МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Государственное образовательное учреждение

 высшего профессионального образования

Текстильный институт

Ивановский государственный политехнический университет

Кафедра безопасности жизнедеятельности

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ**

**для практических работ и выполнения домашней работы**

**по ТОКСИКОЛОГИИ**

**для студентов бакалавриата направления подготовки**

 **280700 «Техносферная безопасность»**



**Иваново 2014**

Составитель:

Ст.преп. каф. БЖД Караваева М.Б.

Научный редактор Смирнов А.В.

Разработано на основании федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки бакалавров 280700 « Техносферная безопасность», утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 14.12.2009 г. № 723, и учебного плана по направлению подготовки 280700 «Техносферная безопасность», утвержденного решением ученого совета ИГТА от 23 .12. 2010 г., № 4

**Приложения**

**Приложение I.**

**1. Список сокращений**

**АД** – артериальное давление.

**АлАТ** – аланинаминотрансфераза.

**АсАТ** – аспартатаминотрансфераза.

**АТФ** – аденозинтрифосфорная кислота.

**АХ** – ацетилхолин.

**АХЭ** – ацетилхолинэстераза.

**БАСК** – бактерицидная активность сыворотки крови.

**БПК** – биохимическое потребление кислорода.

**ВДП** – верхние дыхательные пути.

**Г-6ФДГ** – фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

**ГАМК** – γ-аминомасляная кислота.

**ГИ** – гуморальный иммунитет.

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт.

**ИКК** – иммунокомпетентные клетки.

**ИС** – иммунная система.

**КИ** – клеточный иммунитет.

**ЛДГ** – лактатдегидрогеназа.

**МАО** – моноаминооксидаза.

**НРО** – неспецифическая резистентность организма.

**ОРЭ** – осмотическая резистентность эритроцитов.

**ПАВ** – психоактивные вещества.

**ПАУ** – полициклические ароматические углеводороды.

**ПСКК** – полипотентная стволовая кроветворная клетка

**РСАЛ** – реакция специфической агломерации эритроцитов.

**СДГ** – сукцинатдегидрогеназа.

**СИЗ** – средства индивидуальной защиты.

**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов.

**СПП** – суммационно-пороговый показатель.

**ССС** – сердечно-сосудистая система.

**ТХВ** – токсичные химические вещества.

**ФОС** – фосфорорганические соединения.

**ХР** – холинорецептор.

**ХЭ** – холинэстераза.

**ЦНС** – центральная нервная система.

**ЩФ** – щелочная фосфатаза.

**ЦХО** – цитохромоксидаза.

**ЭКГ** – электрокардиограмма.**ЭС** – эндокринная система.

**Hb** – гемоглобин.

**HbО** – оксигемоглобин.

**HbCO –** карбоксигемоглобин.

**IUPAC** – International Union of Pure and Applied Chemistry (Международный союз чистой и прикладной химии).

**MtHb** – метгемоглобин.

**SfHb** – сульфгемоглобин.

**SH** – сульфгидрильная группа

**2. Список условных обозначений основных параметров токсикометрии**

**АПВ** – аварийный предел воздействия.

**БПК** - биохимическая потребность в кислороде, или количество кислорода, использованного при биохимических процессах окисления органических веществ (не включая процессы нитрификации) за определенное время инкубации пробы (2, 5, 10, 20 суток), мг О2/мг вещества (БПК - за 20 суток, БПК5 – за 5 суток).

**ВДКр..з.** (**ОБУВ**) - временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воздухе рабочей зоны, установленная расчетным путем, мг/м3 (временный норматив на 2 года).

**ВДКа.в.** (**ОБУВ**) - временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в атмосферном воздухе, установленная расчетным путем, *мг/м3* (временный норматив на 3 года).

**ВДКв** .(**ОБУВ**) - временная допустимая концентрация (ориентировочный безопасный уровень воздействия) химического вещества в воде водоемов, установленная расчетным путем, мг/л (временный норматив на 3 года).

**ВДКп (ОДК)** – временная допустимая концентрация (ориентировочная допустимая концентрация) химического соединения в почве, установленная расчетным путем, мг/кг (временный норматив – на 3 года).

**ДОК** – допустимые остаточные количества вредных веществ в продуктах питания, мг/кг (см. **ПДКпр.**).

**ЕТ50** – среднее время гибели животных после введении им вещества в дозе, равной LD50

**Кк** – то же, что и **Кcum**

**Кcum** (то же, что и **Кк**)– коэффициент кумуляции – отношение дозы или концентрации, вызывающей определенный токсический эффект при однократном воздействии, к суммарной дозе или концентрации вещества, вызывающей тот же эффект при многократном воздействии. **Kз** – коэффициент запаса. 

**КВИО=**$\frac{C^{20}}{CL\_{50}^{120}}$- коэффициент возможности ингаляционного отравления – отношение максимально достижимой концентрации вещества в воздухе при 200С к среднесмертельной концентрации вещества, вызывающей гибель 50% мышей, где С20- максимально достижимая концентрация при 20ºС; $CL\_{50}^{120}$– половинная смертельная концентрация для белых мышей при экспозиции 120 мин. КВИО – одна из форм выражения эффективной токсичности, которая позволяет проводить сравнение опасности отдельных веществ между собой в конкретных условиях.

**КВЧ –** коэффициент видовой чувствительности

**ЛД50** - то же, что и **LD50**.

**ЛК50** – то же, что и **LC50.**

**МА** – миграционный воздушный показатель вредности, характеризующий переход химического вещества из пахотного слоя почвы в атмосферу, мг/м3.

**МВ** – миграционный водный показатель вредности, характеризующий переход химического вещества из пахотного слоя почвы в подземные грунтовые воды и поверхностные водоисточники, мг/л.

**МКб –** максимальная концентрация вещества, которая при постоянном воздействии в течение сколь угодно длительного времени не вызывает нарушения биохимических процессов, мг/л. По этой характеристике нельзя сделать вывод, разрушается ли вещество при прохождении через биологические очистные сооружения.

**МКб.о.с** – максимальная концентрация вещества, не влияющая на работу биологических очистных сооружений при обеспечении оптимального режима биохимического окисления, мг/л. Значение **МКб.о.с** зависит от технологического и конструктивного оформления процесса очистки сточных вод и от способности химического соединения разрушаться под действием микроорганизмов.

**МНД –** максимальная недействующая доза химического вещества, мг/кг, определяемая по санитарно-токсикологическому признаку при поступлении в организм химических веществ с водой. МНД = МНК( мг/л):20 (см. **ППДт**).

**МНК –** максимальная недействующая концентрация химического вещества, мг/л (см. **ППКт**).

**ОБУВ** – ориентировочный безопасный уровень воздействия вредного вещества. (см. **ВДКр.з., ВДКа.в., ВДКв**.).

**ОДК** – ориентировочная допустимая концентрация химического соединения в почве, установленная расчетным путем, мг/кг (см. **ВДКп**). **ОДУ –** ориентировочный допустимый уровень содержания вредного вещества в воде водоемов санитарно-бытового водопользования.

**ОС** – общесанитарный показатель вредности, характеризующий влияние химического вещества на самоочищающую способность почвы и почвенный микробиоценоз, мг/кг.

**ПДВ** – предельно допустимые выбросы загрязняющих веществ в атмосферу, при которых обеспечивается соблюдение гигиенических нормативов в воздухе населенных мест при наиболее неблагоприятных для рассеивания условиях, кг/сутки.

**ПДКв –** предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема, мг/л. Эта концентрация не должна оказывать прямого или косвенного влияния на организм человека в течение всей его жизни и на здоровье последующих поколений и не должна ухудшать гигиенические условия водопользования.

**ПДКв.в. -** предельно допустимая концентрация химического вещества в воде водоема, используемого для рыбо-хозяйственных целей, мг/л.

**ПДКв.п.п**. – предельно допустимая концентрация химического вещества в воздухе промышленных предприятий, мг/м3.

**ПДКм.р.** – предельно допустимая **максимально разовая** концентрация газов и паров химического вещества в воздухе населенных мест, мг/м3. Эта концентрация при вдыхании в течение 30 мин*.* не должна вызывать рефлекторных (в том числе субсенсорных) реакций в организме человека.

**ПДКп** – предельно допустимая концентрация химического вещества в пахотном слое почвы, мг/кг. Эта концентрация не должна вызывать прямого и косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды и здоровье человека, а также на самоочищающую способность почвы. В случае отсутствия **ПДКп** оценка производится сопоставлением содержания химических веществ в загрязненных (исследуемых) и контрольных образцах почвы. При обосновании **ПДКп** ориентируются на следующие основные показатели, определяемые экспериментально: **МА, МВ, ТВ, ОС**, **ВДКп** (**ОДК**).

**ПДКпр.** (**ДОК**) – предельно допустимая концентрация (допустимое остаточное количество) химического соединения в продуктах питания, мг/кг.

**ПДКр.з. –** предельно допустимая концентрация химического вещества *в воздухе рабочей зоны*, мг/м3. Эта концентрация при ежедневной (кроме выходных дней) работе в пределах 8 ч или другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не должна вызывать заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений. Рабочей зоной считается пространство высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на которой находятся места постоянного или временного пребывания работающих (СН 245-71).

**ПДКс.с.** – ориентировочная предельно допустимая **среднесуточная** концентрация газов и паров химических соединений в воздухе населенных мест*,* мг/м3. Эта концентрация не должна оказывать на человека прямого или косвенного вредного воздействия при неопределенно долгом (годы) вдыхании.

**ПДУзкп** – предельно допустимый уровень загрязнения кожного покрова работающих с вредным веществом (мг/см2).

**ПКсг.р. –** пороговая концентрация сгибательного рефлекса (то же, что и **С1**).

**ПКодор.** – пороговая концентрация вещества, вызывающая ощущение запаха, мг/см2 (то же, что и **Limolf).**

**ПКост.** (то же, что и **Limас**) - порог однократного острого действия – минимальная концентрация (доза), вызывающая биологический эффект в остром эксперименте при экспозиции 4 часа (показатель воздействия отдельно).

**ПКпр.крол** – пороговая концентрация, вызывающая нарушение проницаемости капилляров у кролика при внутрикожном введении вещества различной концентрации в 0,9% растворе, мМ/м3.

**ПКр**. - порог раздражающего действия на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз при стандартных условиях. Величины порога раздражающего действия для человека приводятся по субъективным ощущениям в течение минуты, мг/л (то же, что и **Limir**.).

**ПКр.кош** – пороговая концентрация, вызывающая у кошек слюноотделение при 15-минутном воздействии, мг/л.

**ПКр.крол** – пороговая концентрация, вызывающая изменение частоты дыхания у кролика при 15-минутном воздействии, мг/л.

**ПКр.кр** – пороговая концентрация, вызывающая у крыс при 4-часовом вдыхании изменения по одному из показателей: частота дыхания, прижизненная окраска тканей легких нейтральным красным красителем, «острота обоняния», клеточная реакция легких и верхних дыхательных путей, мг/м3.

**ПКр.чел** – пороговая концентрация, вызывающая неприятные субъективные ощущения у человека при 1-минутном воздействии, мг/л.

**ПКхр.** - порог хронического действия, мг/л (то же, что и **Limchr**).

**ППДт** – подпороговая доза (максимальная недействующая доза) химического вещества, определяемая по санитарно-токсикологическому признаку при поступлении в организм химических веществ с водой, мг/л; МНД = МНК:20

**ППКорл** – подпороговая концентрация (0-1 балл) химического вещества в водоеме, определяемая по органолептическим показателям (запах, привкус). **ППКс.р.в** – подпороговая концентрация вещества, не влияющая на санитарный режим водоема, т.е. на сапрофитную микрофлору, биологическую потребность в кислороде и др., мг/л.

**ППКт** (**МНК**) – подпороговая концентрация (максимальная недействующая концентрация) химического вещества, определяемая по санитарно-токсикологическому признаку при поступлении в организм химических веществ с водой, мг/л.

**ТВ** – транслокационный показатель вредности, характеризующий переход химического вещества из пахотного слоя почвы через корневую систему в зеленую массу и плоды растений, мг/кг.

**ХПК** - химическая потребность в кислороде, определенная бихроматным методом, т.е. количество кислорода, эквивалентное количеству расходуемого окислителя, необходимого для окисления всех восстановителей, содержащихся в воде, мг О2/мг. Возможность биохимического окисления можно установить по показателям ХПК и БПК: при отношении $\frac{БПК}{ХПК}$∙100≥ 50% соединения поддаются биохимическому окислению.

**С1** – пороговая концентрация в мМ/дм3, вызывающая изменения в характеристиках безусловного сгибательного рефлекса у кроликов при 40-минутной экспозиции (мМ/дм3 = мМ/л) (см. **ПК сг.р)**;

**CL0** – максимально переносимая концентрация вредного вещества, не вызывающая гибели животных, мг/дм3.

**CL50** – концентрация, вызывающая гибель 50% подопытных животных при ингаляционном воздействии (то же, что и **LC50** и **ЛК50**)

**CL100** – наименьшая концентрация вредного вещества, вызывающая гибель всех подопытных животных.

**CL**120**м –** смертельная концентрация, вызывающая гибель 50% животных (м – мышей, кс – крыс, кк – кроликов, кш – кошек, сб – собак), при экспозиции 120 минут (4 ч – четыре часа) и т.д. 50

где **Смакс** – максимальная концентрация или летучесть вещества при данной температуре; *М* – молекулярный вес в граммах, *Р* – давление пара (мм рт. ст.) при температуре *t.*

**СN50** – средненаркотическая концентрация для мышей, мг/л.

**Сраздр. человека** – пороговая концентрация раздражающего действия вещества на верхние дыхательные пути человека, мМ/дм3.

**Dlim** – пороговая доза для мышей при внутрибрюшинном введении вещества.

**DL0 –** максимальная переносимая доза, не вызывающая гибели животных (нижняя граница смертельного эффекта).

**DL50, DL16** – смертельная доза, вызывающая гибель соответственно 50 и 16% животных при введении в желудок (то же, что и **LD50**и **LD16).**

**DL**, **DL** то же при аппликации на кожу, под кожу (sc), в вену (v), в брюшину (p), в трахею (t) и т.д.

**DL100** – наименьшая доза, вызывающая гибель всех подопытных животных (верхняя граница смертельного эффекта).

**LC50** – (то же, что и **CL50** и **ЛК50) -**летальная концентрация вещества, вызывающая при вдыхании (мыши – 2 ч, крысы – 4 ч) гибель 50% животных, мг/л. Значения **LC50** выражают также в мг-молекулах на литр (мМ/л) или (мМ/дм3). Для перевода мг/л *в* мМ/л необходимо разделить исходное значение **LC50** на молекулярную массу вещества.

**LD50** (то же, что **ЛД50)** - летальная доза химического вещества, вызывающая при введении в организм гибель 50% животных, мг/кг. Значения **LD50** выражают также в мг-молекулах на килограмм (мМ/кг) и в мг-атомах на килограмм (мА/кг). Для перевода мг/кг в мМ/кг надо исходное значение **LD50** разделить на молекулярную массу. Для перевода мг/кг в мА/кг надо исходное значение **LD50** разделить на молекулярную массу и умножить на число атомов нормируемого элемента, входящего в молекулу вещества.

**LD50к** – доза, вызывающая гибель 50% подопытных животных при нанесении химического соединения на кожу, мг/кг*.*

**Limас** (то же, что и **ПКост**.) - порог однократного острого действия – минимальная концентрация (доза), вызывающая биологический эффект в остром эксперименте при экспозиции 4 часа (показатель воздействия отдельно).

**Limаl** – порог аллергического действия вещества при ингаляции.

**Limchr** – пороговая концентрация (или доза) химического вещества в хроническом опыте (для крыс и мышей 4 месяца по 4 часа в день, 5 дней в неделю) (порог хронического действия), мг/л.

**Limir** – порог раздражающего действия на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз при стандартных условиях. Величины порога раздражающего действия для человека приводятся по субъективным ощущениям в течение минуты, мг/л ( то же, что и **ПКр**).

**Limolf** - порог запаха, выраженный в мг/м3 воздуха.

**TL50** – время гибели 50% подопытных животных.

**TLV** (Threshold limit value – величина порогового предела) – это уровень воздействия, которому могут подвергаться почти все рабочие при повторном ежедневном воздействии без эффекта. Такое определение **TLV**, принятое в США, принципиально отличается от определения ПДК, принятого в России. Поскольку существует широкая вариабельность в индивидуальной чувствительности, небольшой процент работающих может испытывать дискомфорт при концентрациях некоторых веществ на уровне или ниже предельных величин.

**Zас.** – зона острого действия, определяемая как отношение 

**Zch. –** зона хронического действия, определяемая как отношение 

**Zir. –** зона раздражающего действия, определяемая как отношение 

**Zsp. –** зона специфического действия. Это мера избирательности (специфичности) действия, определяемая как отношение порога интегрального действия к порогу специфического действия: **

**Приложение II**

**1. Первичный токсиколого-гигиенический паспорт нового соединения**

(Название вещества)

I. Область применения вещества.

II. Условия применения вещества.

III. Сведения о физико-химических свойствах и способы химического определения.

1. Эмпирическая формула вещества.

2. Структурная формула вещества.

3. Молекулярная масса.

4. Удельный вес.

5. Температура кипения.

6. Температура плавления.

7. Давление пара в мм рт. ст. при 20ºС.

8. Насыщающая воздух концентрация в мг/л при 20ºС.

9. Поверхностное натяжение.

10. Показатель преломления, *nD*.

11. Температура воспламенения.

12. Химическая реакционная способность (гидролиз, окисляемость, способность к полимеризации и т.д.).

13. Растворимость в воде, масле, органических растворителях (весовые проценты).

14. Содержание примесей (наименование веществ и их процентное содержание).

15. Для пылей – дисперсность аэрозоля.

16. Для полимерных материалов:

а) количество остаточного мономера;

б) добавки (какие, количество их в процентах);

в) продукты термоокислительной деструкции при различных температурах.

17. Метод химического определения вещества в воздухе, воде и других средах.

IV. Сведения о токсичности вещества с указанием методов исследований в соответствии с «Временными методическими указаниями к постановке экспериментальных исследований с целью установления ПДК вредных веществ в воздухе производственных помещений».

1. Основные параметры токсичности при различных путях введения (летальность –**LС50**, **LD50**, частично смертельные концентрации и дозы).

2. Способность к кумуляции.

3. Характер токсического действия в подостром эксперименте.

4. Действие на кожные покровы и слизистые оболочки глаза и дыхательных путей.

5. Порог запаха и раздражающего действия для человека.

6. Порог вредного действия при однократной экспозиции и однократном введении.

7. Расчет ориентировочной предельно допустимой концентрации по токсическим дозам или концентрациям.

V. Дополнительные сведения о физико-химических свойствах и токсичности данного вещества (экспериментальные и клинические данные).

VI. Список литературы.

**1.1. Порядок заполнения токсиколого-гигиенического паспорта**

Токсиколого-гигиенический паспорт нового соединения – это официальный документ в составе технологической и санитарно-гигиенической документации. В составлении токсикологического паспорта, а также карты предварительной токсикологической оценки новых химических веществ принимают участие токсикологи, гигиенисты, технологи, инженеры-экологи.

Необходимая информация о физических, химических и физико-химических свойствах веществ представляется соответствующей технологической организацией, разрабатывающей производство и применение вещества. Наличие такого документа в составе технологической документации необходимо для правильной и обоснованной организации профилактических мероприятий и правил техники безопасности.

Прежде всего, следует внести в паспорт сведения о структурной химической формуле вещества, его физических и физико-химических свойствах (молекулярный вес, температура кипения, упругость пара, растворимость в воде, показатель преломления и другие константы). Эти сведения получают из справочной, учебной и научной литературы [26-36]. Однако паспорт рассчитан на регистрацию более детальных сведений, поэтому при проведении ускоренной оценки в нем заполняются не все графы. Паспорт ориентирует в том, что именно желательно знать о новом химическом соединении.

Важное значение имеют сведения о стабильности изучаемого вещества. В случае быстрых превращений соединения на воздухе, необходимо учитывать возможную надобность исследования токсичности помимо основного продукта и других соединений, образующихся при его разложении, если нужных сведений для оценки степени их токсичности не найдено.

Кроме того, требуются сведения о способах применения вещества в промышленности. Это имеет непосредственное значение для правильности даваемых по окончании исследований указаний, касающихся безопасности работы с данным химическим агентом. При этом необходимо также учесть имеющиеся токсикологические данные для веществ, сходных по химическому строению с исследуемым химическим соединением.

При отсутствии сведений о физико-химических свойствах студент должен определить для жидкостей хотя бы удельный вес (его определение см. [51, 52]).

Затем следует рассчитать насыщающую воздух, т.е. предельно достижимую концентрацию при температуре 20ºС по формуле



где *С20* – концентрация, насыщающая воздух при 20ºС; *Р* – упругость пара в мм рт. ст*.* при 20ºС; *М* – молекулярный вес; 18,271 – константа.

Для других температурных условий расчет необходимо провести по следующей формуле:



где *Pt* – упругость пара при данной температуре, равной *t*.

При отсутствии данных об упругости пара следует вычислить ее приближенно по формуле

LgPмм рт.ст*.* = 3,5-0,0202 (*tº*+3) (3)

Эта формула дает очень близкие к действительным величины для веществ с температурой кипения в пределах от 30 до 200º.

Следует также приближенно рассчитать коэффициент распределения вещества между водой и воздухом (или, что то же, коэффициент растворимости паров в воде) – **λ,** расчет производится по формуле:



где S – растворимость вещества в г/л; *Т* – абсолютная температура (273,1+*tº*C), а 22,4 – объем грамм-молекулы газа в кубических дециметрах (дм3).

Если нет данных для расчета λ по вышеприведенной формуле, следует

произвести расчет λ по упрощенной формуле, пригодной при наличии

сведений о коэффициенте распределения вещества между маслом и водой (*К*):

lgλ = -0,73 lg*К*+2,9. (5)

При отсутствии сведений о коэффициенте распределения вещества между маслом и водой (*К*), следует рассчитать его приближенное значение по разным уравнениям для различных групп летучих органических соединений.

**для углеводородов:**

lg*К* = -0,04+0,032 *М0* (6а)

и lg*К* = 1,0+0,030 *М*; (6б)

**для спиртов:**

lg*К* = -2,68+0,043 *М* (7а)

и lg*К* = -3,60+0,040 *Мо*; (7б)

**для аминов, нитроаминов и других производных аминов:**

lg*К* = -4,81+0,052 *М0*; (8)

для других групп соединений расчет будет более грубым:

lg*К* = -3,5+0,053 *М0*, (9)

где *Мо* – молекулярный объем, представляющий собой отношение молекулярного веса к плотности вещества или его удельному весу (*М*/*d*).

Следует также знать плотность паров по отношению к воздуху, которую можно вычислить по формуле *d* = 88,28*М*, (10)

где 28,88 – молекулярный вес воздуха.

**Приложение III**

**1. Предварительная оценка токсичности летучих органических веществ с температурой кипения до 250º [10, 16-21]**

**1.1. Предварительный расчет средне-смертельных концентраций (LС50)**

**для белых мышей**

Как правило, еще до перехода к определению токсичности вещества в опытах на животных токсикологи предварительно рассчитывают вероятную смертельную концентрацию на основании некоторых физических констант. Для этого пользуются различными уравнениями для разных групп летучих органических соединений.

**1.1.1. Для углеводородов:**

lg LC50 мг/дм3 = 2,3-0,08 *RD*+lg *М,* (11а)

lg LC50 мг/дм3 = 4,0-5,6 *d* +lg *М,* (11б)

lg LC50 мг/дм3 = 15,0-10,6 *nD* +lg *М,* (11в)

где *d* – удельный вес;

*tкип.* – температура кипения;

*tпл.* – температура плавления;

*RD* – молекулярная рефракция;

*nD* – показатель преломления;

LC50 – смертельная для 50% мышей концентрация, выраженная в миллимолях на кубический дециметр воздуха (для дальнейшего выражения концентрации в мг/дм3 следует число мМ/дм3 умножить на молекулярный вес).

**1.1.2. Для спиртов:**

lg LC50 мМ/дм3 = 5,66-7,35 *d,* (12а)

 lg LC50 мМ/дм3 = 1,25-0,016 *tкип.*, (12б)

lg LC50 мМ/дм3 = 0,59-0,019 *М*. (12в)

**1.1.3. Для простых эфиров:**

lgLC50 мМ/дм3 = 1,75-0,020 *М*, (13а)

lgLC50 мМ/дм3 = 0,74-0,011 *tкип*., (13б)

**1.1.4. Для кетонов:**

lg LC50 мМ/дм3 = -1,51-0,017 *tпл.*, (14а)

lg LC50 мМ/дм3 = 1,16-0,015 *tкип.*. (14б)

**1.1.5. Для нитросоединений:·**

lg LC50 мМ/дм3 = 0,71-0,020 *М*, (15а)

lg LC50 = 0,50-0,073 *RD*. (15б)

**1.1.6. Для аминов, нитроаминов и других производных аминов:**

lg LC50 мМ/дм3 = -1,00-0,005 *tкип.*, (16а)

lg LC50 мМ/дм3 = -0,60-0,010 *М*. (16б)

**1.1.7. Для нитрилов и цианистых соединений:**

lg LC50 мМ/дм3 = -1,30-0,014 *М*, (17а)

lg LC50 мМ/дм3 = -0,77-0,020 *М0*. (17б)

**1.1.8. Для альдегидов:**

lg LC50 мМ/дм3 = 1,30-0,027·*М*, (18а)

lg LC50 мМ/дм3 = -0,008·*tкип.*. (18б)

**1.1.9. Для хлоруглеводородов**:

lg LC50 мМ/дм3 = 0,20-0,012 *M*, (19a)

lg LC50 мМ/дм3 = 1,52-0,028 *Mo*, (19б)

lg LC50 мМ/дм3 = -0,10-0,011 *tº*кип.. (19в)

Для других летучих органических соединений кроме выше-перечисленных, расчет производится (более грубо) по следующим уравнениям:

lg LC50 мг/дм3 = -0,02-0,009 *tºкип.*, (20а)

lg LC50 мг/дм3 = -1,6-0,010 *tºпл.*, (20б)

lg LC50 мг/дм3 = 0,08-0,011 *М*, (20в)

lg LC50 мг/дм3 = 0,11-1,2 *d*. (20г)

Удовлетворительное приближение расчетной концентрации к находимой в эксперименте, в особенности при использовании уравнений (20 а-г), получается при расчете средней величины из данных, полученных по нескольким константам.

При отсутствии сведений о молекулярном весе (нечистый продукт) искомую концентрацию можно рассчитать непосредственно в мг/дм3 по *tкип.* и удельному весу. Целесообразно брать среднее значение из рассчитанных по двум следующим формулам:

lg LC50 мг/дм3 = -1,3 *d +* 2,6 , (21)

lg LC50 мг/дм3 = -0,0077 *tкип. +* 2,18. (22)

**1.2. Предварительный расчет средне смертельных доз (LD50)**

**для белых мышей**

1. Расчет **LD50** по величине **LC50** , выраженной в мМ/дм3 проводят по уравнениям (23, 24):

lg LD50 мМ/кг = 0,62 lg LC50 мМ/дм3 +1,8 , (23)

lg LD50 *мМ/кг* = 2,8-0,013·*М*. (24)

**2. Предварительная оценка токсичности нелетучих и малолетучих веществ [16-18]**

В этом разделе приводится расчет токсичности нелетучих и малолетучих веществ, имеющих температуру кипения выше 200º - соединений металлов, а также органических и элементоорганических соединений, присутствующих в воздухе в виде аэрозолей (например, пестицидов).

**2.1. Предварительный расчет средне-смертельных доз (LD50)**

**для соединений металлов**

Для растворимых соединений металлов расчет ориентировочных значений LD50 проводят по формулам

lg LD50 мА/кг = 0,9-0,006 *M*, (25)

lg LD50 мА/кг = 0,0016 *tпл*. -1,3, (26)

lg LD50 мА/кг = 0,0009 *tкип.* -1,1, (27)

lg LD50 мА/кг = 0,2 lg S+0,75, (28)

где S – растворимость сульфида металла в граммах на 100 мл воды.

Для перевода дозы, выраженной в мА/кг (миллиатом/кг), в мг/кг следует первую дозу умножить на молекулярный вес соединения и разделить на количество атомов металла в молекуле. Для обратного перевода дозы, выраженной мг/кг*,* в мА/кг, следует величину этой дозы разделить на молекулярный вес соединения и умножить на количество атомов металла, входящих в его химическую формулу.

Для малорастворимых соединений металлов (в основном, окислов) расчет ведется по уравнению

lg LD50 мА/кг = 0,0014 *tпл*. -1,3. (29)

Располагая сведениями о DL50 окисла металла, можно приблизительно рассчитать аналогичный показатель токсичности и для растворимой соли того же металла. Возможен также обратный пересчет:

lg LD50 мА/кг = 0,70 lg LD50 мА/кг+1,04, (30)

оксид металла растворимая соль металла

lg LD50 мА/кг = 1,44 lg LD50 мА/кг-2,56. (31)

растворимая соль оксид металла

металла

**Приложение IV**

**1. Расчетные методы определения временно допустимых концентраций (ВДК) химических соединений**

В настоящее время число известных химических соединений составляет почти 10 млн*.* и ежегодно возрастает, примерно, на 10%. Около 15% из числа вновь синтезированных веществ находит то или иное применение в различных областях человеческой деятельности. Согласно существующим требованиям, каждое внедряемое химическое соединение должно получить токсико-гигиеническую и экологическую оценку. Первичной минимальной токсикологической оценке должны подвергаться практически все химические соединения еще на стадии лабораторного синтеза.

Однако биологические методы испытаний на токсичность, проводимые на земноводных, птицах и млекопитающих, трудоемки, длительны и дорогостоящи. В связи с этим уже давно в токсикологии используются ускоренные, в частности, расчетные методы оценки токсичности и опасности химических веществ. Дополнительным стимулом повышения интереса к экспресс-методам этой оценки являются современные этические представления и нормы, резко ограничивающие область применения высших животных в различных исследованиях.

Несмотря на то, что ускоренные методы исследования токсичности не заменяют подробного токсикологического изучения вещества, все же они дают представление о сравнительной токсичности веществ и об их местном действии. Установленные ускоренным методом ориентировочные значения (LС50), (LD50) и ВДК могут служить дополнительным ориентиром при определении ПДК после проведения разносторонних, требующих длительного времени, токсикологических исследований.

Приводимые ниже эмпирические формулы (уравнения) представляют собой математическое выражение объективно существующих связей между ПДК и показателями токсичности или физико-химическими константами веществ. Наличие таких связей среди изученных токсикологами веществ может служить основанием для проведения расчетов ориентировочных ПДК (ВДК, ОБУВ) и для вновь вводимых в промышленность соединений.

Вместе с тем надо помнить, что расчетные методы позволяют рекомендовать лишь сугубо ориентировочные значения ПДК и не подменяют собой обычных токсикологических исследований. Расчет ориентировочных значений ПДК дает возможность указать на порядок токсичности вновь используемых в промышленности соединений на основании простейших кратковременных токсикологических опытов или использовании широко известных физико-химических констант. Это дает возможность предварительного регламентирования содержания промышленного яда в воздухе рабочих помещений без длительных экспериментальных исследований его токсичности.

Расчетный способ может также служить дополнительным ориентиром при рекомендации ВДК, основанной на результатах всесторонних токсикологических исследований. Все материалы, касающиеся обоснования ВДК для конкретного химического соединения, представляются в соответствующие секции проблемных комиссий, где происходит их рассмотрение и утверждение. Только после этого значения ВДК утверждаются Минздравом РФ. Срок действия ВДК - 2-3 года. В дальнейшем этот срок может быть продлен, а при поступлении дополнительных материалов может быть рассмотрен вопрос о замене ВДК значением ПДК.

**1.1. Воздух рабочей зоны**

Формулы для расчета ВДК химических соединений в воздушной среде рабочей зоны выведены методом регрессионного анализа. Узаконенные ПДКр.з сопоставлялись с различными показателями токсичности и физико-химических свойств веществ.

**1.1.1. Расчет ориентировочных ВДКр.з по показателям токсичности**

**а). Формулы для расчета ВДКр.з летучих органических соединений:**

lg ВДКр.з = 0,91 lg LC50 -2,7+lg *М*, (32)

lg ВДКр.з = 1,53 lg LD50 -5,7+lg *М*. (33)

В этих формулах наряду с данными, характеризующими острую токсичность1, использованы значения молекулярных масс изучаемых веществ.

Расчетные формулы ВДК газов и паров органических соединений на основе смертельных концентраций LC100 и порогов острого действия (Limас):

ВДКр.з = 0,5 LC100 , (34)

ВДКр.з =1,3 LC50 , (35)

ВДКр.з = 66 Limас. (36)

Для расчета ВДКр.з газов и паров органических соединений выведены формулы, учитывающие показатели токсичности:

lg ВДКр.з мг/м3 = lg С1 + 1,7 + lg *М*, (37)

lg ВДКр.з мг/м3 = 0,91 lg LC50 + 0,1 + lg *М*, (38)

lg ВДКр.з мг/м3 = lg LD50 – 2,0 + lg *М*, (39)

где ВДК – временно допустимая концентрация в мг/м3;

1 В формулах (32, 33, 37-39, 42, 43) летальные концентрации или дозы выражены в миллиграмм-молекулах на литр (мМ/л) или в мг-молекулах на килограмм (мМ/кг), в формулах (44, 48) – в миллиграмм-атомах на килограмм (мА/кг), а в остальных расчетных формулах эти величины выражены соответственно в мг/л и в мг/кг.

С1 – пороговая концентрация в мМ/дм3, вызывающая изменения в характеристиках безусловного сгибательного рефлекса у кроликов при 40-минутной экспозиции (мМ/дм3 = мМ/л);2

LC50 - смертельная концентрация для 50% мышей при ингаляционной затравке в течение 2 часов и недельном периоде наблюдения, выраженная в мМ/дм3;

LD50 **–** смертельная доза для 50% мышей при введении вещества в желудок в 0,2 *мл* рафинированного подсолнечного масла, выраженная мМ/кг;

*М* – молекулярный вес.

Уравнения (37) и (39) можно заменить еще более простыми формулами:

ВДКр.з (мг/м3) = 50·С1 (мг/дм3), (37а)

ВДКр.з (мг/м3) = 0,01·LD50 (мг/кг). (39а)

Ориентировочную ВДКр.з можно рассчитать по одной из приведенных выше формул, но если известны два или три упомянутых показателя токсичности, то целесообразнее использовать средний lg ВДК из всех вычисленных по имеющимся показателям токсичности (или, что то же, взять геометрическую среднюю из рассчитанных величин ВДК).

При наличии сведений о пороговой и смертельной концентрациях наилучшее приближение к установленным ВДК достигается применением формулы, учитывающей соотношения между С1 и LC50 и *М*:

lg ВДКр.з (мг/м3) = 0,25 lg С1 + 0,71 lg LC50 + 0,25 + lg *М*. (40)

В том случае, когда известна LC50 для мышей и пороговая

2 Для выражения концентрации в мМ/дм3 и дозы в мМ/кг следует численное выражение мг/дм3 и мг/кг разделить на молекулярный вес. 87

концентрация, вызывающая раздражение верхних дыхательных путей

человека (Сраздр. чел**.**), расчет ориентировочного значения ВДК следует проводить по следующей формуле:

lg ВДКр.з (мг/м3) = 0,38 lg LC50 мМ/дм3 +0,42 lg Сраздр. чел. мМ/дм3+0,79+ lg *М*. (41)

**б). Расчет ВДКр.з высококипящих органических соединений**

Для расчетов ориентировочных ВДКр.з высококипящих органических соединений, находящихся в воздухе рабочих помещений в виде аэрозолей (в

частности, пестицидов), можно использовать уравнение, базирующееся на

дозе, смертельной для 50% мышей или крыс при введении испытуемых

веществ через рот:

lg ВДКр.з (мг/м3) = lg LD50 (мМ/кг) – 3,1 + lg *М*, (42)

аэрозоль

или в упрощенном виде

ВДКр.з (мг/м3) = 0,0008 lg LD50(мг/кг). (42а)

аэрозоль

**в). Расчет ВДКр.з неорганических газов и паров**

ВДК неорганических газов и паров можно рассчитать (с меньшим приближением к узаконенным нормам, чем для органических газов и паров) по

следующим уравнениям:

lg ВДКр.з (мг/м3) = lg LC50 (мМ/дм3) + 0,4 + lg *М* (43)

или в упрощенном виде:

lg ВДКр.з (мг/м3) = 2,52 LC50 (мг/дм3) (43а)

**г). Расчет ВДКр.з аэрозолей или других малорастворимых и растворимых соединений металлов**

ВДК для *аэрозолей металлов, их оксидов* и *малорастворимых соединений металлов* приближенно можно рассчитать (с меньшим приближением, чем для органических соединений) по следующему уравнению:

lg ВДКр.з (мг/м3) = 0,85 lg LD50(мА/кг) – 3,0 + lg *М* – lg *N*, (44) ,

где **LD50** – смертельная доза для 50% мышей при внутрибрюшинном введении и недельном периоде наблюдения, выраженная в миллиграмм атомах на килограмм веса3 (подлежащее инъекции вещество предварительно растирается в ступке с рафинированным подсолнечным маслом, служащим разбавителем);

*М* – молекулярный вес;

*N* – число атомов металла в молекуле вещества.

Располагая данными о среднесмертельной (LD50) и пороговой (Dlim.) дозах для мышей при внутрибрюшинном введении вещества, можно рассчитать ориентировочное среднее значение ПДК в воздухе.

Для *аэрозолей окислов* или других *малорастворимых соединений металлов*

lg ВДКр.з мА/м3 = 0,85 lg LD50 мА/кг -3,0; (45)

lg ВДКр.з мА/м3 = lg Dlim. мА/кг -2,14; (46)

или что то же

ВДКр.з мг/м3 = 0,0073 Dlim мг/кг. (47)

В качестве ориентировочной рекомендуется ВДКр.з, рассчитанная по среднему логарифму из формул (45) и (46). При отсутствии данных о пороговой дозе (Dlim.) расчет еще более ориентировочной ВДКр.з может производиться и по одному уравнению (45).

Для расчета ВДКр.з *растворимых солей металлов* используют другое уравнение:

lg ВДКр.з мА/м3 = 1,1·lg LD50 мА/кг -2,0+lg *М* -lg *N*. (48)

**д). Расчет ВДКр.з органических соединений по LC50**

В таблице IV-1 приведены уравнения для расчета ВДКр.з разных классов и

групп органических соединений. Значения LC50 в уравнениях (49-60) даны в мг/л,

а в уравнениях (61-65) – в мМ/л [23].

3 Для перевода дозы, выраженной в *мг/кг*, в *мА/кг* следует первую разделить на молекулярный вес соединения и умножить на количество атомов металла, входящих в его молекулу.

*Таблица IV-1*

|  |  |
| --- | --- |
| **Формулы для расчета ВДКр.з по LC50 Класс или группа соединений**  | **Уравнения**  |
| Кетоны непредельные алифатические Хлоруглеводороды непредельные с одной или двумя двойными связями Бромуглеводороды Эфиры простые алифатические непредельные Углеводороды алифатические, циклические, аромати- ческие с непредельной связью в открытой цепи Гетероциклические соединения, хлоруглеводороды алифа тические предельные, эфиры сложные хлорированные Нитросоединения алифатические с 3-мя и 4-мя группами NО2, а также некоторые динитроароматические соеди- нения Фторированные органические кислоты Амины, углеводороды предельные алифатические, эфиры предельные простые алифатические, эфиры сложные (без фосфора) Нитросоединения Ацетаты и акрилаты, органические кислоты и их ангидри- ды, хлорангидриды органических кислот, хлорбензолы, хлорксилолы, хлорнафталины за исключением гексахлор- бензола Кетоны предельные алифатические Спирты предельные алифатические, фенолы без непредельных боковых цепей Спирты непредельные алифатические с одной двойной связью Спирты непредельные алифатические с двумя двойными или одной тройной связью Альдегиды Нитриты, цианиды, изоцианаты, соединения, содержащие C-N или C=N связи  | ВДКр.з = 0,015 LC50 (49) ВДКр.з = 0,2 LC50 (50) ВДКр.з = 0,25 LC50 (51) ВДКр.з = 0,3 LC50 (52) ВДКр.з = 0,4 LC50 (53) ВДКр.з = 0,5 LC50 (54) ВДКр.з = 0,63 LC50 (55) ВДКр.з = 0,016 LC50 до 0,5 LC50 (56) ВДКр.з = LC50 (57) ВДКр.з = 2,0 LC50 (58) ВДКр.з = 2,5 LC50 (59) ВДКр.з = 8,0 LC50 (60) lg ВДКр.з = 0,286 LC50 -0,75+ lg*М* (61) lg ВДКр.з = 0,286 LC50 -1,10+ lg*М* (62) lg ВДКр.з = 0,286 LC50 -1,35+ lg*М* (63) lg ВДКр.з = 0,53 LC50 -0,91+ lg*М* (64) lg ВДКр.з = 0,78 LC50 -0,67+ lg*М* (65)  |