термодинамической поправки. В качестве эталона термодинамической поправки берутся величины поправок энтальпии (ΔH), так как эти величины наиболее полно согласуются с LD_{50} .

2. Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследований определены значения показателей энтальпии и среднесмертельной токсичности исходных веществ в гомологических рядах (табл. 1).

Таблица 1

Свойства исходных веществ в гомологических рядах

Вещество	ΔH , ккал · моль	LD_{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
Формамид	–49,5	3,10

Примечание. * – экстраполированное значение.

В последующем определены зависимости среднесмертельных доз и показателей энтальпии в следующих группах веществ (табл. 2–5).

Определена связь среднесмертельной токсичности при поступлении веществ пероральным путем: $\text{LD}_{50} = a(\Delta H)^2 + b\Delta H + c$.

Зависимости	Значение коэффициентов a, b, c :		
	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

Таблица 2
Особо ядовитые вещества (зависимость №1)

Название	Энтальпия ΔH, ккал · моль	ЛД ₅₀ , г/кг	Название	Энтальпия ΔH, ккал · моль	ЛД ₅₀ , г/кг
4,4 – диаминодифенол оксид	+30,8	0,69	Бутиламин	-22,8	0,44
Дихлордифенилтрихлорэтан	+26,4	0,20	М-крезол	-23,9	0,27
N,N – диметиланил	+19,4	0,10	3,4-ксиленол	-23,9	0,445
2-амино-1,3,5-триметилбензол	+1,5	0,59	3,5-ксиленол	-23,9	0,477
Нитробензол	+16,5	0,60	Нитроэтан	-24,1	0,86
Этилендиамин	+6,12	0,448	Триэтиламин	-25,4	0,545
Диметилбензиламин	+4,72	0,50	П-крезол	-25,4	0,695
Диметиламин	-6,6	0,316	Тринитрометан	-28,3	0,50
Метиламин	-6,7	0,10	Дипропиламин	-28,5	0,46
П-фенетидин-солянокислый	-10,3	1,18	2-нитропропан	-30,7	0,80
П-аминофенол	-10,3	0,54	Диизопропиламин	-31,7	0,50
Бисхлорметилксилол	-10,8	0,67	Аминная соль дихлорфеноксиуксусной кислоты	-32,7	0,30
Триметиламин	-10,9	0,50	Тетранитрометан	-34,5	0,30
Фенол	-17,4	0,43	Гексахлорацетон	-34,9	0,240
Пропиламин	-17,6	0,58	Орто-крезол	-38,7	0,436
2,4-ксиленол	-38,7	0,302	2,6-ксиленол	-38,7	0,479
Трипропиламин	-41,0	0,740	2,5-ксиленол	-38,7	0,383
Диметилэтилвинил-этилкарбинол	-44,8	0,59	Динитро-фтор-бутиленфенол	-60,4	0,016
Метанол	-52,8	0,50	Пирокатехин	-71,4	0,10
4,6-динитро-2-изопропилфенол	-55,4	0,45	Кротилин	-85,4	0,49
Резорцин	-56,6	0,57	Фталевый альдегид	-177,1	1,50
Диэтиламин	-18,1	0,648	4-хлор-2-бутинил-N-4-хлорфенил-карбамат	-12,5	0,630

Таблица 3

Сильноядовитые вещества (зависимость № 2)

Название	Энтальпия ΔH , ккал · моль	ЛД ₅₀ г/кг	Название	Энтальпия ΔH , ккал · моль	ЛД ₅₀ г/кг
Дифениламин	+57,0	3,20	Метилметакрилат	-52,3	1,00
β -метилнафталин	+31,6	1,63	Гидрохинон	-58,1	1,05
L-метилнафталин	+31,8	1,84	Пропанол	-63,5	2,26
N-дезил- N-циклогексилацетамид	+24,7	2,60	Бутанол	-67,7	1,0
П-аминоацетофенон	+9,60	2,60	Изобутанол	-68,6	1,0
Стирол	+4,20	1,85	Этилацетамид	-68,7	1,65
Изопропилбензол (кумол)	+3,40	1,40	Пентанол	-72,9	1,0
Ацетофенон	-9,8	1,25	Изоамиловый спирт	-74,5	3,0
Бензилметакрилат	-20,7	2,70	Винилацетат	-75,0	1,60
Бензиловый спирт	-23,5	3,10	Диэтилацетамид	-79,0	1,65
Изопропиламинодифениламин	+30,0	1,82	Метилацетат	-100,1	2,9
Фенилэтиловый спирт	-30,0	1,50	Линурон	-100,6	2,4
Солан	-31,2	1,80	Изопропил-3-хлорфенил-карбамат	-103,6	3,10
Сантофлекс	-32,0	1,70	Этилацетат	-105,1	2,0
Диэтилтолуамид					
-орто	-34,5	1,21	Октиловый эфир 2,4-дихлорфенокси-уксусной кислоты	-130,0	1,65
-пара	-39,6	2,3			
-мета	-55,1	2,0			
N-метакрилолизатин	-37,5	2,70			
Дифенилпропан	-47,7	2,5	Ацилат	-108,5	2,08
Формамид	-49,5	3,10	Диэтилкарбонат	-109,6	1,51
Дибутилфталат	-170,4	5,28	Терефталевая кислота	-166,7	1,46
Диэтиловый эфир перфторглютаровой кислоты	-208,3	4,20			

Таблица 4
Среднеядовитые вещества (зависимость № 3)

Название	Энтальпия ΔH , ккал · моль	ЛД ₅₀ г/кг	Название	Энтальпия ΔH , ккал · моль	ЛД ₅₀ г/кг
Бензол	+19,8	5,60	Толуол	+15,3	7,0
Бензофенол	-42,1	8,6	Ацетон	-44,4	3,80
Нафтольная кислота	-55,2	4,7	Диэтанолдиаминпропанол	-104,2	7,2
Этиловый эфир бензоил уксусной кислоты	-83,5	6,8	Фениламиноэтиловый эфир метакриловой кислоты	-101,4	5,66
N,N-диэтиламид-моно-N-бутиловый эфир фталевой кислоты	-131,9	5,30	Карбэтоксиметилловый эфир метакриловой кислоты	-159,2	7,89
ТГМ-3 (триэтиленгликольдиметокрилат)	-155,18	10,7	МГФ-1 (диметакрилат-бис-этиленгликольфталат	-179,6	6,67
Карбизопропоксиметилловый эфир метакриловой кислоты	-165,8	9,0	Диметакриловый эфир триэтиленгликоля	-263,8	17,9
Диметакриловый эфир этиленгликоля	-197,6	8,60	Триэтиленгликольдиацетат	-297,2	8,50

Таблица 5
Малоядовитые вещества (зависимость № 4)

Название	Энтальпия ΔH , ккал · моль	ЛД ₅₀ г/кг	Название	Энтальпия ΔH , ккал · моль	ЛД ₅₀ г/кг
Фреон 114132	+98,3	16,0	Этриол	-110,6	13,7
Вторичный октиловый спирт	-86,6	12,4	Бензотрифторид (трифтортолуол)	-110,8	10,0
L-аминоантрахион	+11,4	10,00	Дихлоруксусная кислота	-120,5	17,0
4,4-Диацетилдифенилоксид	-44,0	9,0	Дихлорангидрид дифенилоксилола 4,4-дикарбоновой кислоты	+47,4	8,70

В исследованиях определена связь энтальпии и гигиенических нормативов – предельно допустимых концентраций веществ в воздухе рабочей зоны (ПДК_{рз}), ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) по формуле $\text{ПДК}_{\text{рз}} = a(\Delta H)^2 + b\Delta H + c$, установлены значения коэффициентов a, b, c :

Зависимости	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

Пример расчета № 1.

Вещество – стирол. Относится ко второй группе – сильноядовитые вещества. $\Delta H = +4,10$ ккал/моль. Подставляя ΔH в соответствующую формулу, проводится определение:

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

Экспериментальные величины (для сравнения): $\text{ЛД}_{50} = 1,85$ г/кг.

Пример расчета № 2.

Анализируемое соединение – толуол. Зависимость № 3 (среднеядовитые вещества). $\Delta H = +15,30$ ккал/моль.

По зависимости $\Delta H \div \text{ЛД}_{50}$:

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

По экспериментальным данным проводимых ранее исследований (для сравнения) $\text{ЛД}_{50}^{\text{экспер}} = 5,0\text{--}7,0$ г/кг.

Пример расчета № 3.

Фенол. Относится к первой группе – особо ядовитые вещества:

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

По номографической формуле с учетом данных энтальпии:

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

По ранее принятым формулам математического анализа:

$$\text{ПДК}_{\text{рз}}(t_{\text{кип}}) = 0,567 \text{ мг/м}^3, \text{ ПДК}_{\text{рз}}(t_{\text{пл}}) = 1,910 \text{ мг/м}^3.$$

Нормативные данные ПДК_{рз} (для сравнения): 0,3 мг/м³.

Как видно, расхождение данных при использовании разработанного способа отсутствует. При применении ранее принятых формул расчета отличие результатов превышает 6,3 раза (в ходе расчетов необходимо введение дополнительных поправок).

Пример расчета № 4.

N,N-диэтиламид моно-*N*-бутиловый эфир фталевой кислоты (ДЭБФК). Относится к третьей группе – среднеядовитые вещества:

$$\Delta H = -131,9 \text{ ккал/моль}; t_{\text{пл}} = 10,2^\circ\text{C};$$

$$t_{\text{кип}} = 286^\circ\text{C}; M = 277.$$

По номографической формуле с учетом данных энтальпии:

$$\text{ОБУВ} = 1,04 \cdot 10^{-4} \cdot (-131,9)^2 + 8,3743 \cdot 10^{-3} \cdot (-131,9) + 10,7934 = 11,49 \text{ мг/см}^2.$$

ОБУВ, установленный экспериментальным путем для данного вещества, составляет $11,5 \text{ мг/м}^3$. Ошибка результатов при применении разработанного метода минимальна (0,08 %).

Метод обеспечивает высокую сходимость расчетных и экспериментальных данных для сложных веществ с разветвленной структурой, большой молекулярной массой и может быть применен для определения ПДК_{РЗ}.

Заключение

Установлена взаимосвязь показателей токсичности веществ, среднесмертельных доз и данных термодинамических свойств – энтальпии химических соединений. Показатели энтальпии химических веществ могут быть использованы для определения среднесмертельных доз веществ при пероральном воздействии и для последующего гигиенического регламентирования химических соединений.

Список литературы

1. **Голубев, А. А.** Расчетный способ установления ориентировочных ПДК органических веществ в воздухе рабочих помещений / А. А. Голубев, Е. И. Люблина // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1962. – № 4. – С. 26–32.
2. **Заева, Г. Н.** Расчетное определение некоторых параметров токсикометрии. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений / Г. Н. Заева // Материалы III Всесоюзной научной конференции по вопросам гигиены и токсикологии в связи с химизацией народного хозяйства. – Киев. – 1965. – С. 96–103.
3. **Кротов, Ю. А.** Применение расчетных методов для установления ориентировочных максимальных разовых ПДК атмосферных загрязнений / Ю. А. Кротов // Гигиена и санитария. – 1971. – № 12. – С. 8–12.
4. **Кротов, Ю. А.** Использование среднесмертельных концентраций вредных веществ для ориентировочного нормирования атмосферных загрязнений / Ю. А. Кротов // Здравоохранение Туркменистана. – 1972. – № 4. – С. 45–46.
5. **Люблина, Е. И.** О связях физико-химических свойств углеводов с их токсичностью / Е. И. Люблина // Гигиена и санитария. – 1969. – № 7. – С. 20–25.
6. **Перминов, К. А.** Экспрессное определение гигиенических нормативов по данным энтальпии химических соединений / К. А. Перминов // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008 – 2009 г. – Ганновер (Германия), 2009. – С. 138–140.

Трушков Виктор Федорович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой гигиены,
Кировская государственная
медицинская академия

E-mail: trushkov@kirovvgma.ru

Trushkov Viktor Fyodorovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of hygiene,
Kirov State Medical Academy

Перминов Константин Аркадьевич
старший преподаватель, кафедра
гигиены, Кировская государственная
медицинская академия

E-mail: perminov@kirovgma.ru

Perminov Konstantin Arkadyevich
Senior lecturer, sub-department of hygiene,
Kirov State Medical Academy

Сапожникова Вера Викторовна
клинический интерн, Кировская
государственная медицинская академия

E-mail: perminov@kirovgma.ru

Sapozhnikova Vera Viktorovna
Clinical intern, Kirov
State Medical Academy

Игнатова Оксана Леонидовна
аспирант, Кировская
государственная медицинская академия

E-mail: perminov@kirovgma.ru

Ignatova Oksana Leonidovna
Postgraduate student, Kirov
State Medical Academy

Шевнин Владимир Николаевич
Директор, консультационно-
оздоровительный центр NEWAYS,
(г. Киров)

E-mail: perminov@kirovgma.ru

Shevnin Vladimir Nikolaevich
Director, Health Center
“NEWAYS” (Kirov)

УДК 613.63

Энтальпия химических соединений как критерий оценки токсичности химических веществ и их гигиенического нормирования / В. Ф. Трушков, К. А. Перминов, В. В. Сапожникова, О. Л. Игнатова, В. Н. Шевнин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 2 (22). – С. 117–124.