

АНАЛІТИЧНА ХІМІЯ ЕКОЛОГІЧНИХ І БІОЛОГІЧНИХ ТОКСИКАНТІВ

Зуй М.Ф.

Рецензенти:

Зайцева Галина Миколаївна – завідувача кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця к.х.н., доцент.

Зінько Ліонель Степанівна – доцент кафедри аналітичної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка, к.х.н., доцент.

Шабликіна Ольга Валентинівна – доцент кафедри органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка, к.х.н., доцент.

Затверджено Вченою Радою хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка, протокол № 7 від 16 лютого 2022 року.

М.Ф. Зуй. **Аналітична хімія екологічних і біологічних токсикантів.** Навчальний посібник. Київ. 2022. 96 с.

В навчальному посібнику наведені теоретичні основи аналітичної хімії еко- та біотоксикантів, пояснені базові поняття дисципліни, представлені класифікації токсикантів, типи токсичних доз, зв'язок між ними, основні принципи, на яких базуються хімічні перетворення токсикантів в довкіллі і в живих організмах. В навчальному посібнику наведена коротка характеристика вибраних класів еко- та біотоксикантів, їхні властивості, джерела надходження, токсичність, метаболізм. Особливу увагу приділено хімічним перетворенням токсикантів при біотрансформації в живому організмі і в довкіллі, особливостям вилучення токсикантів зі зразків, методам ідентифікації і кількісного визначення.

Навчальний посібник «**Аналітична хімія екологічних і біологічних токсикантів**» рекомендується для студентів хімічних, медичних, біологічних, фармацевтичних, географічних, геологічних факультетів вищих учбових закладів. Посібник буде корисним для широкого колу фахівців, які займаються питаннями хімічної поведінки і аналітичного контролю органічних і неорганічних токсикантів в зразках різної природи, в першу чергу в біологічних зразках і об'єктах довкілля.

ЗМІСТ

	ВСТУП.....	4
Глава 1.	ПРЕДМЕТ та ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ ЕКО- та БІОТОКСИКАНТІВ. КЛАСИФІКАЦІЇ ТОКСИКАНТІВ. ДОЗИ.....	7
1.1	Основні поняття аналітичної хімії еко- та біотоксикантів.....	7
1.2	Класифікація токсикантів.....	8
1.3	Токсичність і ступінь токсичності біотоксикантів.....	9
	Типи токсичних доз	11
Глава 2.	БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ТОКСИКАНТІВ.....	14
2.1	Перша фаза біотрансформації. Участь ферментів в реакціях біотрансформації.....	16
	Реакції гідролізу.....	18
	Реакції окиснення.....	20
	Реакції відновлення.....	26
	Реакції деалкилування, деамінування, десульфування, дегалогенування.....	28
2.2	Друга фаза біотрансформації.....	29
	Кон'югація з глюкуроновою кислотою.....	30
	Кон'югація з сульфатом.....	33
	Кон'югація з метильною групою.....	34
	Кон'югація з ацетильною групою.....	37
	Кон'югація з амінокислотами.....	39
	Кон'югація з глутатіоном.....	41
Глава 3.	ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КЛАСІВ БІОТОКСИКАНТІВ.....	44
3.1	Аліфатичні спирти.....	44

3.2	Феноли.....	50
3.3	Леткі токсиканти.....	55
	Галогеновуглеводні.....	56
	Ароматичні вуглеводні.....	61
	Неорганічні гази: CO, HCN.....	65
Глава 4.	ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КЛАСІВ ЕКОТОКСИКАНТІВ.....	73
4.1	Феноли	73
4.2	Нафтопродукти	77
4.3	Пестициди	81
	ПИТАННЯ І ЗАДАЧІ	93
	ЛІТЕРАТУРА	96

ВСТУП

Впродовж останніх ста років в довкіллі з'являється все більше неприродних речовин – це пестициди, лікарські засоби, консерванти, пластифікатори, дезінфектанти, відбілювачі, ароматизатори, холодоагенти, харчові добавки, барвники і багато інших речовин органічної і неорганічної природи, що використовують в різних виробництвах. Багато з цих речовин можна віднести до штучних токсикантів, оскільки вони вироблені штучно і негативно впливають на життєдіяльність організмів. Частина з них, потрапляючи в довкілля і живі організми, розкладається впродовж декількох днів, місяців, інша частина може накопичуватися і існувати в незмінному вигляді впродовж десятиліть. Небезпеку представляють як вихідні токсиканти, так і їх метаболіти - продукти розкладу, оскільки серед метаболітів також виявлено багато таких, що мають шкідливий вплив на живі організми.

Прикладами токсичних речовин або токсикантів, що мають неприродне походження є:

- *в продуктах харчування:* пестициди, бензоати, формиати, йодати, персульфати
- *в питній воді:* хлороформ, феноли, хлораміни, хлор, важкі метали, поверхнево-активні речовини
- *в повітрі:* бензпірен, оксиди сульфуру, нітрогену, вуглецю, формальдегід, оцтовий альдегід, метан, мікрочасточки полімерів, сполук важких металів
- *в косметичних та миючих засобах:* поверхнево-активні речовини, фосфати, феноли, триклозан, аміак, формальдегід
- *в меблях, будівельних матеріалах:* формальдегід, феноли, хлорвмісні вуглеводні, поліхлоровані діоксини
- *в лікарських засобах:* фенол, парабени, фталати, барвники

Цей список далеко неповний, десятки і сотні різних речовин містяться в різній продукції, які можуть потрапляти в організм і довкілля різними шляхами.

В останні роки в зв'язку зі значним погіршенням екологічної обстановки в світі усвідомлення проблеми впливу токсичних речовин на людину та інші живі організми в навколишньому середовищі виросло. Вирішити задачу з ідентифікації таких речовин і їх кількісного визначення для контролю токсичних речовин в організмі, в довкіллі, в різноманітній продукції допомагає аналітична хімія, а саме хімічний аналіз. Використовуючи знання складу різної продукції, хімічних властивостей токсикантів, їх перетворень, утворених метаболітів, можна ідентифікувати, кількісно визначати вміст даних токсикантів, а також рекомендувати, як зменшити токсичну дію шкідливих речовин, методи виведення токсикантів з організму.

Токсикологічна хімія - наука про токсиканти та отруєння ними, вона вивчає закони взаємодії живого організму і токсиканту. Токсикологічна хімія поділяється на біохімічну токсикологію і аналітичну хімію токсикантів.

Біохімічна токсикологія вивчає молекулярні та фізіологічні механізми дії токсичних речовин на живі організми, а саме: проникнення в організм, закономірності розподілу, біологічного впливу токсикантів на організм, метаболізму та виведення токсикантів, виходячи з молекулярної природи біологічних компонентів і систем. Також біохімічна токсикологія дає рекомендації щодо лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з токсикантами.

Аналітична хімія токсикантів (аналітична токсикологія) – наука, що вивчає теоретичні основи хімічних перетворень токсикантів в організмі, довкіллі, їх метаболізм, хімічну структуру токсикантів і метаболітів, пояснює їхній шкідливий вплив, базуючись на хімічних властивостях, а також вивчає методи пробовідбору, виділення і концентрування (методи пробопідготовки), ідентифікації (якісного виявлення) та кількісного визначення токсикантів в біологічних зразках і зразках іншої природи.

Таким чином, **задачами аналітичної токсикології (аналітичної хімії еко- та біотоксикантів) є:**

- ✓ Вивчення хімічних перетворень токсикантів в живих організмах і в довкіллі
- ✓ Виділення, концентрування, ідентифікація і кількісне визначення токсикантів та їх метаболітів в біологічних зразках і об'єктах довкілля
- ✓ Оцінка рівня токсичності еко- та біотоксиканту для організму і довкілля і надання рекомендацій щодо усунення/зменшення токсичного впливу, виходячи з хімічної природи процесів.

ГЛАВА 1. ПРЕДМЕТ та ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ БІОТОКСИКАНТІВ.

КЛАСИФІКАЦІЇ ТОКСИКАНТІВ. ДОЗИ.

1.1. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ АНАЛІТИЧНОЇ ХІМІЇ БІОТОКСИКАНТІВ

Токсикологія - це наука про те, як природні або штучні токсичні речовини викликають негативні наслідки для живих організмів. Шкідливі або негативні наслідки - це ті, які завдають шкоди або виживанню, або нормальному функціонуванню живого організму.

Термін «**токсичність**» описує ступінь отруйності речовини, тобто як токсикант може спричинити шкоду живому організму. Токсичність залежить від різних факторів: дози, тривалості впливу речовини, форми, структури, властивостей хімічної речовини та окремих параметрів організму людини.

Термін «**токсичний**» відноситься до отруйного або смертельного впливу шкідливої речовини на організм при вдиханні (диханні), прийомі всередину (при прийомі їжі) або поглинанні та при прямому контакті з хімічною речовиною.

Токсикантом або токсичною речовиною є будь - яка хімічна речовина, яка може завдати шкоди людям, тваринам чи рослинам. Термін «токсикант» використовується, коли йдеться про токсичні речовини, які з'являються внаслідок людської діяльності. Так, поліхлорований діоксин (наприклад, 2,3-7,8-тетрахлордібензо-*n*-діоксин, скорочено ТХДД), що утворюється внаслідок розкладу поліхлорованих вуглеводнів, є супертоксикантом. Сполуки токсичного елементу арсену можуть потрапляти в природні води як побічний продукт промислової діяльності, це токсикант антропогенного походження. Хоча підвищений вміст арсену в природних водах може бути обумовлений і природними мінералами, тоді As є токсикантом природного походження. Третій варіант токсичної речовини - якщо джерелом токсичної речовини є рослина,

тварина, мікроорганізми, тоді говорять про **токсин**. Термін "токсин" зазвичай використовується, коли йдеться про токсичні речовини, що утворюються природним шляхом. Токсин – це будь-яка біологічно активна отруйна речовина мікробного походження (бактерії, інші мікроорганізми), речовини рослинного або тваринного походження, наприклад, бджолина або зміїна отрута.

Термін «**токсичний ефект**» позначає наслідки для здоров'я, які виникають через вплив токсичної речовини; також відомий як токсичний вплив на організм.

Селективна токсичність означає, що хімічна речовина може завдати шкоди одному виду живих організмів, не завдаючи шкоди іншому виду організмів, навіть якщо ці форми життя можуть існувати близько один до одного.

1.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ТОКСИКАНТІВ

За походженням токсиканти поділяються на **природні і штучні**. Наприклад, метан вивільняється з надр в доквілля при видобутку вугілля; сірководень з надр розчиняється в підземних водах; деякі феноли утворюються при розкладанні природних органічних речовин. Прикладами штучних токсикантів є пестициди, поліхлоровані діоксини і біфеніли, тетраетилсвинець.

За хімічними властивостями токсиканти представляють різні класи:

- Насичені, ненасичені, ароматичні та галогеновмісні вуглеводні
- Оксигеновмісні сполуки: феноли, спирти, альдегіди, кетони, карбонові кислоти, етери
- Нітрогеновмісні сполуки: аліфатичні, ароматичні аміни, аміди, гетероциклічні аміни, гідразини, гідроксиламіни, піроли.
- Поліхлоровані діоксини, дибензофурани, біфеніли
- Важкі метали, їх розчинні солі і органічні похідні
- Фосфор-, хлорорганічні, карбаматні, сечовинні, триазинові, інші пестициди
- Полімерні сполуки: поліетиленгліколь, полівінілхлорид, політетрафторетилен, поліетилентерефталат

- Неорганічні гази

За метою застосування відомі:

- Органічні розчинники - дихлоретан, хлороформ, гексан, метанол, етанол, дихлорметан
- Пестициди
- Лікарські засоби
- Побутові хімікати (гігієнічні, санітарні засоби, косметика)
- Бойові отруйні речовини (іприт, зарин і ін.)
- Пластифікатори, консерванти, відбілювачі, барвники, дезінфектанти, детергенти
- Полімерні матеріали
- Радіоактивні частинки
- Отрути природного походження - біологічні рослинні і тваринні отрути, які містяться в рослинах, грибах, тваринах і комах

За органом, що вражається:

- Гепатотоксиканти – вражають печінку
- Гематотоксиканти – вражають кровоносну систему
- Нефротоксиканти – вражають систему виділення
- Нейротоксиканти – вражають нервову систему
- Імунотоксиканти – вражають імунну систему
- Ендокринні токсиканти/руйнівники – вражають ендокринну систему.

1.3. ТОКСИЧНІСТЬ І СТУПІНЬ ТОКСИЧНОСТІ БІОТОКСИКАНТІВ

- Як розвивається **токсичність**? Спочатку токсична речовина контактує з поверхнею тіла, наприклад зі шкірою, очима або слизовими оболонками, травним або дихальним трактом. Далі токсична речовина потрапляє в організм, далі - в кровоносну систему і розподіляється між різними органами, системами організму.

- **Ступінь токсичності речовини** визначає **доза** – кількість речовини, що потрапила в організм, яка дає токсичний ефект, віднесена до одиниці маси тіла.
- **Доза** - це фактична кількість токсиканту, що потрапила в організм. Отримана доза може бути обумовлена гострим (короткочасним) або хронічним (тривалим) проникненням токсиканту в організм або опроміненням (стосовно радіонуклідів). *Гостре зараження* відбувається протягом дуже короткого періоду часу, зазвичай 24 години. *Хронічне зараження* відбувається протягом тривалих періодів часу, таких як тижні, місяці або роки. Кількість токсиканту, тривалість впливу та тип токсиканту(його природа) визначають його токсичну дію.
- **Доза-відгук** – це залежність між *експозицією*, тобто дією токсиканту на організм або зараженням, та результатом дії – *токсичним ефектом* на здоров'я, який можна встановити шляхом вимірювання реакції організму щодо збільшення дози токсиканту. Токсичний ефект базується на тому, що доза або час впливу токсичної речовини спричинить токсичний вплив (реакцію) на організм.
- Чим більша або інтенсивніша доза, тим більша (сильніша) реакція організму або токсичний ефект.
- **Порогова/гранична доза** або рівень токсичного впливу – це доза, нижче якої шкідливі або побічні ефекти токсиканту не спостерігаються у даного типу організмів. Цю дозу також називають **рівнем відсутності побічних ефектів NOAEL** (no observed adverse effect level) або рівнем відсутності ефекту **NEL** (no effect level). **NOAEL** - це найвища доза, при якій не спостерігається побічних ефектів. **NOAEL** – найвища концентрація хімічної речовини, що не має негативного впливу (наприклад, виникнення хвороби) на людей, навіть якщо хімічна речовина приймається (піддається) щодня протягом усього життя.
- **LOAEL** (the lowest observed adverse effect level) – це найнижча доза токсиканту, виявлена в результаті експерименту або спостереження, що викликає несприятливу зміну морфології, функції органу, росту, розвитку організму.

Зазвичай **NOAEL**, **NEL** і **LOAEL** виражаються в кількості хімічної речовини, що приймається щодня на кг маси тіла - наприклад, мг/кг/добу.

- Для речовин, що викликають рак – для канцерогенів не існує безпечного рівня впливу, оскільки будь-який вплив може призвести до раку.
- **TDI** (Tolerable Daily Intake) – це допустима добова норма споживання, що дорівнює: $TDI = \frac{NOAEL}{UFs}$, де UFs – величина факторів невизначеності .

На рис.1 показана залежність частоти токсичного впливу від кількості токсиканту, тобто дози. Лінійна залежність між цими параметрами починається при токсичному впливі, що кількісно вище **TDI** та **NOAEL**.

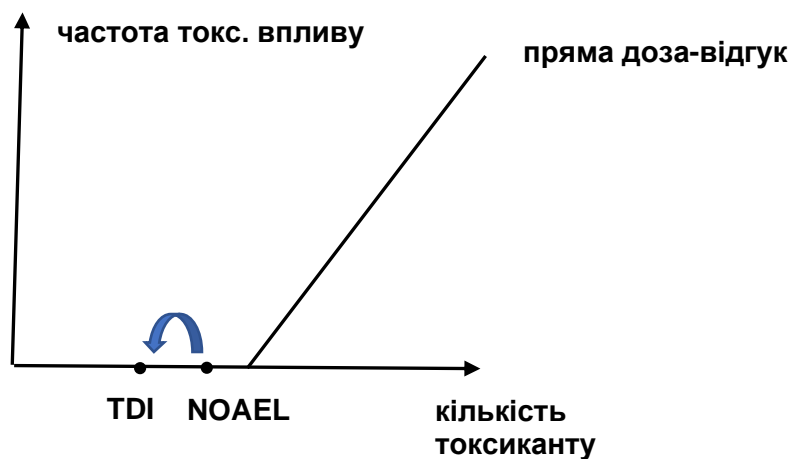


Рис.1. Залежність кількості токсиканту від частоти токсичного впливу

ТИПИ ТОКСИЧНИХ ДОЗ

Летальна доза, ЛД або **letal dose, LD**, — це кількість потенційно токсичної речовини, яка при потраплянні в організм викликає смерть. Вимірюється в масі токсичної речовини на кілограм ваги тіла.

Летальна концентрація, ЛК або **lethal concentration, LC** використовується для визначення вмісту газу або твердих частинок потенційно токсичної речовини в довкіллі, що спричиняє смерть впродовж певного часу її впливу.

- **LD_{min}** – **мінімальна токсична доза**, це найменша токсична доза, що здатна викликати гостре отруєння без смертельного результату.
- **LD₀₋₁₀** – **мінімальна смертельна доза**, це доза, що викликає за фіксований період часу загибель одиничних, найбільш чутливих піддослідних тварин.
- **LD₅₀** – **середня смертельна доза** викликає загибель 50% піддослідних тварин при однократному введенні в шлунок з наступним 14-денним строком спостереження (мг/кг).
- **LD₉₀₋₁₀₀** – **абсолютна смертельна доза** викликає за фіксований період часу загибель не менш ніж 90% піддослідних тварин.
- **LC₅₀** – **концентрація токсиканту**, що викликає загибель 50% піддослідних тварин при інгаляційному впливі впродовж двох або чотирьох годин та наступному 14-денному періоді спостереження. Виражається в мг/м³ повітря.
- **Токсикометричний показник $K_{токс} = 1/LD_{50}$** . Чим більше величина $K_{токс}$, тим більш токсичним є певний токсикант.
- **Ступінь токсичності токсиканту** – **відношення LD_{50}/LC_{50} і LD_{50}/LD_{min}** . Менше значення LD_{50}/LC_{50} свідчить про більш високу гостру токсичність. Менше значення LD_{50}/LD_{min} вказує на меншу загальну токсичність.

На рис.2 представлений графік залежності відгуку (реакції організму) від дози. На кривій залежності відмічені точки DNEL, NOAEL, які стосуються кількості токсиканту, що не дає токсичного ефекту; LOAEL, що дає найменший токсичний ефект, і точка LD₅₀, що відповідає половині максимального токсичного ефекту.

DNEL, Derived No-Effect Level - похідний рівень відсутності ефекту визначається як рівень хімічного впливу, при подальшому підвищенні рівня якого люди ще не повинні піддаватися впливу. Під час оцінки ризику для здоров'я людини рівень токсичного впливу порівнюється з відповідним отриманим рівнем без впливу - DNEL. Ризик токсичної речовини для людини

можна вважати контрольованим/прийнятним, якщо оцінені рівні отриманої дози не перевищують відповідного DNEL – тобто, оцінка експозиції/DNEL < 1.

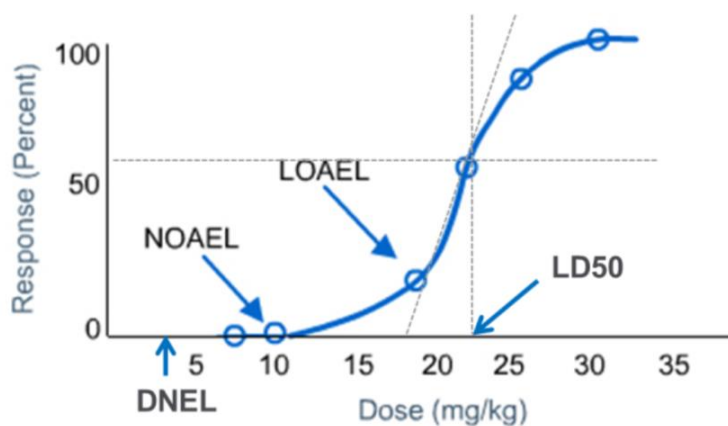


Рис.2. Графік залежності відгуку (реакції організму) від дози.

ГЛАВА 2. БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ТОКСИКАНТІВ

Сукупність всіх хімічних перетворень, яким піддається токсикант в організмі називається **метаболізмом** або **біотрансформацією**. При біотрансформації проходить перетворення токсичних хімічних речовин у більш полярні (гідрофільні) сполуки. Всі хімічні реакції, що проходять при біотрансформації можна поділити на реакції першої і другої фази.

До реакцій 1-ї фази біотрансформації відносять:

- Гідроліз
- Окислення
- Відновлення

До реакцій 2-ої фази біотрансформації належать:

- Ацетилювання
- Сульфатування
- Метилювання
- Кон'югація з амінокислотами
- Кон'югація з трипептидом глутатіоном

В біохімічних реакціях першої фази біотрансформації до ліпофільних молекул токсикантів вводяться полярні реакційні групи, після чого утворені сполуки стають більш розчинними у воді, ніж вихідні токсиканти, і тому легше виводяться з організму. Біохімічні взаємодії проміжних метаболітів в реакціях II фази біотрансформації дають можливість подальшого перетворення токсикантів на більш гідрофільні і менш токсичні сполуки.

В результаті біохімічних перетворень при біотрансформації відбувається:

1. Збільшення гідрофільності за рахунок утворення більш полярних продуктів порівняно з вихідними токсикантами.
2. Зменшення токсичності вихідних речовин внаслідок зміни хімічної структури токсиканту та його хімічних властивостей.

3. Часом спостерігається посилення токсичності продуктів метаболізму токсиканту внаслідок утворення високо реакційноздатних сполук.

Перетворення, що відбуваються на першій стадії біотрансформації, часто є м'якшими порівняно з тими, що відбуваються на другій стадії. Потрібно відмітити, що далеко не завжди токсикант проходить обидві фази перетворень при біотрансформації. Є багато прикладів, коли токсикант зазнає перетворень лише на першій стадії і далі вивільняється з організму. Або вихідний токсикант містить відповідні реакційно активні угруповання і зразу приймає участь у перетвореннях другої фази біотрансформації, оминаючи першу стадію. Прикладами наявності лише першої фази метаболізму токсиканту є перетворення етанолу до оцтового альдегіду і оцтової кислоти, прикладом проходження лише другої фази метаболізму є утворення сульфофенолу з фенолу. І оцтова кислота, і сульфофенол є кінцевими метаболітами етанолу і фенолу, що виводяться з організму через нирки.

Також для певної групи токсикантів характерно часткове або повне виведення з організму у незмінному виді. Така поведінка характерна для летких полярних сполук. Наприклад, частково виводяться у незмінному виді метанол, етанол, хлороформ, метиленхлорид.

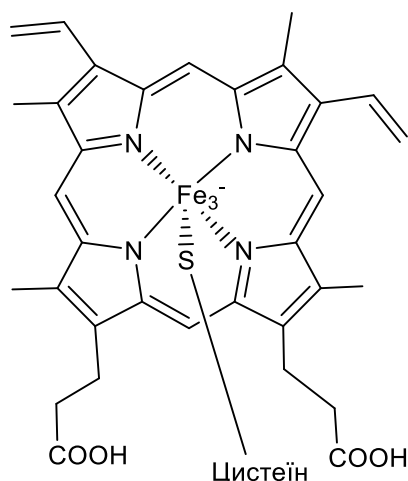
Біотрансформація токсикантів здійснюється переважно в печінці. В основі біотрансформації 1 і 2 фази лежать ферментативні (ензиматичні) перетворення токсикантів за участі біологічно активних сполук. Швидкість процесів утворення метаболітів залежать від:

- Природи токсиканту
- Концентрації токсиканту
- Шляхів введення, розподілу і виведення токсиканту
- Умов середовища (рН, окисно-відновного потенціалу учасників взаємодії, концентрації сильних електролітів, в'язкості середовища, наявності каталізаторів, тощо)

2.1. ПЕРША ФАЗА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ

УЧАСТЬ ФЕРМЕНТІВ В РЕАКЦІЯХ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ

При окисненні або відновленні токсикантів в організмі активну участь приймають ферменти. Найбільш часто окиснення і відновлення токсикантів відбувається за участю ансамбля ферментів, що містить цитохром P450 з катіоном заліза в активному центрі ($\text{Fe}^{3+} + e \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$), де починається окиснення токсиканту. Цитохром P450 – це ансамбль гем-вмісних білків - ферментів. Ці ферменти є неспецифічними і можуть взаємодіяти з різними токсикантами. Гем містить в активному центрі іон Fe^{3+} , зв'язаний з порфіриновим кільцем і амінокислотою цистеїном. Шостим координаційним зв'язком іон Fe^{3+} зв'язує і активує молекулу кисню O_2 :

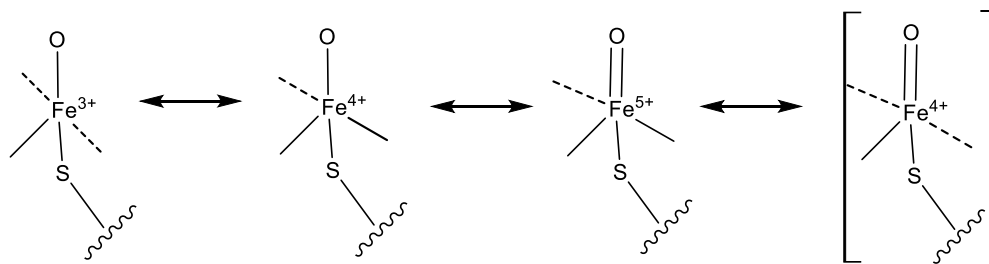


Активний центр гему Цитохрому P450

В процесі окиснення за участю *цитохрому P450* іон заліза приймає та віддає електрони, змінюючи ступінь окиснення.

Каталітичний механізм цитохрому P450 включає формальний комплекс $(\text{FeO})^{3+}$, що утворюється після додавання двох електронів з наступним видаленням молекули H_2O і утворенням високо реакційно здатного оксо-іону Fe(V) .

Механізм утворення високо реакційно здатних форм оксо-іону заліза при перетвореннях схематично можна представити таким чином:



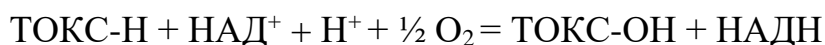
Тобто, в процесі перетворень утворюються високо реакційні оксо-іони заліза, де атом заліза має ступінь окиснення +3; +4 і +5, що вказує на надвисоку ооксигенувальну здатність даних іонів. Ферменти ансамбля P450 є посередниками в використанні молекулярного O_2 для утворення «активного кисню». Цитохром P450 знаходиться в ендоплазматичних мембранах клітин печінки та наднирників. При взаємодії цитохрому P450 з токсикантом і киснем відбувається окиснення токсиканту і коферменту нікотинаденіндинуклеотиду НАД. Монооксигеназа цитохрому P450 «включається» при окисненні багатьох нуклеофільних нітроген-, сірко-, вуглець-вмісних токсикантів, при деалкілюванні, деамінуванні, дегалогенуванні.

Кофермент – це небілкова складова, що слабо зв'язана з ферментом. Кофермент допомагає переносити електрони та протони. Кофермент нікотинаденіндинуклеотид НАД – один з основних носіїв протонів та електронів в окисно-відновних реакціях в організмі. НАД є коферментом для ферментів оксигеназ, дегідрогеназ, гідрогеназ і редуктаз.

Окисно-відновні властивості цитохрому P450 можуть змінюватися залежно від конкретного окисно-відновного процесу. Окисно-відновний потенціал для цитохрому P450 має широкий інтервал $E^0 = -0,41 \div -0,17$ В. Для процесу відновлення НАД до НАДН:



При взаємодії токсиканту ТОКС-Н з цитохромом P450 і киснем проходить їх активація і окиснення, а також відновлення коферменту НАД:



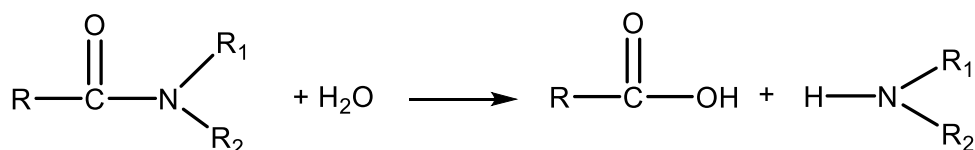
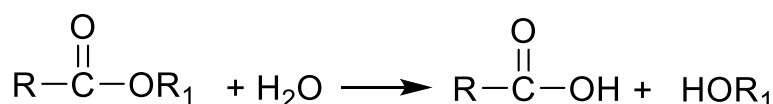
Цитохром Р450 – універсальний ансамбль ферментів детоксикації, що здатний трансформувати токсиканти в менш токсичні сполуки. Особливістю цитохрому Р450 є здатність білків змінювати свою конформацію при появі токсиканту. Цитохром Р450 має властивість взаємодіяти з різними токсичними речовинами, що містять гідрофобні фрагменти і перетворювати їх в результаті окисно-відновних реакцій в більш гідрофільні і менш токсичні сполуки.

Цитохром Р450 каталізує різні реакції, наприклад:

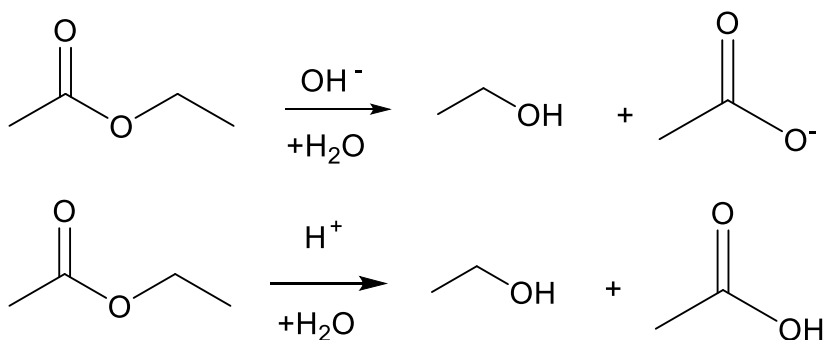
- гідроксилювання аліфатичних і ароматичних вуглеводнів;
- епоксидування подвійного зв'язку вуглеводнів;
- окиснення гетероатомів (*O*-, *S*-, *N*-, *Si*-)
- деалкилювання сполук, що містять гетероатоми (*O*-, *S*-, *N*-, *Si*-),
- руйнування естерного і амідного зв'язку;
- дегідрування.

РЕАКЦІЇ ГІДРОЛІЗУ

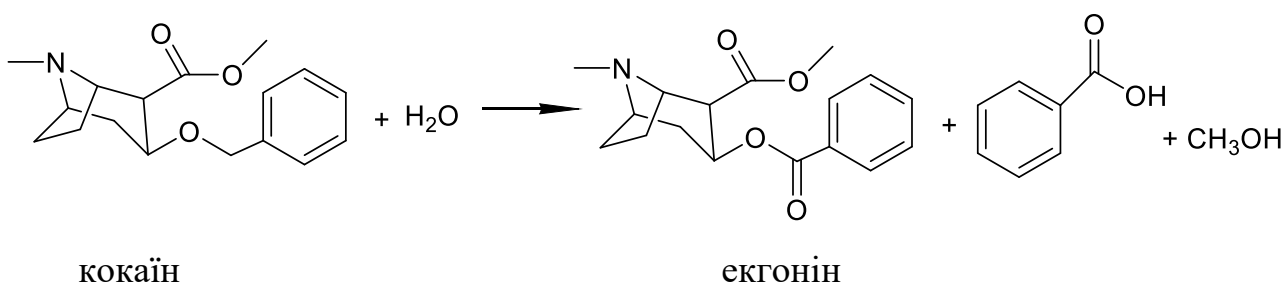
Одним з типів хімічних перетворень для реакцій 1 фази біотрансформації є реакції гідролізу. Гідролізувати можуть такі сполуки, як лікарські препарати, консерванти, пластифікатори, пестициди, що містять в своєму складі прості і складні етери, амідні, карбаматні, гідроксамові, нітрильні угруповання. Реакції гідролізу проходять під дією ферментів. За участі ферментів естераз естери розщеплюються на відповідні кислоти і спирти. Гідролітичне розщеплення амідів відбувається під дією амідаз до відповідних кислот і амінів. Загальні реакції гідролізу наведені нижче:



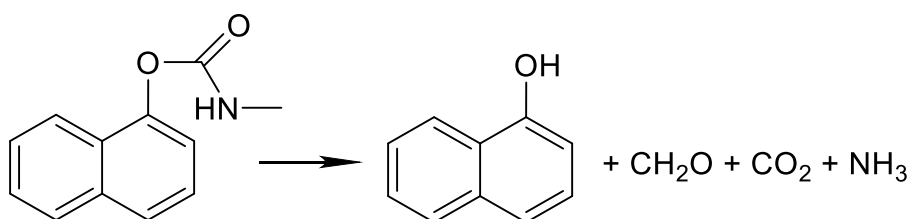
Так, етилацетат гідролізує з утворенням оцтової кислоти і етанолу. Реакція може відбуватися як в кислому, так і в лужному середовищі.



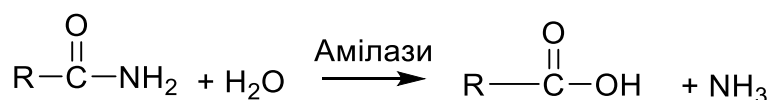
Наприклад, при гідролізі кокаїну утворюється бензойна кислота, екгонін та метанол:



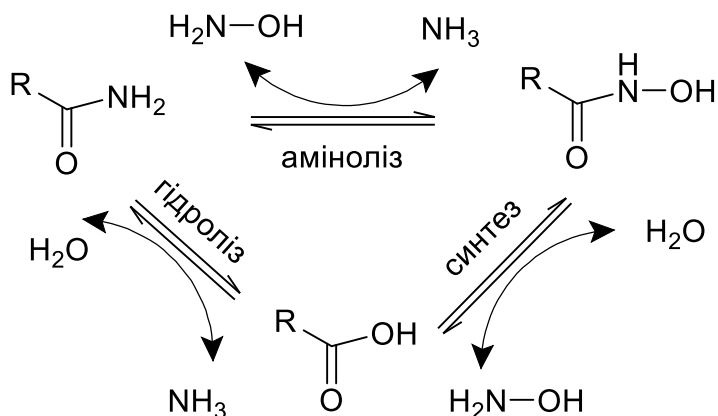
Продуктами гідролізу карбаматного пестициду севіну є α -нафтол, аміак та діоксид вуглецю.



Продуктами гідролізу амідів в присутності ферментів амідаз є відповідні карбонові кислоти і аміак:



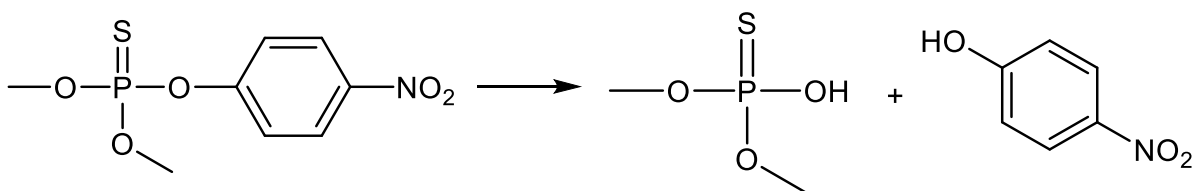
Ацетамід в результаті переамідування з гідроксиламіном утворює *N*-гідроксиацетамід, який далі перетворюється в оцтову кислоту і аміак:



Продуктами гідролізу нітрилів також будуть аміак і відповідна кислота.



Інший приклад гідролізу токсичних речовин є гідроліз фосфорвмісних пестицидів, що є естерами і тіоестерами фосфорної кислоти. Так, метилпаратіон розкладається в слабколужному середовищі з утворенням диметокситіофосфорної кислоти і *p*-нітрофенолу:



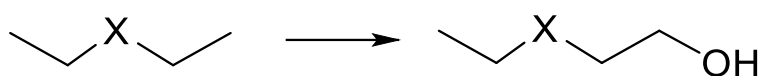
Можна зробити висновок, що реакції гідролізу сильно залежать від рН водного середовища і прискорюються в слабколужному і в слабкокислому середовищі. При рН, близькому до нейтрального, такі реакції відбуваються більш повільно. З іншого боку, швидкість гідролізу значно залежить і від хімічної структури сполук. Так, гідроліз фосфорвмісних пестицидів швидше відбувається в лужних середовищах, ніж в кислих. Пластифікатори фталати - діестери фталевої кислоти є стійкими в достатньо широкому інтервалі рН: від 3 до 8-9, гідролізують в більш кислих і в більш лужних середовищах.

РЕАКЦІЇ ОКИСНЕННЯ

Основними і найбільш розповсюдженими реакціями першої фази біотрансформації є реакції окиснення.

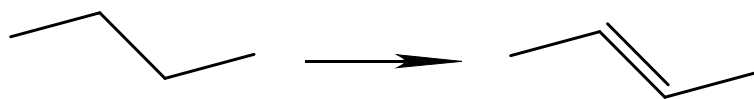
Реакції окиснення можуть проходити по-різному в залежності від хімічних властивостей токсиканту. Окисником виступає вільний кисень. Реакції проходять в присутності ферментів – оксигеназ, діоксигеназ, оксидаз, дегідрогеназ, амідаз, каталаз, інш. та коферментів. Монооксигеназне окиснення токсиканту (гідроксилювання) проходить за допомогою ансамбля ферментів **цитохрому P450**.

Насичені вуглеводні можуть ооксигенуватися киснем в присутності ферментів до відповідних спиртів:

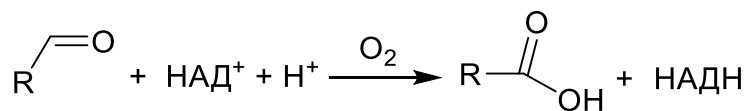
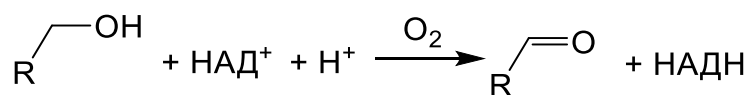


Чим більше буде атомів вуглецю в вуглеводневому радикалі, тим легше проходить реакція гідроксилювання і тим більше буде утворюватися різних метаболітів.

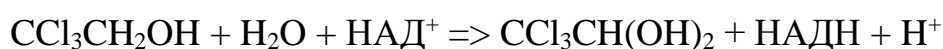
Алкани в процесі окиснення перетворюються в алкени



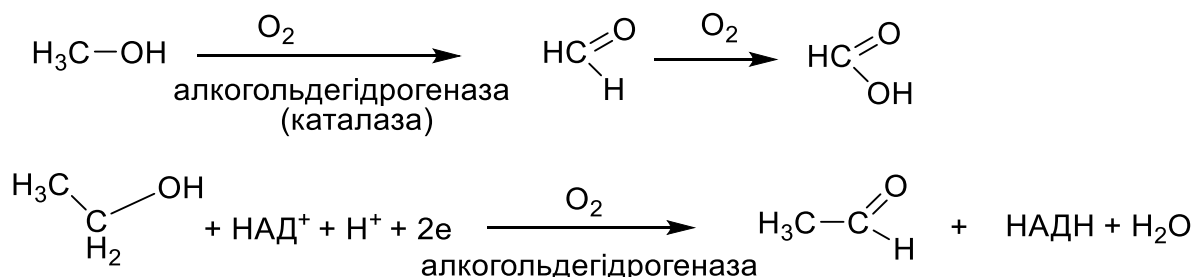
Окиснення спиртів – дегідрування проходить в присутності коферменту НАД – нікотинамідаденіндинуклеотиду в окисненій формі і ферментів алкоголь дегідрогеназ до відповідних альдегідів/кетонів і кислот:



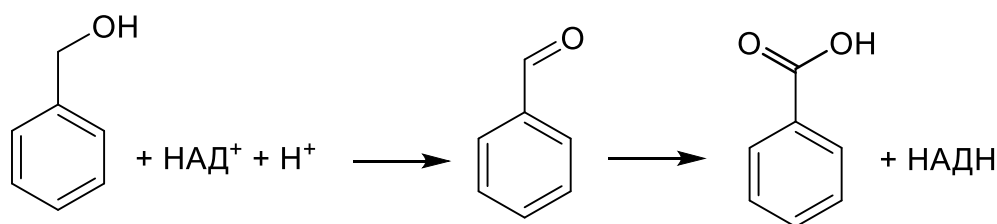
Галогеновмісні спирти перетворюються в гідрати і далі у відповідні кислоти. Наприклад, трихлоретанол перетворюється в хлоральгидрат і далі в трихлороцтову кислоту:



Метанол і етанол перетворюються спочатку у формальдегід і оцтовий альдегід, наступними продуктами окиснення є мурашина і оцтові кислоти:

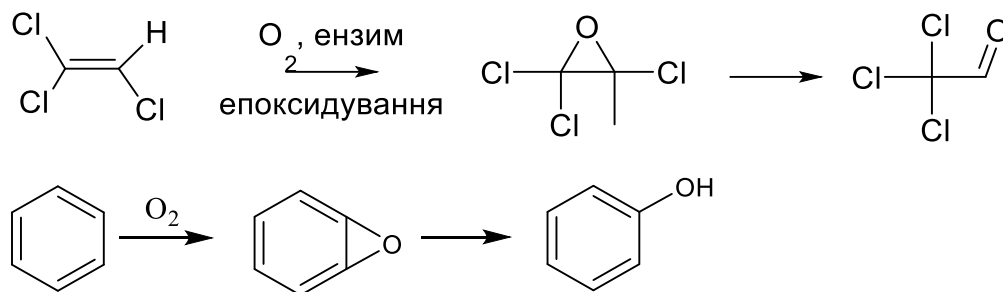


Бензойний спирт окиснюється до бензальдегіду і бензойної кислоти.



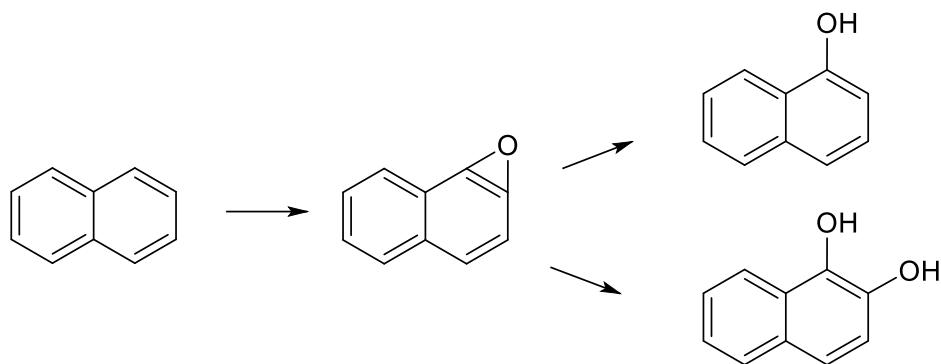
Важливо відмітити, що проміжні метаболіти коротколанцюгових аліфатичних спиртів метанолу і етанолу – формальдегід і ацеталь вважаються більш токсичними, ніж вихідні токсиканти - спирти.

При окисненні вуглеводнів різних класів проміжними стадіями часто є утворення епоксидів. Особливо це стосується вуглеводнів, що містять подвійні зв'язки або ароматичні кільця. Епоксидні сполуки в більшості випадків є нестійкими і високо реакційноздатними, тому вважаються токсичними речовинами. Наприклад, трихлоретилен утворює трихлороцтовий альдегід, бензен окиснюється до фенолу через проміжні епоксидні сполуки:

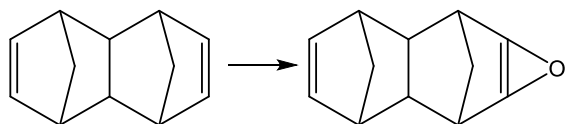


Поліциклічні ароматичні сполуки бензпірен, нафтаген, антрацен також утворюють метаболіти через проміжні епоксидні сполуки. Феноли, що синтезуються при цьому, є менш реакційноздатними порівняно з епоксидними

сполуками, такий процес значно знижує токсичність вихідних токсикантів і епоксидів.

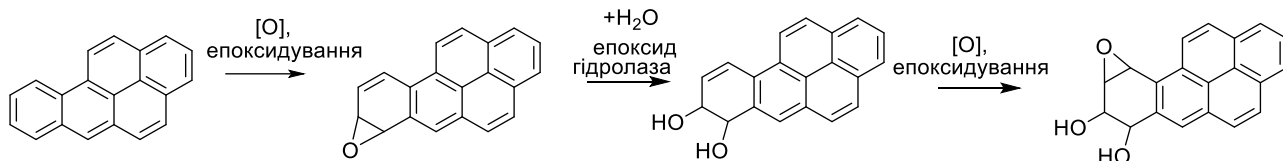


Пестицид альдрин при епоксидуванні перетворюється на дільдрин, яка має епоксидний зв'язок, але є відносно стабільною сполукою:

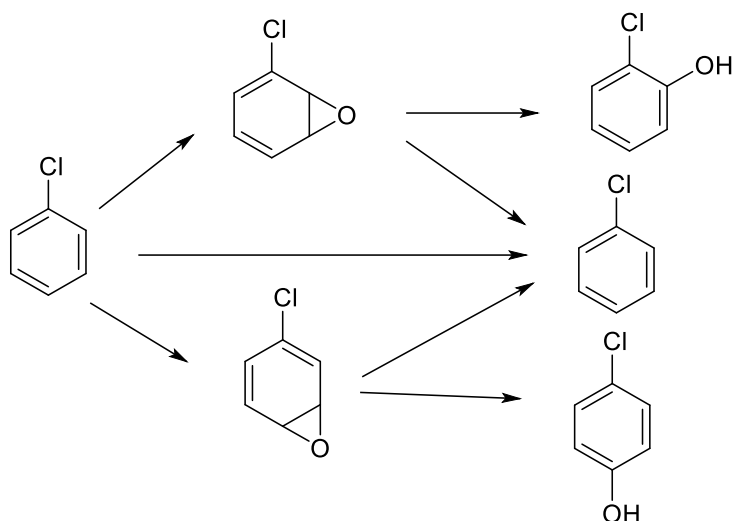


При взаємодії ароматичних сполук з киснем також можливо приєднання молекул води до епоксидних сполук, такий процес називається епоксидною гідратацією, він є важливим при метаболізмі багатьох токсикантів.

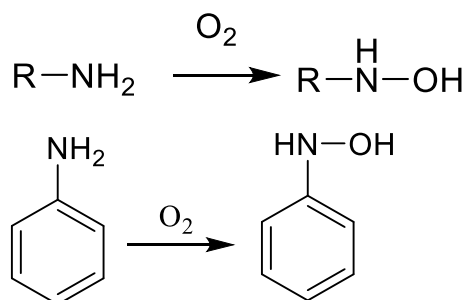
Так, відомий супертоксикант бензпірен, що є канцерогеном, утворює дігідроксидіоли в результаті приєднання молекули води при епоксидуванні. Дигідроксидіоли не є канцерогенами і мають значно нижчу токсичність порівняно з вихідним токсикантом:



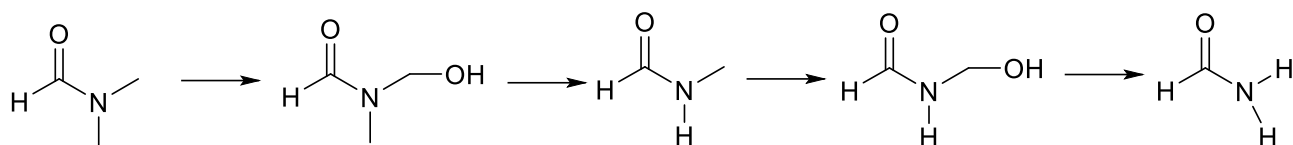
Гідроксилювання також відбувається при окисненні хлорбензену, з утворенням *o*-, *m*- і *p*-ізомерів хлорфенолу.



Токсиканти, що містять функціональні групи з донорними атомами сульфуру, нітрогену, фосфору окиснюються, утворюючи різні метаболіти. Аліфатичні і ароматичні аміни окиснюються до гідроксиламінів, нітрито-, нітросполук. Наприклад, анілін окиснюється до фенілгідроксиламіну:



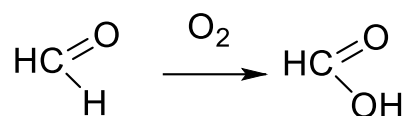
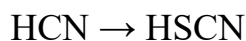
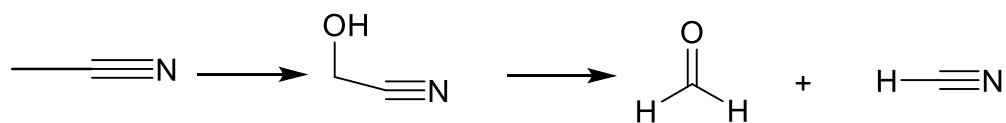
Якщо амідні сполуки містять метильні радикали, що зв'язані з амідним нітрогеном, то відбувається процес окиснення метильних радикалів з подальшим їх відщепленням. Наприклад, біотрансформація диметилформаміду може відбуватися наступним чином:



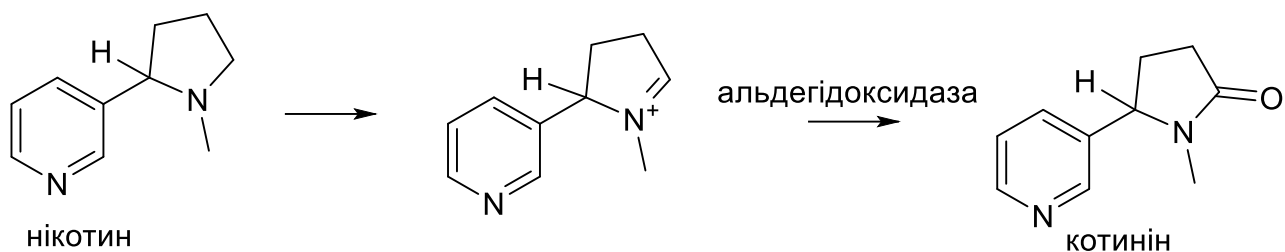
Продуктами, що виводяться через нирки, є метилформамід, формамід і гідроксиметилформамід.

Гідроксилювання ацетонітрилу приводить до утворення синільної кислоти, яка далі перетворюється і виводиться у формі тиоціанату. Також продуктом

метаболізму може бути формальдегід, який в подальшому окиснюється до мурашиної кислоти:



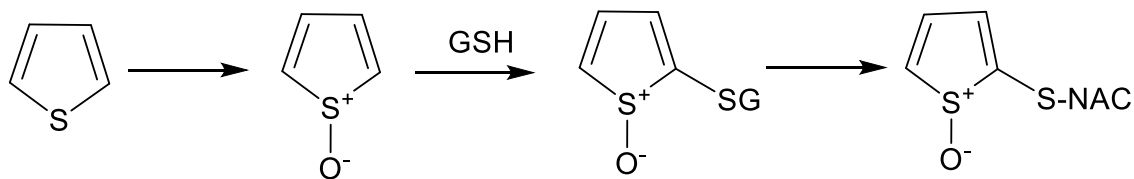
Інший шлях окиснення циклічних амінів – окиснення атому вуглецю в ароматичному гетероциклі або гетероциклі з кратним зв'язком при утворенні карбонільного зв'язку. Нітроген гетероциклу не приймає участь в окисненні, оскільки заблокований метильною групою. Таким шляхом нікотин окиснюється до котиніну:



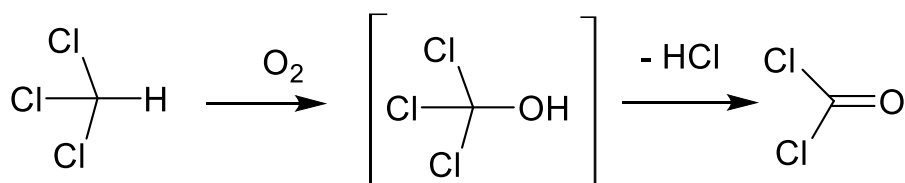
При цьому спочатку утворюється нікотин-імінний катіон, в результаті перегрупування і окиснення якого утворюється котинін.

З цього прикладу можна зробити висновок, що нітроген гетероциклу, заблокований алкільною групою, не окиснюється киснем до більш високих ступенів окиснення.

Якщо сульфур входить до ненасиченого циклу токсиканту, окиснення відбувається по сірці. Так, продуктом окиснення тіофену є сульфоксид тіофену, який зазнає подальших перетворень на другій стадії метаболізму, при цьому утворюються кон'югати з глутатіоном (GSH).



При окисненні токсикантів можуть утворюватися більш токсичні метаболіти, ніж вихідні сполуки. Яскравим прикладом цього є окиснення хлороформу. Хлороформ ооксигенується до трихлорметанолу, кінцевим продуктом метаболізму може бути дуже токсичний фосген, відомий канцероген і супертоксикант.



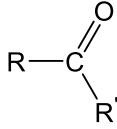
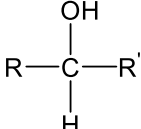
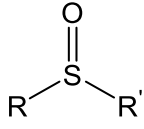
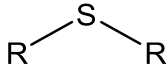
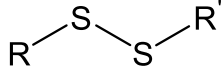
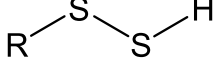
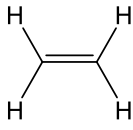
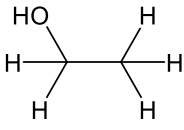
РЕАКЦІЇ ВІДНОВЛЕННЯ

Відновлення неорганічних і органічних токсикантів відбувається під дією ферментів редуказ за участі відновленої форми коферментів нікотинаденіндинуклеотиду – НАДН, флавінаденіндинуклеотиду – ФАДН₂.

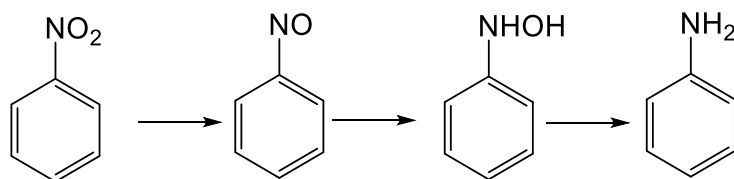
Реакції відновлення характерні для нітро-, азо-сполук, гідроксамових кислот, речовин, що мають гідроксиламінну групу, карбонільну групу, сульфоксидну, дисульфідну групу, ненасичені зв'язки, елементи у вищій ступені окиснення. В таблиці 1 наведені деякі початкові і кінцеві функціональні групи при відновленні токсикантів.

Таблиця 1. Функціональні групи при реакціях відновлення в процесах метаболізму

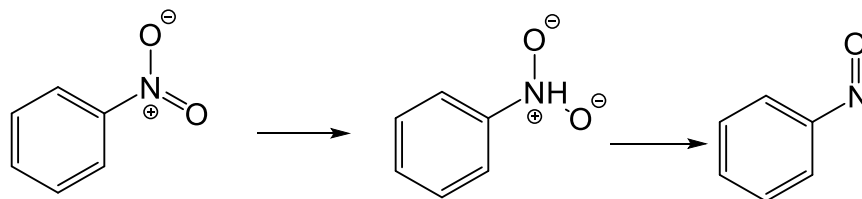
Вихідний токсикант	Реакція перетворення	Метаболіт
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	Відновлення альдегідів	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$

	Відновлення кетонів	
	Відновлення сульфоксидів	
	Відновлення дисульфідів	
	Відновлення алкенів	
R-NO ₂	Відновлення нітро-групи	R-NO, R-NHOH, R-NH ₂

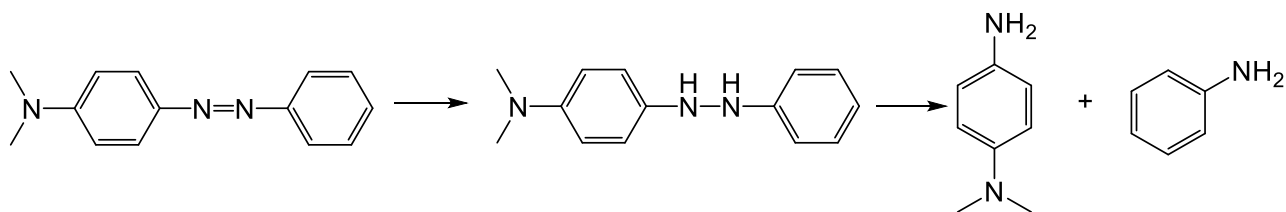
Відновлення нітросполук може проходити ступенево до нітрозосполук, гідроксиамінів, амінів за схемою:



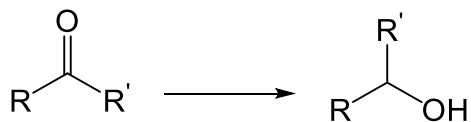
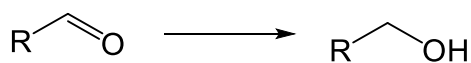
Також для ароматичних нітросполук характерно утворення нітрозосполук:



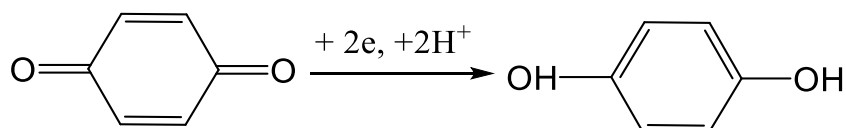
При відновленні азосполук утворюються гідразосполуки, в подальшому зв'язок між двома нітрогенами розривається і утворюються аміни:



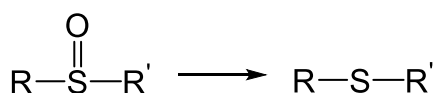
Альдегіди відновлюються до первинних спиртів, а кетони – до вторинних спиртів в присутності ферментів алкогольдегідрогеназ і редуктаз:



Хінони відновлюються до гідрохінонів:



Сульфоксиди відновлюються до сульфідів в присутності цитохрому P450 і НАДН:

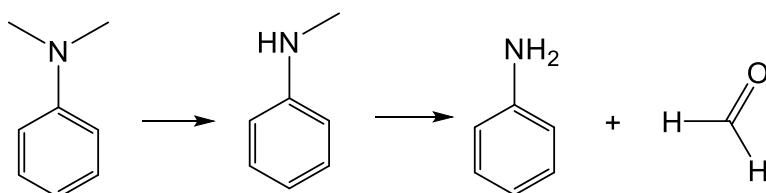


Дисульфіди утворюють тіоли:

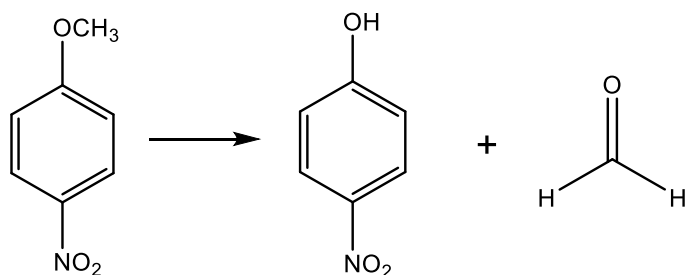


РЕАКЦІЇ ДЕАЛКІЛУВАННЯ, ДЕАМІНУВАННЯ, ДЕСУЛЬФУВАННЯ, ДЕГАЛОГЕНУВАННЯ

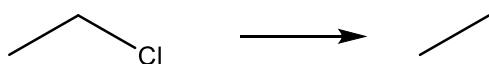
Також на першій стадії метаболізму проходять реакції деамінування, деалкілування, десульфування, дегалогенування. При деалкілуванні відбувається відщеплення алкільних груп в молекулах токсикантів. Найчастіше відбувається відщеплення алкільних груп, що зв'язані з атомами кисню, сульфуру або нітрогену. При деалкілуванні утворюються феноли, тіоли, аміни. Наприклад, диметиланілін біотрансформується в метиланілін і далі – в анілін і формальдегід:



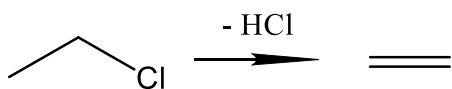
Деалкілювання п-нітроанізолу приводить до кінцевих продуктів п-нітрофенолу і формальдегіду:



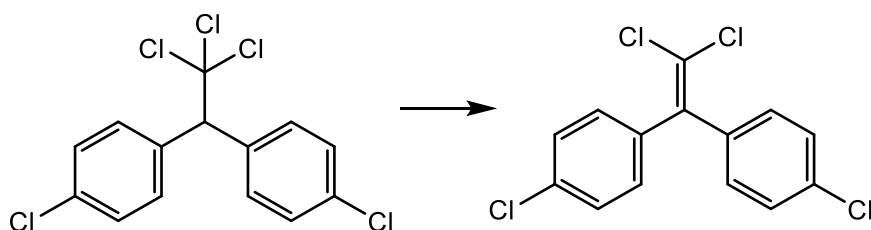
При відновному дегалогенуванні відбувається заміщення галогенрадикалу на водень. Так, хлоретан перетворюється у етан:



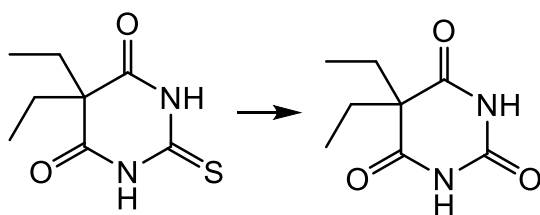
При відщепленні галогеноводню утворюється неподільний зв'язок в молекулі вуглеводню, наприклад, хлоретан перетворюється в етилен:



Дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ) метаболізує до дихлордифенілдіхлоретилену (ДДЕ):



При десульфуванні тіонна група C=S в молекулі токсиканту змінюється на карбонільну C=O. Такий процес відноситься до окисних процесів. Наприклад, тіобарбітал перетворюється на барбітал:



2.2. ДРУГА ФАЗА БІОТРАНСФОРМАЦІЇ

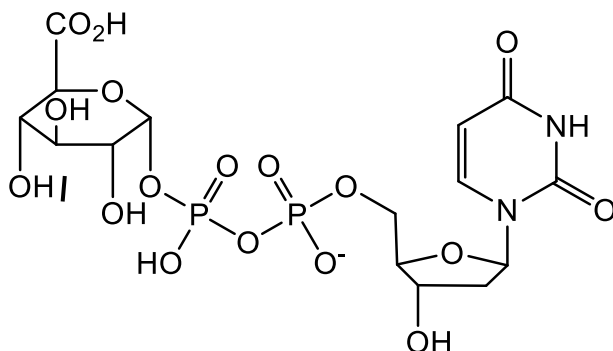
Друга фаза біотрансформації – це етап біологічної кон'югації проміжних продуктів метаболізму з біологічно активними (ендогенними) молекулами, що присутні в організмі. Ферменти другої фази мають слабку субстратну специфічність та приймають участь в перетворенні цілих класів токсикантів.

Друга фаза біотрансформації також проходить за участю ферментів і коферментів. В більшості випадків продукти кон'югації є більш полярними і гідрофільними, ніж вихідні токсиканти, швидше виводяться і є менш токсичними. Всі реакції другої фази можна розділити на дві великі групи:

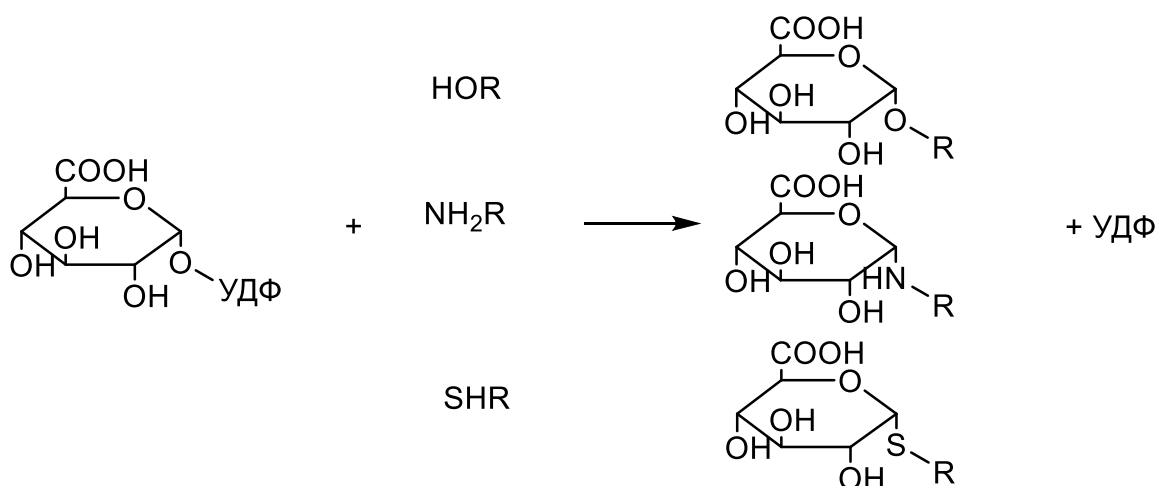
- a. *Реакції кон'югації за участю активованих форм сполук або функціональних груп, що приєднуються (глікозидів та сульфатів, метилатів та ацетилатів)*
- b. *Реакції кон'югації, що протікають за участю біоактивних речовин: амінокислот та трипептиду глутатіону.*

КОН'ЮГАЦІЯ З ГЛЮКУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Глюкуронова кислота приєднується до молекул спиртів, фенолів, тіолів, ароматичних амінів, амідів, аліфатичних і ароматичних кислот, вуглеводнів. Продуктами кон'югації є естери глюкуронової кислоти, які називають глюкуронідами. Глюкуронат переноситься на молекулу токсиканту за допомогою фермента глюкуронізил трансферази і кофермента уридин-дифосфат-глюкуронової кислоти. Структура коферменту уридин-дифосфат-глюкуронової кислоти і центр впливу токсиканту на кофермент представлена нижче:

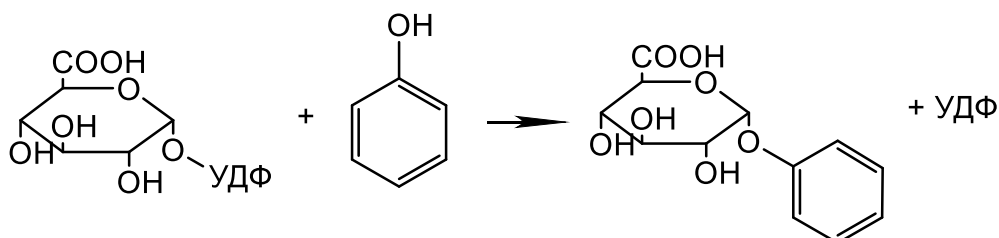


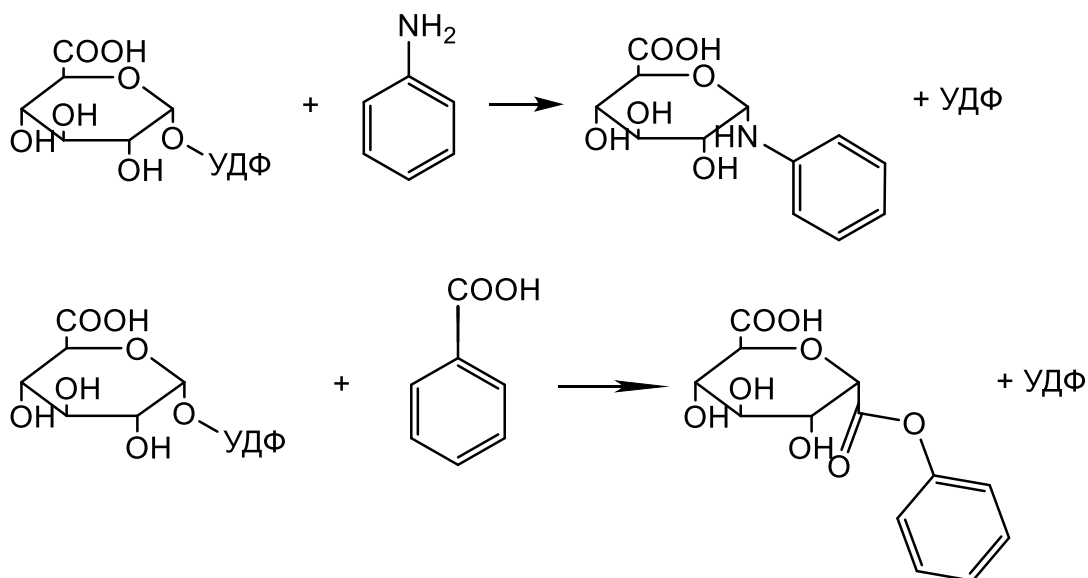
При взаємодії токсиканту з ферментом і коферментом зв'язок між глюкуроною кислотою і фосфатом розривається і утворюється зв'язок між глюкуронатом і токсикантом. Схему взаємодії між коферментом і різними типами токсикантів з утворенням глюкуронідів можна представити таким чином:



Де УДФ – уридиндифосфорна кислота.

Реакції глюкуронування фенолу, бензойної кислоти, аніліну, представлені нижче:

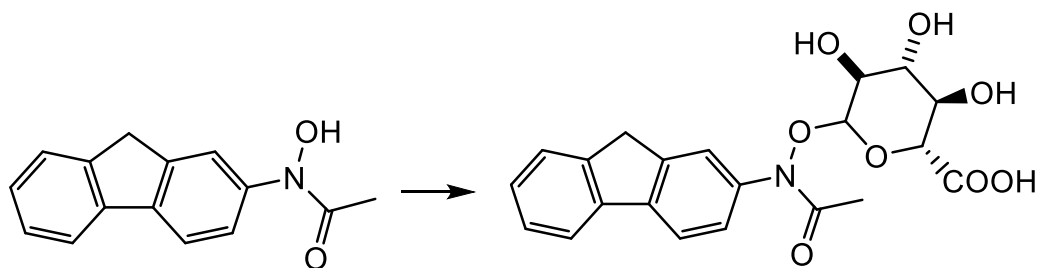




В залежності від того, з яким нуклеофільним атомом молекули токсиканту зв'язується глюкуронова кислота, утворюються *O*-глюкуронід (феноли, спирти, карбонові кислоти), *N*-глюкуронід (аміни, амідні), *S*-глюкуронід (тіофеноли, тіоспирти, дисульфідні).

Утворення глюкуронідів проходить в печінці. Особливістю даного процесу є те, що карбоксильна група -COOH в молекулі глюкуронової кислоти залишається вільною. Тому в плазмі крові та сечі глюкуроніди майже повністю іонізовані за карбоксильною групою.

Глюкуронідна кон'югація в основному приводить до утворення більш гідрофільних і полярних сполук. Такі сполуки добре виводяться і сприяють детоксикації. Однак відомі випадки, коли утворені глюкуроніди були токсичними. Наприклад, при глюкуронуванні гідроксиацетиламінофлуорену може бути отриманий токсичний глюкуронід гідроксиацетиламінофлуорену. Не вступаючи в процес метаболізму, дана речовина нездатна зв'язувати ДНК, при утворенні метаболіту може відбуватися зв'язування біоактивних молекул - інгібування ДНК, що приводить до втрати їх функцій.



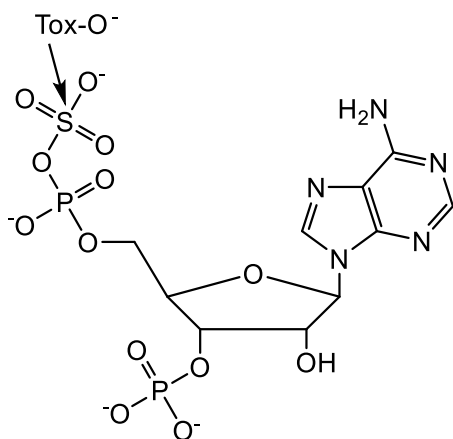
КОН'ЮГАЦІЯ З СУЛЬФАТОМ

Сульфатування - утворення сульфатів вихідних токсикантів та їх метаболітів проходить за допомогою коферменту 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат та ферменту сульфотрансферази. Кон'югація з сульфатом характерна для фенолів, амінів, спиртів, тіолів, гідроксиламінів.

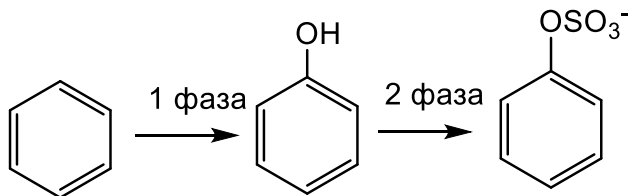
Сульфатування - система з високою спорідненістю, але малою силою, глюкуронування, напроти - з малою спорідненістю, але високою силою.

Запаси 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфату (ФАФС) в печінці незначні, швидко зменшуються, тому при високих концентраціях токсиканту рівновага зміщується в бік утворення глюкуронідів, бо запаси уридиндифосфат-глюкуронової кислоти в організмі значно більші.

Структура 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфату представлена нижче:

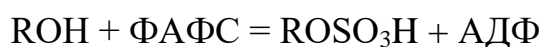


Класичним прикладом біотрансформації з сульфатною кон'югацією є метаболізм бензену. У ході першої фази метаболізму бензен перетворюється у фенол, впродовж другої фази з фенолу утворюється фенолсульфат.



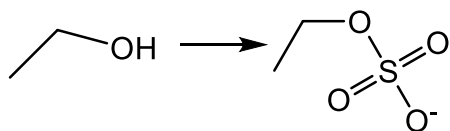
Фенілсульфат добре розчиняється у воді і легко виділяється з організму.

Загальна схема сульфатування спиртів має наступний вигляд:

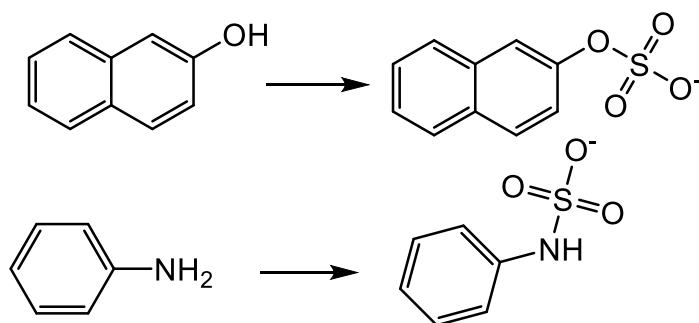


де АДФ – аденозиндифосфат

При кон'югації етилового спирту утворюється етер етилсульфат:

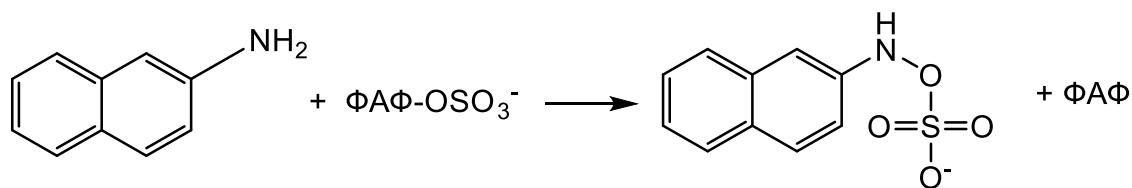


Інші приклади сульфатування – це утворення сульфатних естерів при кон'югації 2-нафтолу і аніліну:



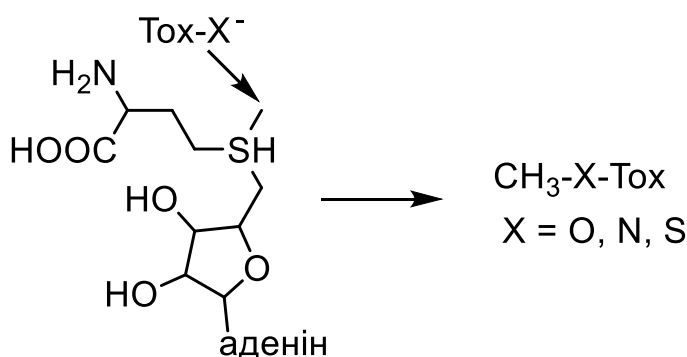
Кон'югати з сульфатною кислотою повністю дисоціюють, добре розчинні у воді та швидко виводяться з організму.

При сульфатуванні також можливо утворення токсичних метаболітів. Це характерно для токсикантів, що містять ароматичну аміногрупу. Наприклад, 2-нафталін сульфатується за аміногрупою і утворений метаболіт є високотоксичною речовиною.



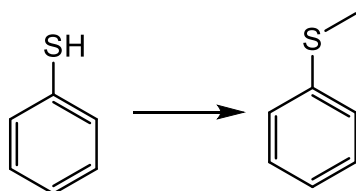
КОН'ЮГАЦІЯ З МЕТИЛЬНОЮ ГРУПОЮ

Процес **метилювання** проходить за допомогою коферменту *S*-аденозинметіоніну та ферментів метилтрансфераз. Структура коферменту та його взаємодія з токсикантом наведена на рисунку.



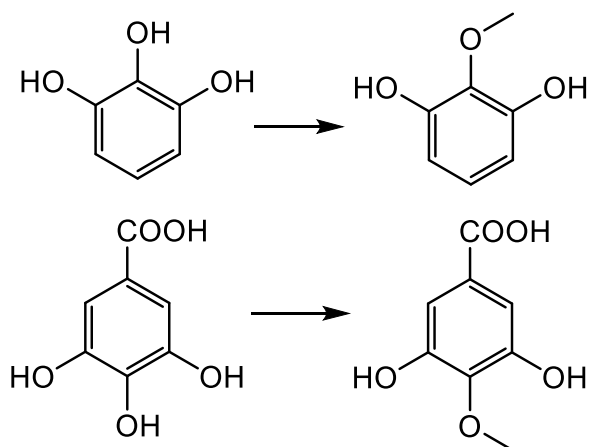
Метилюванню підлягають аліфатичні і ароматичні аміни, нітрогенвмісні гетероцикли, феноли і катехоли, тіоли.

Центр метилювання – нуклеофільний гетероатом (*S*, *N*, *O*) в молекулі токсиканту, що входить до складу функціонального угруповання. Так, метильна група коферменту *S*-аденозин метіоніну в присутності ферментів метилтрансфераз приєднується до атому сульфуру тіофенолу з утворенням *S*-метилпохідного – метилтіофенолу:

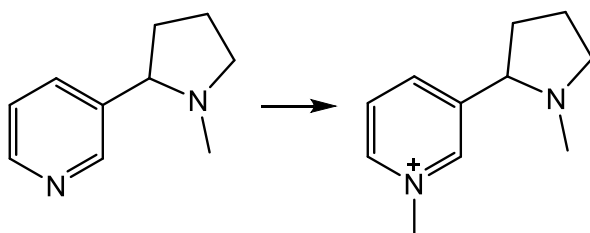


Для реакцій метилювання фенолів крім коферменту та ферменту потрібна ще присутність іонів магнію та інших двоховалентних металів в якості каталізаторів. Прикладами таких реакцій є метилювання пірогалолу

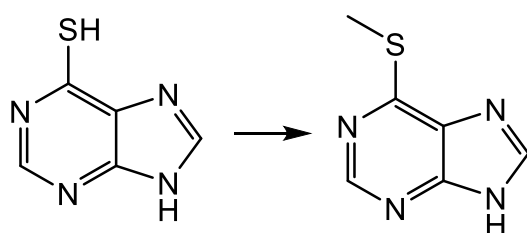
і галової кислоти з утворенням метильних кон'югантів – 2-метилпірогалолу і 3,5-діокси-4-метоксибензойної кислоти.



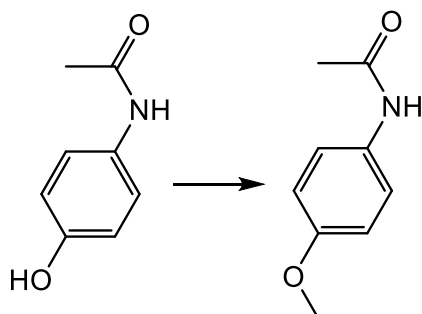
Також можуть утворюватися метильні кон'югати, що містять гетероциклічний нітроген в ароматичному циклі. Наприклад, нікотин при дії *S*-аденозинметіоніну та метилтрансферази може перетворюватися в *N*-метилнікотинін:



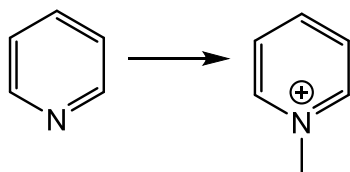
6-меркаптопурин перетворюється в 6-метилмеркаптопурин:



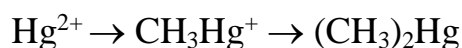
4-гідроксіяцетанлід - в 4-метоксіяцетанлід:



Метаболіти, що утворюються при метилюванні, часто менш розчинні, ніж вихідні токсиканти і тому можуть довше утримуватися в організмі. В більшості випадків токсичність метаболітів зменшується. Однак, відомі винятки, коли утворюються більш токсичні метаболіти, ніж вихідні токсиканти. Наприклад, метилювання піридину приводить до високотоксичного N-метилпіридинієвого іону:



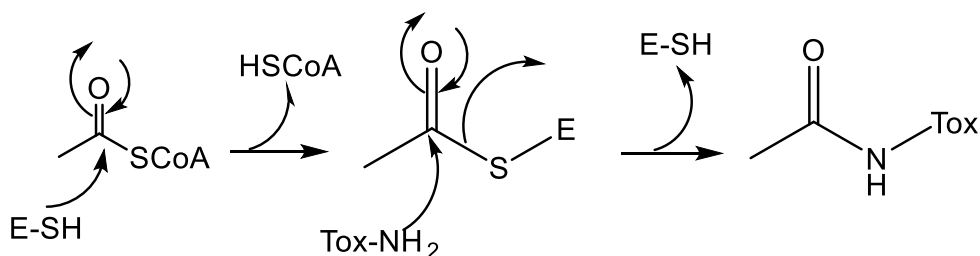
Метилювання є характерним процесом для важких металів і деяких неметалів, це характерно для іонів ртуті, свинцю, олова, талію, миш'яку, селену. Так, при метилюванні ртуті (II) спочатку утворюється метилртуть, потім диметилртуть:



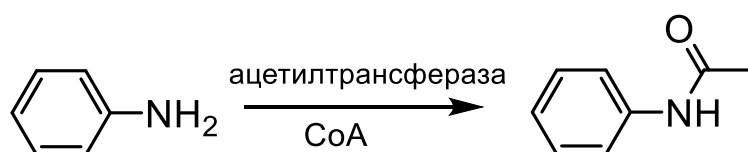
Метилювання ртуті – це природний процес, що активно відбувається в морях і океанах. Метильована ртуть є легкою високотоксичною речовиною, легко проникає крізь шкіру, далі – крізь мембрани потрапляє в кров і переноситься по всьому організму.

КОН'ЮГАЦІЯ З АЦЕТИЛЬНОЮ ГРУПОЮ

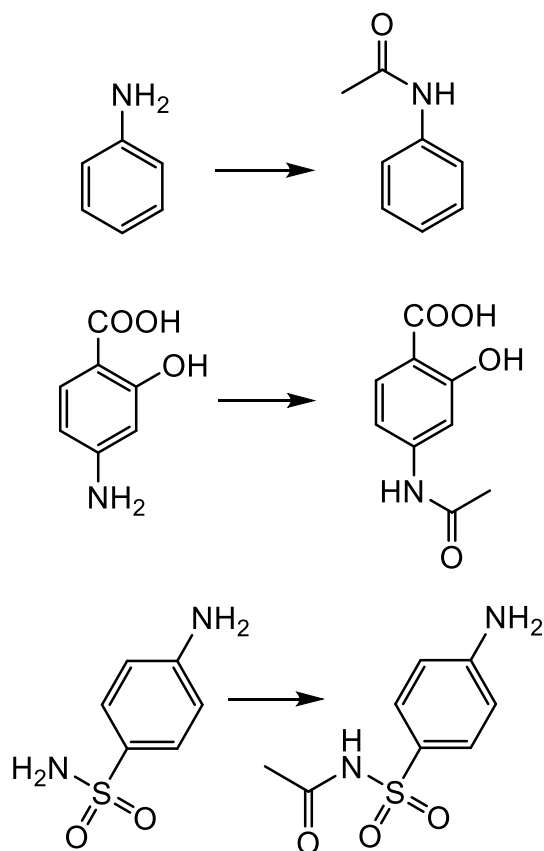
N-ацетилювання – шлях метаболізму ароматичних амінів і токсикантів, що містять гідразинову і гідроксиламінну групи. При ацетилюванні вони перетворюються на ароматичні ацетаміди (R-NH-COCH_3) і ацетгідрізиди (R-NH-NH-COCH_3) відповідно. Схема реакції, що проходить за участю ацетилкоферменту А - CoA і ферменту N-ацетилтрансферази - E-SH, наведена нижче:

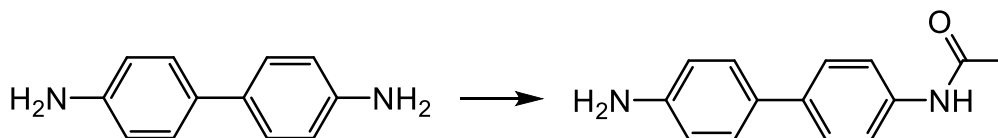


Центр ацетилювання – нуклеофільний атом нітрогену токсикантів амінів і гідразинів - Tox-NH₂. Найбільш важлива реакція ацетилювання за участю ацетилкоферменту CoA і ацетилтрансферази – ацетилювання ароматичних амінів.

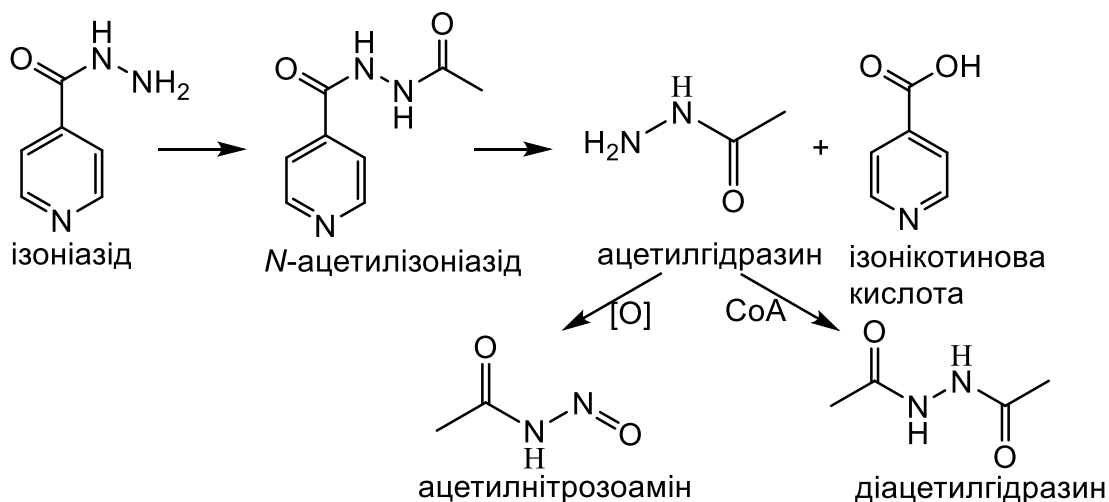


Нижче наведені приклади ацетилювання аніліну, *n*-аміносаліцилової кислоти, стрептоциду (сульфаниламід), бензидину:



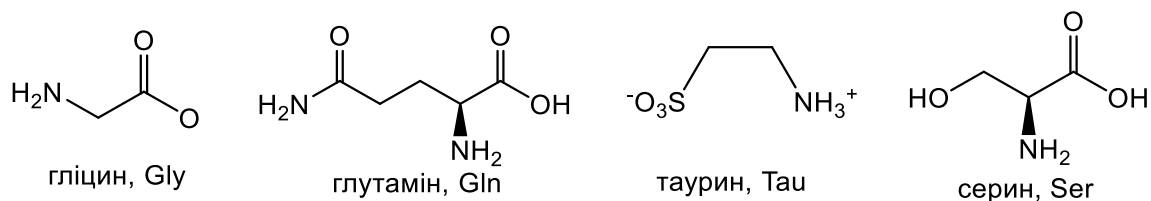


В деяких випадках продукти ацетилювання є менш розчинними у воді, ніж вихідні токсиканти. Більшість метаболітів, що утворюються при ацетилюванні є менш токсичними порівняно з вихідними токсикантами. Однак, продукти ацетилювання можуть бути більш токсичними, ніж вихідні токсиканти, оскільки деякі кон'югати можуть зв'язувати, тобто деактивувати молекули ДНК. Наприклад, протитуберкульозний засіб ізоніазід може метаболізувати двома шляхами. Спочатку ізоніазід зазнає дії ацетил коферменту А і ацетилтрансферази. При цьому утворюється N-ацетилізоніазід. Далі під дією ферменту гідралази відбувається гідроліз з утворенням ацетилгідразину і ізо-нікотинової кислоти. Наступний крок пов'язаний з утворенням двох можливих метаболітів: менш токсичного діацетилгідразину і більш токсичного ацетилнітрозоаміну, в результаті чого і можливе зв'язування і деактивація білків внаслідок зв'язування:



РЕАКЦІЇ КОН'ЮГАЦІЇ З АМІНОКИСЛОТАМИ

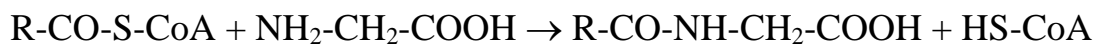
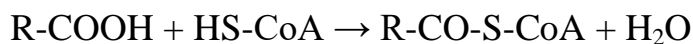
Кон'югати з α -амінокислотами гліцином, серином, глутаміном та таурином:



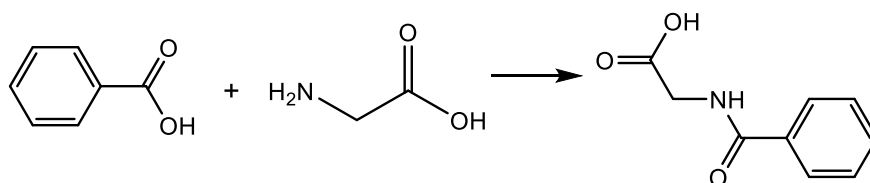
за участі ацетилкоферменту CoA і аденозин трифосфату (АТФ) утворюють ароматичні карбонові кислоти, заміщені бензойні кислоти, гетероциклічні карбонові кислоти.

Гліцинові кон'югати бензойної, саліцилової, нікотинової та інших ароматичних кислот мають назву **гіпурові кислоти**. Аліфатичні карбонові кислоти кон'югантів з гліцином не утворюють.

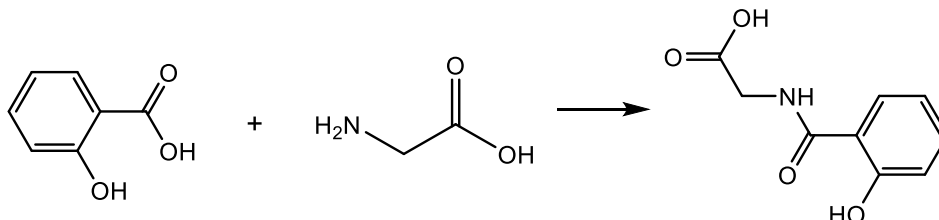
Загальну схему взаємодії карбонової кислоти та ацетилкоферменту, що містить сульфгідрильну групу HS-CoA з гліцином можна представити наступним чином:



Класичними прикладами утворення гіпурових кислот є кон'югація гліцину з бензойною кислотою з утворенням N-бензоілгліцину:

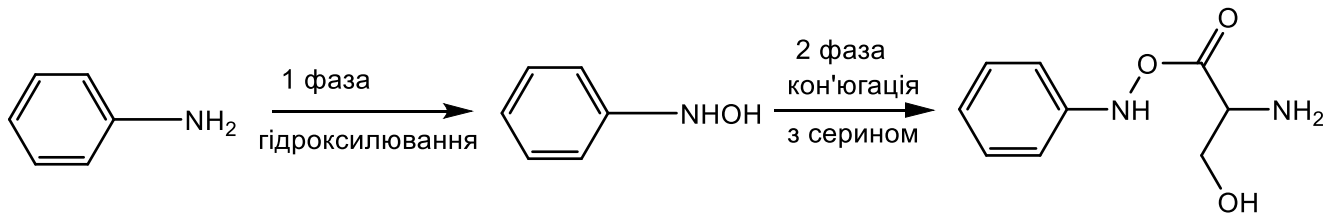


Кон'югація з саліциловою кислотою з утворенням саліцилулової - оксигіпурової кислоти:



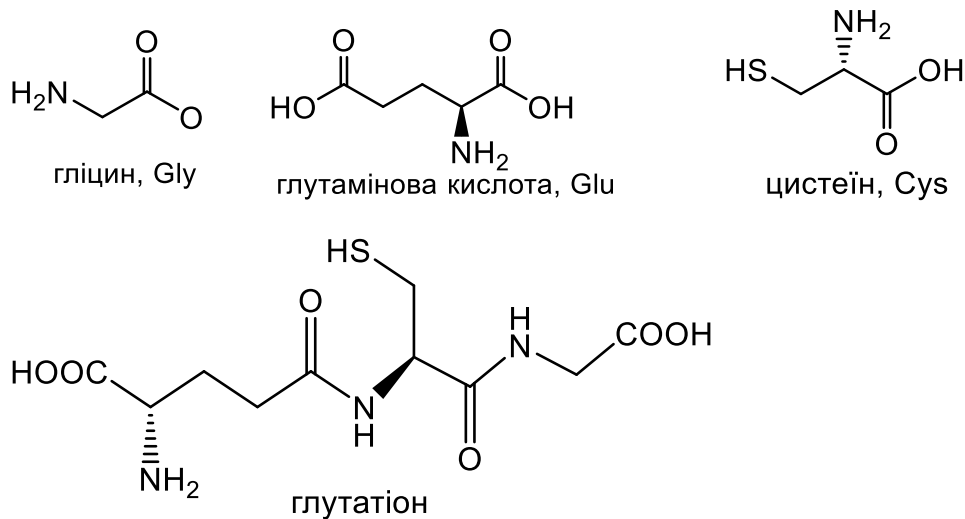
Крім окремих амінокислот, дипептиди, що складаються з двох амінокислот, такі як гліцилгліцин і гліцилтаурин, також можуть зв'язувати токсиканти. Оскільки амінокислоти мають як кислотну групу, так і аміногрупу,

за обома групами може відбуватися кон'югація токсикантів з амінокислотами. Наприклад, зв'язування амінокислоти через карбоксильну групу може відбуватися з гідроксиламінною групою токсикантів, що може привести до деактивування амінокислоти. Так, ароматичний амін утворює при метаболізмі гідроксиламін, який взаємодіє з серином за карбоксильною групою, що приводить до деактивації амінокислоти або молекули білку, до якої входить серин:



РЕАКЦІЇ КОН'ЮГАЦІЇ З ГЛУТАТІОНОМ

Глутатіон (GSH) - природний трипептид, який складається з амінокислот гліцину, цистеїну і глутамінової кислоти:

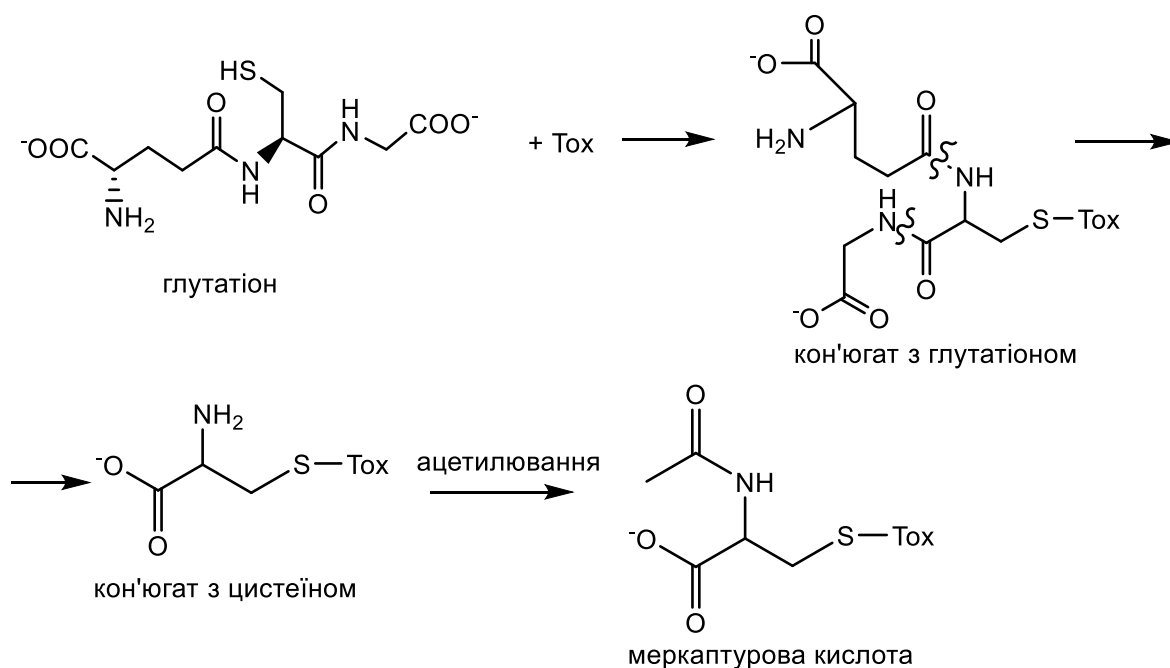


Глутатіонові кон'югати – це тіоетери, що утворюються при нуклеофільній атаці сульфгідрильної групи глутатіону електрофільної групи токсиканту. Реакції каталізуються ферментами глутатіон-S-трансферазою. Глутатіон-S-трансфераза є:

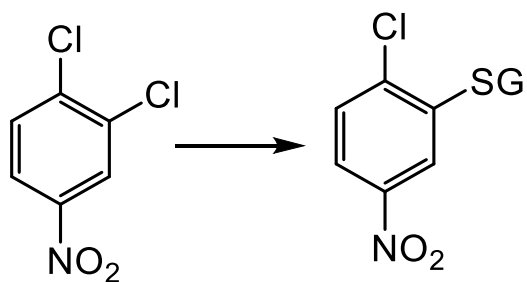
- Гідрофобною

- Містить електрофільний атом
- Прискорює приєднання глутатіону до токсиканту
- Включає депротонування глутатіону GSH до GS⁻.

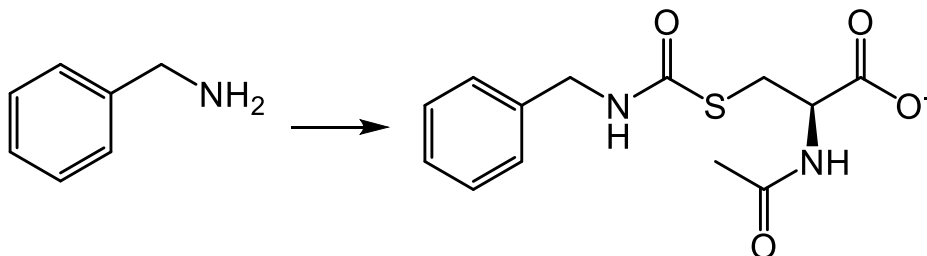
Глутатіон, що вступив в реакцію кон'югації з біотоксикантом, підлягає розкладу, при цьому з організму виділяється метаболіт у зв'язаній *N*-ацетилцистеїновій формі. Загальну схему утворення кон'югантів токсиканту Tox з глутатіоном GSH можна представити наступним чином:



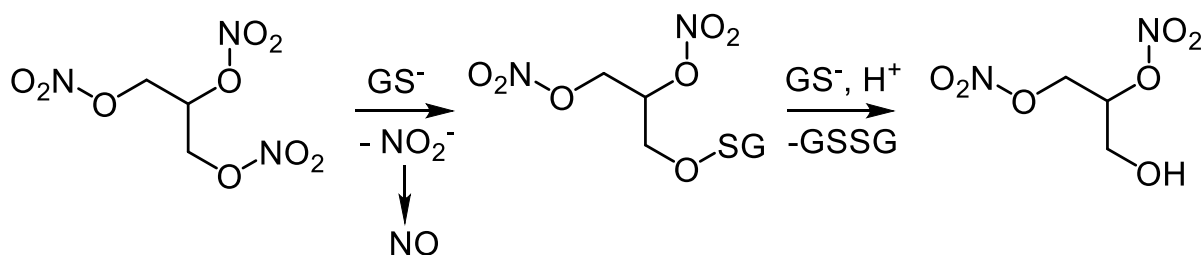
Продукти взаємодії токсиканту і глутатіону GSH називають меркаптуровими кислотами. Реакції кон'югації з глутатіоном можна поділити на реакції приєднання і заміщення. Реакції заміщення характерні для токсикантів, що мають галоген-, сульфат-, сульфонат-, фосфат-, нітрогрупи. Наприклад, при взаємодії 1,2-дихлор-4-нітробензену з глутатіоном утворюється кон'югат 2-глутатіон-1-хлор-4-нітробензену:



Реакції приєднання глутатіону проходять до подвійного зв'язку, CN-, -CHO, -COOR, -COR, -NH₂ груп. Наприклад, бензиламін утворює *N*-ацетилцистеїновий кон'югат з глутатіоном:



В деяких випадках можливо утворення дисульфїду глутатіону **GSSG**, яке проходить при гідролізі глутатіонових етерів і наступного окиснення двох молекул глутатіону до дисульфїду глутатіону. Так, в молекулі токсиканту тринітрогліцерину спочатку проходить процес заміщення нітрогрупи на глутатіон через сульфідний зв'язок, а потім відбувається гідроліз кон'югату з утворенням динітрогліцерину і окисненням двох молекул глутатіону до дисульфїду глутатіону. Перша стадія каталізується глутатіон-S-трансферазою, друга стадія є неферментативною:



ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КЛАСІВ ТОКСИКАНТІВ

3.1. АЛІФАТИЧНІ СПИРТИ

Аліфатичні спирти – це сполуки, в яких один або декілька атомів водню в молекулі вуглеводню замінені на гідроксильну групу. Аліфатичні спирти мають загальну формулу $C_nH_{2n+1}OH$. Найбільш відомими токсикантами, що відносять до аліфатичних спиртів, є метанол, етанол, етиленгліколь.

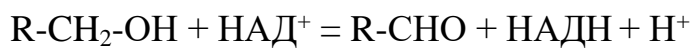
ВЛАСТИВОСТІ. Метанол і етанол - прозорі безбарвні рідини, що мають низькі температури кипіння і є леткими. Це високополярні сполуки, які змішуються з водою в будь-яких пропорціях, утворюючи азеотропні суміші. Також метанол і етанол добре розчинні або змішуються з багатьма органічними розчинниками, такими як ацетон, бензен, толуен, діетиловий етер, хлороформ, гліцерин, оцтова кислота, піридин та інші. Метанол і етанол є хорошими розчинниками для багатьох жирів, олій, лікарських препаратів, харчових добавок, тощо.

Етиленгліколь є найкоротшим двохатомним аліфатичним спиртом. Це безбарвна в'язка солодкувата рідина без запаху. Етиленгліколь є добре розчинним в метанолі, етанолі, воді, ацетоні, погано – в етерах та жирах. На відміну від метанолу і етанолу, етиленгліколь не відносять до летких сполук, хоча певну леткість він має.

ВИКОРИСТАННЯ. Використовують коротколанцюгові аліфатичні спирти досить широко. Метанол і етанол використовують як сировину і в якості розчинників при синтезі лікарських засобів, метанол використовують при виробництві денатурованого етилового спирту, формальдегіду. Метанол є одним з компонентів ракетного та моторного палива. Етанол застосовують в харчовій, косметичній промисловості.

Етиленгліколь та його похідні, наприклад, монометиловий і моноетиловий етери, використовують як антифризи, гальмівні та технічні рідини, розчинники, добавки до моторного палива.

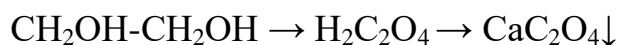
МЕТАБОЛІЗМ. Метиловий і етиловий спирти відносно рівномірно розподіляються в організмі після потрапляння. При метаболізмі спиртів в організмі проходить їх дегідрування - окиснення в присутності коферменту нікотинамідаденіндинуклеотиду НАД^+ у окисненій формі і ферментів алкогольдегідрогеназ:



Спочатку утворюються альдегіди – формальдегід, ацетальдегід, далі відбувається окиснення до мурашиної і оцтової кислот відповідно. Кінцевими продуктами метаболізму метанолу і етанолу є діоксид вуглецю і вода.

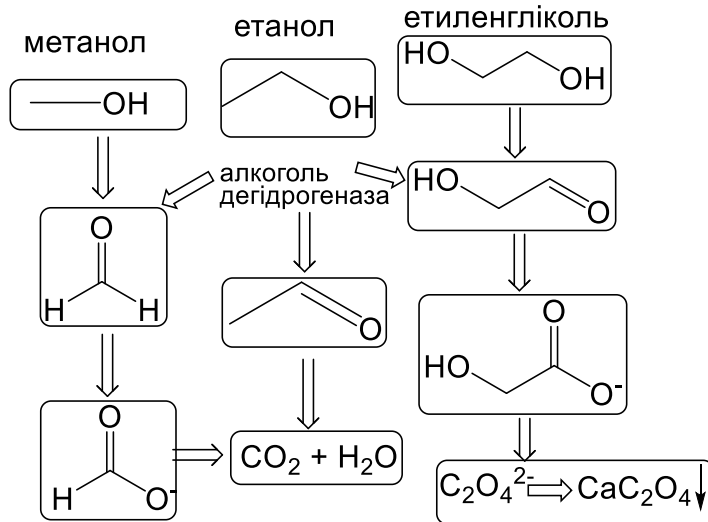


Метаболізм етиленгліколю проходить різними шляхами. Основними метаболітами етиленгліколю виступають гліколева кислота і оксалат кальцію:



Важливо відмітити, що проміжні метаболіти метанолу, етанолу і етиленгліколю, а саме формальдегід, оцтовий альдегід і гліколевий альдегід є більш токсичними, ніж вихідні токсиканти.

Загальна схема метаболізму метанолу, етанолу і етиленгліколю наведена на рисунку:



ТОКСИЧНІСТЬ. Отруєння метанолом і етанолом відбувається при прийомі їх внутрішньо. Потрапляють вони через дихальні шляхи, ШКТ і навіть, крізь слизові оболонки і шкіру. В організмі метанол окиснюється в 5-6 разів повільніше, ніж етанол, а його метаболіти формальдегід і форміат є токсичними.

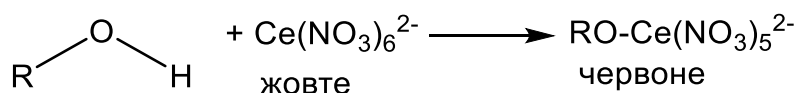
Коротколанцюгові аліфатичні спирти є нейротоксикантами. Дані токсиканти пригнічують функції мозку, життєвоважливі нервові центри, погіршують розумові здібності. Найбільш токсичну дію має метанол, він вражає сітчатку ока і може призвести до сліпоти. Величини **LD₅₀** при оральному потрапленні становлять 0,4 г/кг для метанолу, 3,0 г/кг для етанолу і 1,5 г/кг для етиленгліколю. Одночасний прийом метанолу і етанолу зменшує токсичну дію метанолу.

До 10% метанолу і етанолу виводиться з організму у незмінному виді. Етанол повністю виводиться за добу, метанол може затримуватися до 7 днів в організмі, він має певні кумулятивні властивості.. Етиленгліколь також частково виводиться з організму в незмінному вигляді. Додавання етанолу збільшує час напіврозкладу етиленгліколю до 24 годин.

ВИДІЛЕННЯ. В якості зразків для аналізу на вміст спиртів використовують кров, сечу. Метанол може виділятися із сечею у вигляді глюкуроніду та у вільному вигляді. У крові етанолу більше в перші 1–2 години, а потім збільшується кількість етанолу у сечі.

Для виділення метанолу, етанолу і етиленгліколю зі зразків можна застосувати перегонку з водяною парою. При цьому тверді зразки подрібнюють, до твердого або рідкого зразку додають щавлеву кислоту до рН 2,0 – 2,5 і проводять дистиляцію з водяною парою. Метанол і етанол збирають у 2-й порції дистиляту (25-50 мл), в першій порції дистиляту (3 мл) будуть найбільш леткі компоненти, наприклад, синільна кислота. В третій порції дистиляту (25-50 мл) збирають найменш леткі компоненти, наприклад, етиленгліколь. Метанол, етанол і етиленгліколь утворюють з водою азеотропні суміші, тобто однорідні суміші двох рідин, склад яких не змінюється при дистиляції. Для розділення азеотропних сумішей використовують третій компонент. Наприклад, додавання бензену дозволяє розділити етанол/метанол і воду: відганяється вода і бензен, а спирт залишається.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ. Метанол і етанол можна ідентифікувати за наступними реакціями. Аліфатичні спирти можна окиснити **сполуками церію (IV) в нітратнокислому середовищі при нагріванні**. Утворення фіалково-червоного кольору вказує на присутність спиртової групи. Реакція не є специфічною. З церієм (IV) взаємодіють одно-, багатоатомні спирти, гідроксикарбонові кислоти.



Проба Рапопорта. Метанол і етанол окиснюються перманганатом калію в середовищі сульфатної кислоти, при цьому рожеве забарвлення перманганату калію зникає і утворюється формальдегід:



Окиснення метанолу потрібно проводити після відгонки метанолу і при охолодженні, оскільки при наявності етанолу в дистиляті може утворюватися етилен, який бурно реагуватиме з формальдегідом. Це може привести до перевідкриття метанолу.

Індикаторні трубки – це запаяні з обох кінців скляні трубки, заповнені силікагелем, просочені дихроматом калію і сульфатною кислотою, які застосовують для видихуваного повітря. При використанні відрізають кінці індикаторних трубок і видихають повітря, що може містити етанол, прямо в трубку. При цьому проходить окиснення етанолу до ацетальду дихроматом калію:

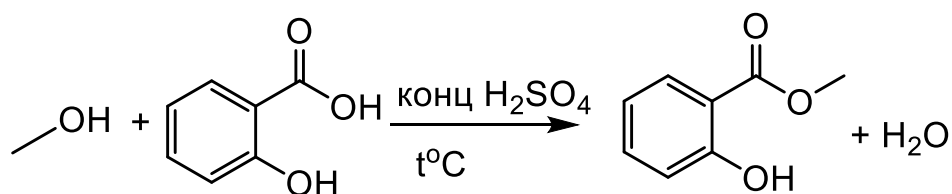


Дихромат калію відновлюється до сульфату хрому (III), що має зелене забарвлення. Отриманий колір в трубці порівнюють зі стандартною шкалою. Набори індикаторних трубок для тесту на алкоголь є комерційними. Також продають індикаторні тестові смужки, принцип дії яких такий же, як і індикаторних трубок (рис. 3).



Рис. 3. Комерційні тестові трубки і смужки для визначення етанолу.

Утворення естеру з саліциловою кислотою. Виявлення метанолу та етанолу можна проводити, використовуючи реакцію утворення складного естеру з саліциловою кислотою. До розчину, що містить метанол або етанол, додають саліцилову кислоту і сульфатну кислоту. Суміш нагрівають до 100 °С і виливають у воду для охолодження – утворюється складний етер, що має характерний запах:

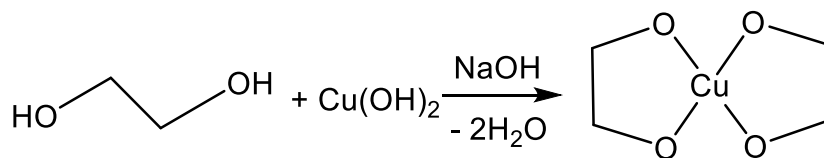


Утворення йодоформу. До 1 мл зразка, що містить етанол, додають по краплям розчин I_2 в KI до слабо-жовтого забарвлення. Нагрівають на водяній бані ($50\text{ }^\circ\text{C}$) і спостерігають утворення жовтого осаду йодоформу CHI_3 з характерним запахом:

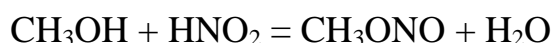
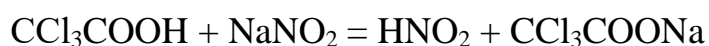


З наведених реакцій можна зробити висновок, що описані методи окиснення етанолу і метанолу можна використовувати для підтвердження відсутності етанолу, метанолу, але вони не підходять для підтвердження наявності даних спиртів, тобто реакції не є селективними, оскільки базуються на відновних властивостях аліфатичних спиртів. Селективне кількісне визначення спиртів проводять хроматографічними методами.

Відома **реакція багатоатомних аліфатичних спиртів**, наприклад, етиленгліколю з **іонами міді ($CuSO_4$)** в лужному середовищі з утворенням яскраво синього розчинного комплексу гліколяту міді. Заважають: сполуки, що утворюють розчинні комплекси з міддю, зокрема аміни.



КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ метанолу і етанолу проводять методом газової хроматографії після утворення метил- і етилнітриду. Зразки, що містять метанол і етанол, обробляють нітритом в присутності трихлороцтової кислоти CCl_3COOH – утворюються алкілнітриди. Так, метилнітрид утворюється за реакцією з нітритною кислотою, що вивільняється при взаємодії нітриту з трихлороцтовою кислотою:



Алкілнітриди кількісно визначають газовою хроматографією. Відома формула, за якою можна визначити вміст алкоголю A в організмі людини в г:

$$A = m \times r \times (C + \beta_{60} \times T) + A_{\text{шлунку}}$$

Де m – маса тіла людини, кг;

r – фактор редукції (розподілу) алкоголю в організмі і в крові, що дорівнює 0,66;

C – концентрація алкоголю в крові;

β_{60} – швидкість метаболізму етанолу в організмі (найчастіше 0,15 ‰ на годину); проміле, ‰ – 0,001 частина якоїсь величини.

T – час, що пройшов з моменту прийняття алкоголю, год;

$A_{\text{шлунку}}$ – вміст етанолу в шлунку, г.

3.2. ФЕНОЛИ

Феноли – спирти, в яких гідроксильна група приєднана до ароматичного кільця.

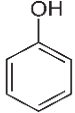
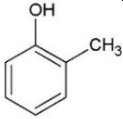
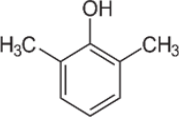
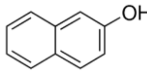
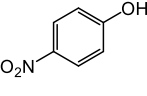
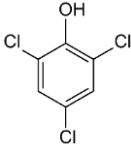
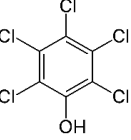
ВЛАСТИВОСТІ. Фенол, карбонова кислота, – безбарвна кристалічна речовина зі своєрідним запахом. Незаміщений фенол розчинний у воді, добре розчинний у метанолі, етанолі, діетиловому етері, хлороформі, розчинах лугів. Незаміщений фенол відомий своїми антисептичними властивостями, які пов'язані з його денатуруючими властивостями.

Більшість фенолів мають слабкі кислотні властивості. Незаміщений фенол є дуже слабкою кислотою з pK_a 10. При приєднанні до молекули фенолу електронодонорних замісників – алкільних замісників кислотність сполук трохи зменшується. Присутність нітро-груп в 2,4,6 положенні (пікринова кислота) значно підвищує кислотні властивості молекули внаслідок делокалізації від'ємного заряду ароматичного кільця і одночасної електроноакцепторної дії нітро-замісників.

В таблиці 1 наведені деякі фізичні властивості фенолів. З представлених даних видно, що незаміщений фенол і крезолі є найбільш розчинними у воді. Незаміщений фенол та феноли з короткими алкільними замісниками є більш

леткими порівняно з іншими фенолами. Найбільш токсичними є хлор- і нітрофеноли.

Таблиця 1. Деякі фізичні властивості і токсичність фенолів

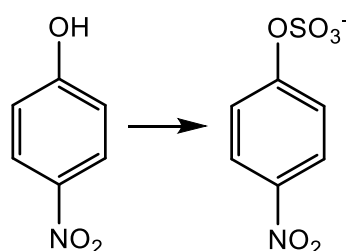
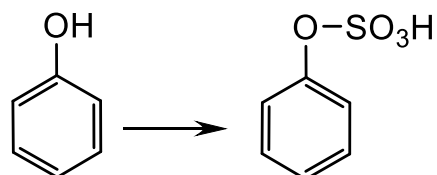
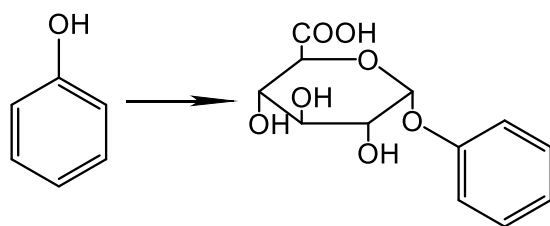
Назва	Структура	М _г , г/моль	T _{кип} °C	Розчинність у воді, г/л	Log P	pK _a	LD ₅₀ мг/кг миші (орально)	ГДК питної води мг/л
фенол		94,1	182	83	1,48	9,95	270	0,001
о-крезол		108,1	191	31 (40 °C)	1,96	10,32	344	0,02
2,6- ксилено л		122,2	203	8	2,4	10,59	296	0,50
2- нафтол		144,2	285	0,7	2,7	9,51	2000	–
4-нітро- фенол		139,1	279	11,6	1,9	7,15	200 канцероген	–
2,4,6- трихлор -фенол		197,5	246	0,8	3,69	6,2	100	0,004
пента- хлор- фенол		266,3	309	0,02	5,1	4,70	70 можливий канцероген	0,001

ВИКОРИСТАННЯ. Феноли широко використовують при виробництві барвників, пестицидів, лікарських засобів, поверхнево-активних речовин (ПАР), полімерних матеріалів – фенолформальдегідних смол, епоксидних смол і полікарбонатів. Заміщені феноли є продуктами нафтопереробної, лакофарбної, лісохімічної, коксохімічної промисловості. Виробництво фенолів в світі є

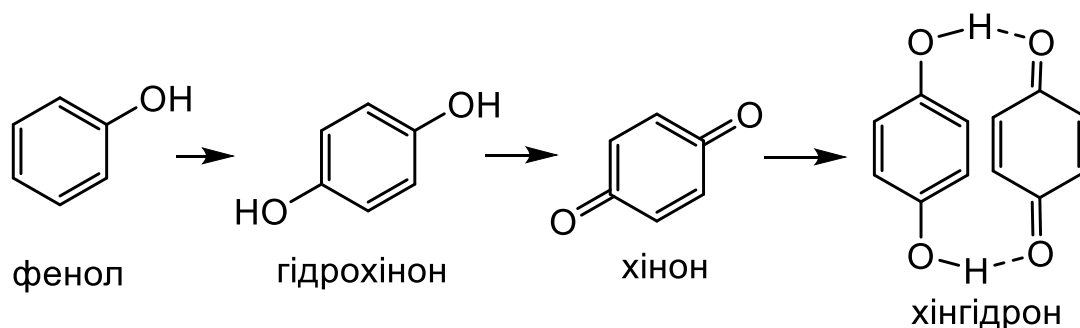
значним, світове виробництво лише незаміщеного фенолу на рік становить біля 10 млн т.

ТОКСИЧНІСТЬ. Деякі феноли утворюються в невеликих кількостях в живих організмах в результаті метаболічних процесів. Найбільш токсичними вважаються промислові феноли, які утворюються і використовують при різних виробництвах, це - незаміщений фенол, хлорфеноли, алкілфеноли, нітрофеноли. До високотоксичних речовин відносять вільний фенол, хлорфеноли з різним вмістом хлор-радикалів, нітрофеноли. Токсичність фенолів збільшується зі збільшенням кількості галоген-радикалів, нітро-груп, довжини та кількості алкільних радикалів. Стійкість та здатність до біоаккумуляції фенолів зростає зі збільшенням довжини та кількості алкільних, галоген-, нітро-радикалів. Такі феноли відносять до летких фенолів. До нелетких фенолів відносять багатоатомні феноли: гідрохінон, пірокатехін, резорцин, пірогалол. Леткі феноли є нейротоксикантами. Вони легко потрапляють в організм через дихальні шляхи, проникають через шкіру, навіть неушкоджену, швидко транспортуються в кров і переносяться по всьому організму. Пил, пари та розчини фенолів подразнюють слизові оболонки очей, дихальних шляхів, шкіру, викликають хімічні опіки. Незаміщений фенол і частина хлорвмісних, нітровмісних фенолів відносять до високотоксичних сполук і є канцерогенами, наприклад, LD₅₀ незаміщеного фенолу дорівнює 270 мг/кг, канцерогенами вважають моно- і динітрозаміщені феноли.

МЕТАБОЛІЗМ. Деякі феноли виводяться у незмінному виді, хоча більшість фенолів частіше підлягає лише другій фазі біотрансформації, в результаті чого утворюються кон'югати фенолів з сульфатом і глюкуроною кислотою. Метаболіти фенолів є менш токсичними і більш полярними сполуками порівняно з вихідними токсикантами.



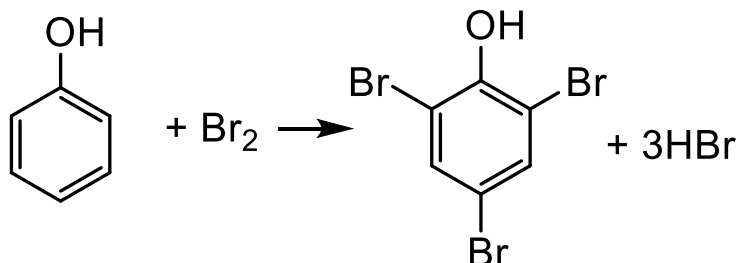
Частина одноатомних фенолів метаболізує з утворенням двохатомних фенолів. Наприклад, фенол перетворюється у гідрохінон, хінон, хінгідрон. На наступному етапі біотрансформації феноли утворюють глюкуроніди і сульфати.



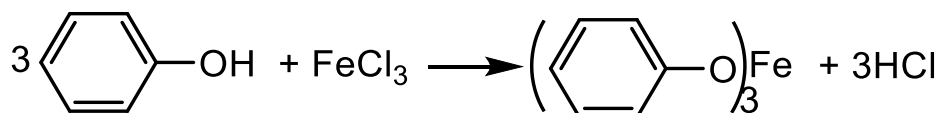
ВИДІЛЕННЯ. Об'єктами аналізу при визначенні фенолів є кров, сеча, нирки, печінка. Феноли, як і аліфатичні спирти, можна виділяти з біозразків перегонкою з водяним паром після підкислення розчинів щавлевою кислотою до рН 2 – 2,5. Для вилучення фенолів з дистилату спочатку додають гідрокарбонат натрію, що зв'язує леткі кислоти, а потім екстрагують феноли, що не прореагували з NaHCO_3 , за допомогою діетилового етеру.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ. Реакція з бромною водою. Гідроксильна група активує ароматичне кільце до реакцій електрофільного заміщення і бромовання фенолів відбувається швидко і без каталізатора. До 1% водного або спиртового

розчину досліджуваного розчину додають бромну воду і спостерігають її знебарвлення, можливо утворення жовтого осаду трибромфенолу. Реакція є достатньо чутливою, але неспецифічною. Її використовують для підтвердження відсутності фенолу, але не для підтвердження його наявності.

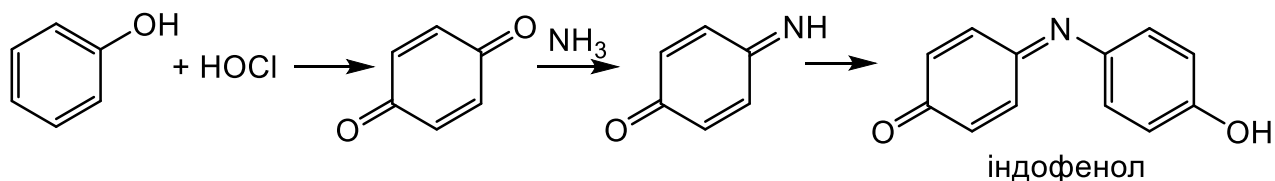


Реакція з хлоридом заліза: до 1% водного або спиртового досліджуваного розчину додають 1-2 краплі 0,1% водного розчину FeCl_3 . Поява яскравого фіалкового забарвлення свідчить про наявність фенолів, енолів.



Заважають: амінокислоти, оксими, гідроксамові кислоти.

Реакція утворення індофенолу. До водного розчину фенолу додають краплю аніліну і окисник: гіпохлорит або хлорну або бромну воду. Виникає брудно-синє забарвлення, яке змінюється на чисто синє при додаванні аміаку.



За даною реакцією взаємодіють феноли, що мають вільну фенольну групу в *n*-положенні.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. Кількісне визначення фенолів проводять методами газової або вискоєфективної рідинної хроматографії. Можлива попередня дериватизація оцтовим ангідридом з ГХ визначенням продуктів ацетилювання, дериватизація з 3,5-динітробензилхлоридом, *N,O*-біс(триметилсиліл)-трифтор-ацетамідом, іншими силілуєчими реагентами.

3.3. ЛЕТКІ ТОКСИКАНТИ

Леткі токсиканти – це токсичні речовини органічної або неорганічної природи з високою леткістю.

ВЛАСТИВОСТІ. Леткі токсиканти мають:

- Високу леткість
- високу ліпофільність (не завжди)
- добре розчиняються в органічних розчинниках
- головні органи, що ушкоджуються – центральна нервова система, печінка, нирки.

Більшість летких токсикантів погано розчинні у воді, однак перетворюються у водорозчинні гідрофільні метаболіти і легко виводяться з сечею та жовчю. Також вони можуть виділятися з організму органами дихання у незмінному виді.

В судовій медицині легкою отрутою називають речовину, що можна виділити з біологічного зразку перегонкою з водяною парою. До летких токсикантів відносять:

- коротколанцюгові аліфатичні вуглеводні та їх галогенпохідні
- циклічні аліфатичні вуглеводні та їх галогенпохідні
- ароматичні вуглеводні та їх галогенпохідні
- коротколанцюгові аліфатичні спирти та феноли, їх галоген- та алкилпохідні
- коротколанцюгові карбонільні сполуки
- низькомолекулярні карбонові кислоти та їх естери
- леткі неорганічні токсиканти
- складні суміші нафтопродуктів – бензини і керосини.

Для летких токсикантів характерно:

- легкість проникнення крізь біологічні мембрани шляхом пасивної дифузії
- абсорбція в дихальних шляхах
- швидке всмоктування в кров

- швидкий розподіл в організмі і швидкість встановлення рівноваги розподілу токсикантів між повітрям в дихальних шляхах та кровоносними судинами.
- Досить малий період напіввиведення з організму

Взагалі всі хлорпохідні аліфатичних і ароматичних вуглеводнів мають певну токсичність. Прийнято вважати, чим більше атомів хлору міститься в молекулі токсиканту, тим більш токсичним він є. Найменш токсичним вважається хлоральгідрат, який застосовується як седативний або протисудомний засіб в медицині.

До коротколанцюгових аліфатичних Галогеновуглеводнів, що широко використовують в якості органічних розчинників, відносять хлороформ, чотиріхлористий вуглець (тетрахлорметан), 1,2-дихлоретан, метиленхлорид (дихлорметан), 1,1,2-трихлоретилен, тетрахлоретилен (перхлоретилен), хлоральгідрат. Найбільш вживані органічні розчинники даного класу - це метиленхлорид, хлороформ, дихлоретан.

Леткі токсиканти легко адсорбуються, потрапляючи в легені, крізь шкіру і шлунково-кишковий тракт. Ліпофільність летких токсикантів збільшується, а леткість зменшується зі збільшенням молекулярної маси.

Діти і особи похилого віку – найбільш чутливі до летких токсикантів. Допустимі дози для них і дорослих відрізняються в 2-3 рази. Чим менший вік дитини, тим більше токсичною є летка отрута при однаковій дозі порівняно з дорослою людиною.

ГАЛОГЕНОВУГЛЕВОДНІ

ВЛАСТИВОСТІ. Галогеновуглеводні – безбарвні, прозорі, леткі рідини з характерним запахом. Мають низькі температури кипіння, високу густину – набагато важчі за воду, пари важчі за повітря, розчинні у діетиловому етері, етанолі, бензині. Слабко розчинні у воді. В таблиці наведені деякі властивості Галогеновуглеводнів, а саме коротколанцюгових хлоровуглеводнів. Як видно з наведених даних в таблиці 2, найбільш розчинним у воді є хлоральгідрат і

метиленхлорид, інші хлорвуглеводні розчинні у воді дуже мало. За токсичністю хлорвуглеводні відносять до помірно токсичних або високотоксичних речовин. З наведених хлорпохідних найбільш токсичними є тетрахлорметан і перхлоретилен.

Таблиця 2. Деякі фізичні властивості і параметри токсичності хлорвуглеводнів

сполука	Хімічна формула	М, г/моль	T _{кип} °С	Розчинність у воді (20°С, г/л)	LD ₅₀ (г/кг), орально, миші
Метиленхлорид		85	40	13	1,25
Хлороформ		119	61,2	0,23	0,70
Тетрахлорметан		153,8	76,8	0,08	0,01
Хлоральгидрат		165,4	98	Добре розчинний	1,1
Тетрахлоретилен (перхлоретилен)		165,8	121	0,15	0,003

Галогеновуглеводні легко проникають в організм через легені, шкіру і шлунково-кишковий тракт, викликаючи подразнення слизових оболонок, шкіряних покривів. Дані токсиканти швидко розподіляються по організму. Токсиканти, що надходять через легені, можуть викликати набряк легенів. Відомі випадки навмисного прийому летких токсикантів, в тому числі галогеновуглеводнів, як наркотичних речовин перорально або інгаляційним шляхом. Найбільш токсичними вважають тетрахлорметан, трихлорметан (хлороформ), тетрахлоретилен.

ВИКОРИСТАННЯ. Галогеновуглеводні – великий клас летких токсикантів, що має широке використання. Схожість властивостей Галогеновуглеводнів обумовлює схожість їх застосування. Галогенопохідні вуглеводнів використовують як органічні розчинники в:

- хімічному аналізі;
- органічному синтезі (виробництво полімерів, фреонів)
- лакофарбній промисловості;
- хімічній чистці одягу, інших матеріалів
- фармацевтичній промисловості
- виробництві пестицидів
- як хладові, скелюючі агенти

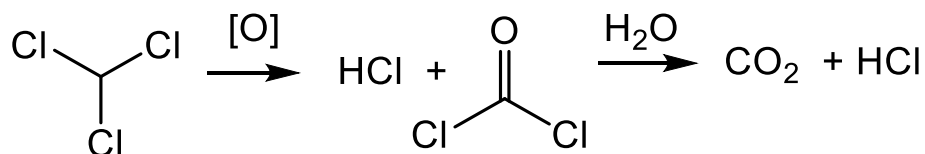
Виробництво в світі галогеновуглеводнів перевищує 1 млн. т.

ТОКСИЧНІСТЬ. Галогеновуглеводні – токсиканти, що негативно впливають на нервову систему, є гемато- і нефротоксикантами, викликають подразнення шкіри. Хлороформ, метиленхлорид, інші галогеновуглеводні швидко виводяться з організму. Це пов'язано з інтенсивною дифузією токсиканту з крові в різні тканини. Хлороформ і тетрахлоретилен відносять до можливих канцерогенів. Тетрахлорметан (чотирихлористий вуглець) є класичним гепатотоксином.

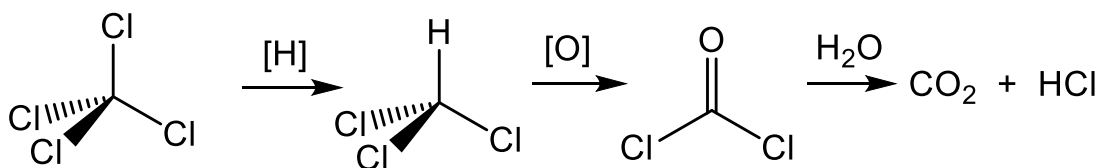
МЕТАБОЛІЗМ. Галогеновуглеводні можуть метаболізувати з утворенням фосгену, трихлороцтової кислоти, поступово відщеплювати атоми хлору у формі хлоридної кислоти, утворювати глюкуронідні, глутатіонові кон'югати.

При зберіганні під впливом світла, температури та інших факторів хлороформ метаболізує до фосгену, діоксиду вуглецю та хлоридної кислоти. Тетрахлорметан також спочатку перетворюється на хлороформ, і далі біотрансформація може проходити таким же чином, як для хлороформу. Особливо небезпечними серед хлоровуглеводнів є трихлоретилен і тетрахлоретилен, що виділяють фосген навіть при дії сонячного світла.

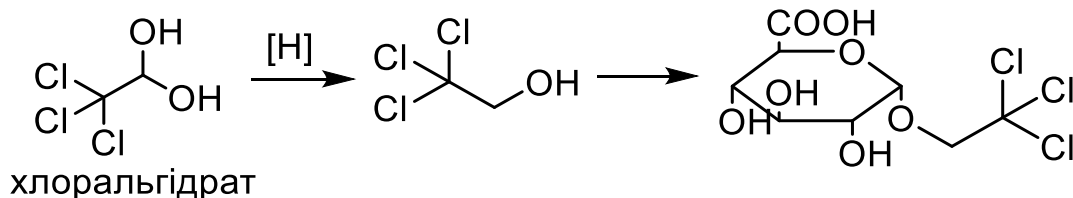
Метаболізм хлороформу також може приводити до утворення високотоксичного фосгену, який надалі перетворюється на CO_2 і хлороводень:



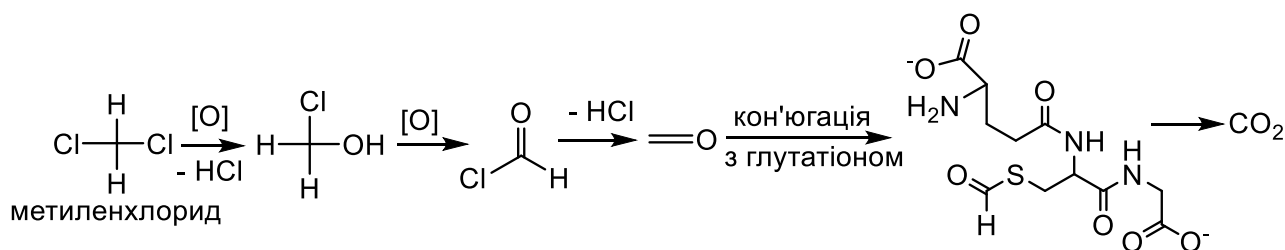
При біотрансформації чотирихлористого вуглецю утворюється хлороформ і далі відбуваються ті ж самі перетворення, що і в попередніх реакціях:



При перетвореннях хлоральгідрату спочатку утворюється трихлоретиловий спирт, в слідових кількостях може утворюватися трихлороцтова кислота. На другій фазі метаболізму проходить кон'югація з глюкуроною кислотою, виводиться хлоральгідрат у формі глюкуроніду трихлоретилового спирту:

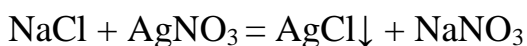
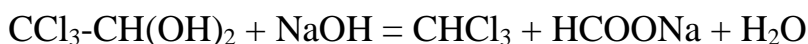


Дихлорметан (метиленхлорид) при біотрансформації може утворювати як кон'югати з глюкуроною кислотою, так і з глутатіоном. При цьому дихлорметан підлягає реакціям окиснення, дегалогенування, при яких утворюється метанол і формальдегід. На другій стадії метаболізму утворюється кон'югат формальдегіду з глутатіоном або метанолу з глутатіоном. Після відщеплення глутатіону іде повне окиснення метаболітів до CO_2 :



ІДЕНТИФІКАЦІЯ. Для відокремлення галогеноуглеводнів використовують відгонку з водяною парою.

Для ідентифікації хлороформу і інших хлоровуглеводнів застосовують **реакцію розкладу зі спиртовим р-ном лугу** при нагріванні з подальшим підкисленням р-ну сумішшю $\text{HNO}_3 + \text{AgNO}_3$, що приводить до помутніння розчину або утворення білого осаду хлориду срібла AgCl :



Реакція є малочутливою, неспецифічною, її використовують для підтвердження відсутності хлороформу.

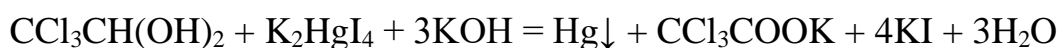
Реакція з лужним розчином сульфату міді. До розчину, що містить перегнаний галогеноуглеводень, додають розчин лугу до лужної реакції і декілька крапель сульфату міді. Суміш обережно нагрівають на водяній бані – утворюється жовтий осад $\text{Cu}(\text{OH})_2$, який змінюється на цегляно-червоний осад Cu_2O .

Як вказувалося вище, при нагріванні в лужному середовищі хлорвуглеводні розкладаються з утворенням формиату і хлориду натрію або хлоридної кислоти. Форміат відновлює мідь(II) до міді(I), в результаті чого утворюється червоний осад Cu_2O :



Дану реакцію виконують для підтвердження наявності хлоральгідрату та хлороформу. Тетрахлорметан не утворює формиат при розкладі лугом, тому не дає червоного осаду Cu_2O . Тому дану реакцію не можна використовувати для ідентифікації чотирьохлористого вуглецю.

Реакція з реактивом Несслера. Хлоральгідрат можна ідентифікувати з реактивом Несслера. При додаванні до перегнаного хлоральгідрату декількох краплин реактиву Несслера - суміші тетраїодомеркуріату калію і гідроксиду калію утворюється червоний осад HgO , який поступово відновлюється до сірувато-зеленуватого осаду металеві ртуті:



Реакція є чутливою. Даній реакції не заважають хлороформ і чотирьохлористий вуглець.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ алкілгалогенідів проводять після відгонки токсикантів методом газової хроматографії з використанням полуменево-іонізаційного (ПІД), електронозахватного (ЕЗД) або мас-детекторів.

АРОМАТИЧНІ ВУГЛЕВОДНІ


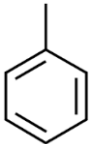
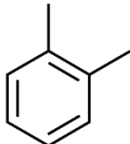
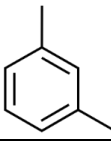
Найбільш поширені серед ароматичних вуглеводнів в довкіллі – бензен, толуен, етилбензен та ксилени. Ці сполуки мають загальну аббревіатуру – ВТЕХ, що розшифровують як **B**enzene, **T**oluene, **E**thylbenzene, **X**ylenes. ВТЕХ відносять до 10 найважливіших речовин хімічної промисловості.

ВЛАСТИВОСТІ. ВТЕХ мають наступні властивості:

- Леткі
- Безбарвні рідини з характерним запахом
- Легко займаються
- Слабко розчинні у воді
- Розчинні в органічних розчинниках
- Є достатньо інертними

- Толуен та ксилени легше окиснюються порівняно з бенzenом і легше взаємодіють з електрофільними реагентами, напр., галогенами. Деякі властивості ВТЕХ наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Вибрані параметри ароматичних вуглеводнів

сполука	Структура	Молярна маса, г/моль	T _{кип} , °C	Розчинність у воді, мг/л	Константа Генрі, атм м ³ /Па	log K _{ow}	LD ₅₀ г/кг
бензен		78	80,1	1780	5,5·10 ⁻³	2,1	1
толуен		92	110,8	535	6,6·10 ⁻³	2,7	5
о-ксилен		106	144,4	175	6,7·10 ⁻³	2,8	4
м-ксилен		106	139	135	6,7·10 ⁻³	3.2	4

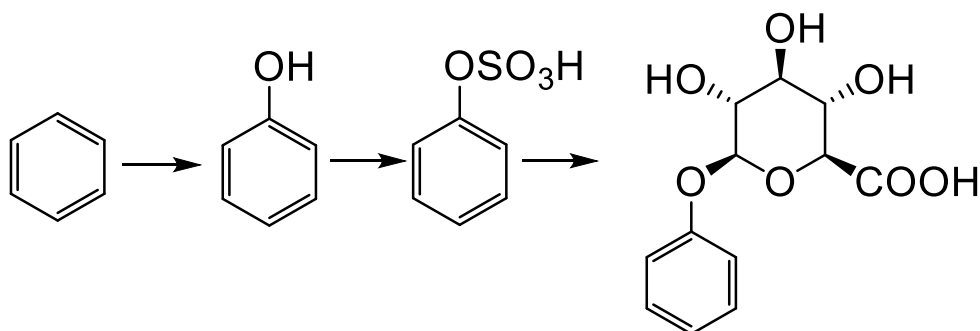
ВИКОРИСТАННЯ. Основними джерелами надходження ВТЕХ вважаються нафтопереробні підприємства, хімічний синтез, викиди автотранспорту (наприклад, бензен і толуен становлять до 7-9 % хімічного складу бензину), виробництво фарб, резин, полімерів, лікарських засобів, пестицидів. Підвищений вміст ВТЕХ можливий в морській воді біля нафтових, газових родовищ, концентрація ВТЕХ в них може становити до 1 г/л. В світі щорічно виробляють до 10 млн. т бензену і толуену.

ТОКСИЧНІСТЬ. ВТЕХ є нейротоксикантами, тобто вони мають токсичну дію на центральну нервову систему, головний та кістковий мозок людини, кровоносну систему, ШКТ, імунну систему. Ознаки інтоксикації проявляються при концентрації в крові >1,0 мг/л. Бензен є можливим канцерогеном, може викликати гостру лейкемію. LD₅₀ для ВТЕХ дорівнює 1 г/кг і більше (див. табл.

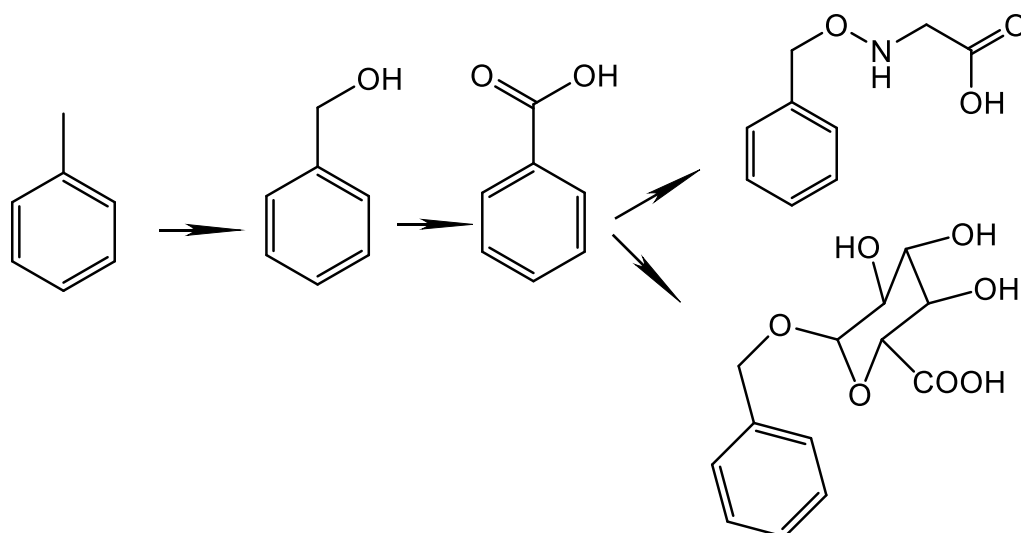
3), їх токсична дія виявляється у здатності зв'язуватися з білками, ДНК і РНК. Ароматичні вуглеводні відносять до помірно токсичних, вони мають досить низькі величини ГДК для води і повітря, напр., ГДК бензену для питної води становить 5 мкг/л, ГДК толуену - 100 мкг/л.

МЕТАБОЛІЗМ. Ароматичні вуглеводні швидко всмоктуються організмом - до 50-90% від загального вмісту. Період напіввиведення аренів відрізняється: від 30 хв (до 20%) до 5 днів (до 80%). Більшість метаболітів виводиться з сечею в період до 5-и діб, час утримання в організмі для бензену – до 1 дня; для толуену - до 3 днів; для ксиленів - до 5 днів. До 20% вмісту токсикантів виводяться з видихуваним повітрям.

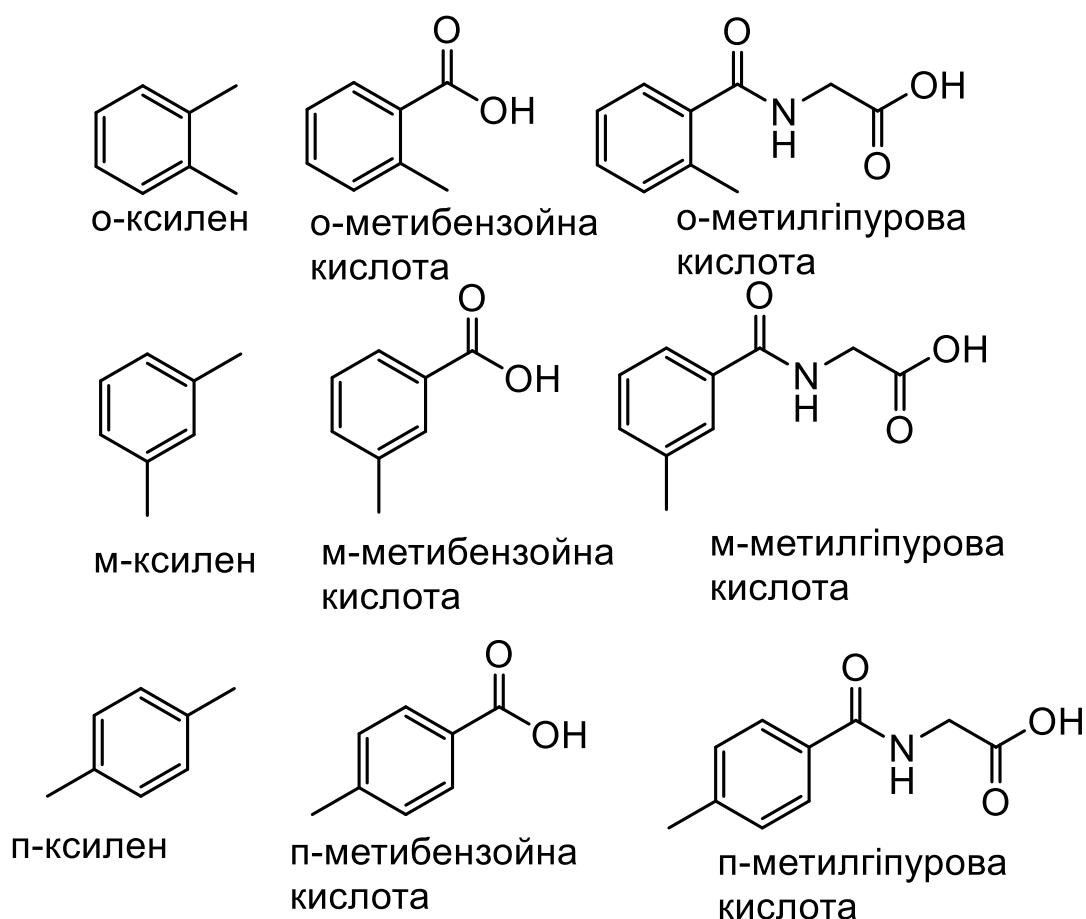
Основні метаболіти: для бензену: фенол, пірокатехін; для толуену і ксиленів: бензойна і метилбензойні кислоти. На другій стадії біотрансформації бензен утворює сульфати і глюкуроніди:



Толуен і ксилени утворюють глюкуроніди:

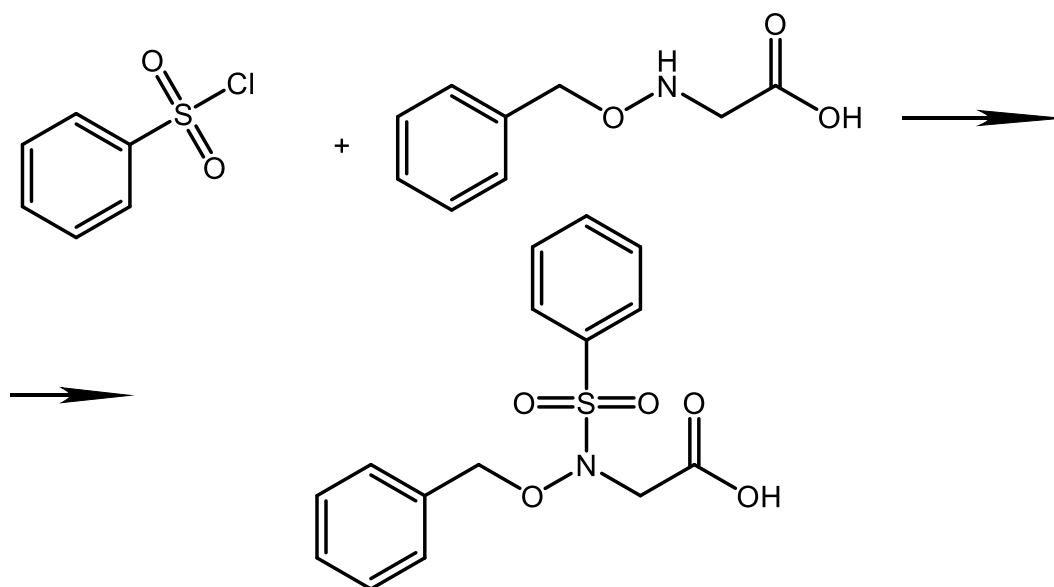


Також вони можуть утворювати гіпурові та метилгіпурові кислоти:



Ідентифікацію толуену можна провести за тестом на його метаболіт – гіпурову кислоту – кон'югат бензойної кислоти і гліцину. До суміші водного розчину піридину та бензенсульфоніл хлориду додають зразок, що містить гіпурову кислоту – кон'югат бензойної кислоти з гліцином і отримують

червонувате забарвлення розчину. У відсутності метаболіту толуену розчин має бути слабо жовтим.



ПРОБОПІДГОТОВКА І КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ летких аренів. Перед кількісним визначенням необхідний гідролізний розклад кон'югантів аренів. Для цього до біологічної проби додають метанол, розчин ферменту глюкоронідази і термостатують 3 год. при 65 °С. Далі проводять екстракцію і відділення органічної фази за допомогою центрифугування. Після очистки зразку аналіти визначають методом ГХ/МС або ГХ/ПД.

НЕОРГАНІЧНІ ГАЗИ

До розповсюджених в довкіллі отруйних неорганічних газів відносять монооксид вуглецю (чадний газ) CO, сірководень H₂S, аміак NH₃, діоксид сульфуру SO₂, діоксид нітрогену NO₂. Дуже небезпечною легкою речовиною є ціаністий водень HCN, розчин якого у воді ціаністою кислотою, високотоксичними є і її солі – ціаніди.

Токсичні неорганічні гази є леткими, можуть бути присутніми в якості домішок в повітрі, потрапляють в організм інгаляційним шляхом. Розглянемо деякі з токсичних неорганічних газів.

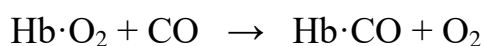
МОНООКСИД ВУГЛЕЦЮ

ВЛАСТИВОСТІ. Монооксид вуглецю – газ без запаху і кольору, горить синім полум'ям з утворенням діоксиду CO₂. Температура кипіння при 1 атм становить 191,5 °С. Молекулярна маса CO (28,01) близька до молекулярної маси повітря (приблизно 29). Він добре змішується з повітрям у будь-якій пропорції. Монооксид вуглецю – горючий газ, може бути джерелом палива і утворювати вибухонебезпечні суміші з повітрям. CO енергійно реагує з киснем, ацетиленом, хлором, фтором і закисом нітрогену. Окис вуглецю не виявляється людиною ні зором, ні на смак, ні на запах. CO лише слабо розчинний у воді, сироватці крові та плазмі. Його розчинність у воді досить висока і становить 3,54 мл/100 мл при 0 °С, 2,14 мл/100 мл при 25 °С і тиску 1 атм. При 1 атм та 20 °С концентрація CO в 1ррт дорівнює 1,165 мг/м³.

ДЖЕРЕЛА НАДХОДЖЕННЯ. CO утворюється в результаті неповного згоряння органічного палива, наприклад, деревини, бензину, вугілля, природного газу. До джерел надходження монооксиду вуглецю відносять:

- Побутовий природний газ
- Доменний, коксовий газ на металургійних заводах
- Викиди транспорту – можуть містити до 13% CO
- Газові обігрівачі, що неправильно експлуатуються
- Дим під час пожеж
- Тютюновий дим – можуть містити до 1 % CO
- Вулканічні гази – можуть містити до 6 % CO

ТОКСИЧНІСТЬ. В основі дії CO лежить його висока спорідненість до заліза (II) гемоглобіну, яка майже в 200 разів вища, ніж спорідненість оксигену до заліза (III) гему. Тому CO витісняє оксиген з його сполуки з гемоглобіном і утворює стійку сполуку карбоксигемоглобін, при цьому кров втрачає здатність переносити оксиген до тканин організму:

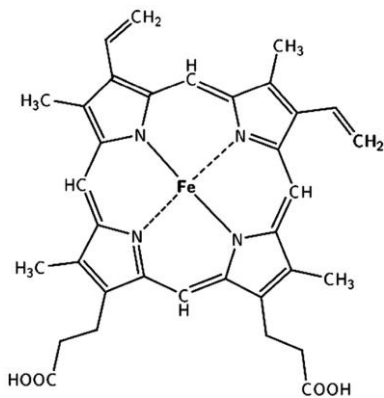


де $\text{Hb} \cdot \text{O}_2$ - оксигемоглобін; $\text{Hb} \cdot \text{CO}$ – карбоксигемоглобін.

Рівень чадного газу в повітрі під час гострих заторів може досягати 400 ppm; крім того, в приміщенні, де палять, значно підвищується вміст CO, що суттєво впливає на організм як курців, так і тих, хто не палить, але знаходиться поруч. Найбільш сильно страждають такі органи людини, як серце і кісний мозок, загострюються розлади дихання.

МЕТАБОЛІЗМ. В організмі людини монооксид вуглецю реагує з гемоглобіном з утворенням карбоксигемоглобіну. Гемоглобін - це сполука гема з білком глобіном (гем-комплекс заліза (II) з протопорфірином). У гемі залізо пов'язано двома ковалентними зв'язками з атомами нітрогену двох пірольних кілець і двома зв'язками з атомами нітрогену інших пірольних кілець. Ще одним зв'язком залізо зв'язується з білком, іншим зв'язком – з різними лігандами (оксиген, ціанід, діоксид вуглецю та інших.)

CO ушкоджує білок мієлін, що входить до складу оболонки нервових клітин. Порушується вуглеводневий обмін.



гем-комплекс заліза (II) з протопорфірином

ІДЕНТИФІКАЦІЯ. Реакція з розчином гідроксиду натрію (проба Гоппе-Зейлера). До певного об'єму крові (наприклад, 0,5 мл) додають таку ж кількість 30% розчину NaOH. Кров, що містить карбоксигемоглобін, залишається червоною, що не містить – буріє.

Реакція з гексаціанофератом калію $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (проба Бюркера). Пробу крові 0,1 мл розводять водою в 100 разів. До отриманого розчину додають

декілька крапель 1% розчину $K_3Fe(CN)_6$. Кров, що містить карбоксигемоглобін, залишається червоною, що не містить – жовтуватого кольору.

Реакція з сульфатом міді $CuSO_4$ (проба Залеського). 0,1 мл зразка крові розводять в 100 разів. До 5 мл проби додають 5 крапель 10% розчину $CuSO_4$. Суміш добре збовтують. Кров, що містить карбоксигемоглобін, стає пурпурно-червоною, що не містить – зеленуватого кольору.

Описані вище якісні реакції на карбоксигемоглобін є малочутливими і непридатні для визначення низьких концентрацій карбоксигемоглобіну.

Кількісне визначення монооксиду вуглецю. Карбоксигемоглобін визначають кількісно спектрофотометричним методом, який базується на взаємодії різних гемоглобінів з відновниками (сульфідом амонію $(NH_4)_2S$, дитіонітом натрію $Na_2S_2O_4 \cdot 2H_2O$). Всі сполуки гемоглобіну – оксигемоглобін, метгемоглобін, за винятком карбоксигемоглобіну, відновлюються до дезоксигемоглобіну. Спектр поглинання дезоксигемоглобіну має одну полосу поглинання з максимумом при 557 нм. Карбоксигемоглобін не відновлюється, його спектр залишається з двома максимумами в області 460 – 620 нм. (рис.).

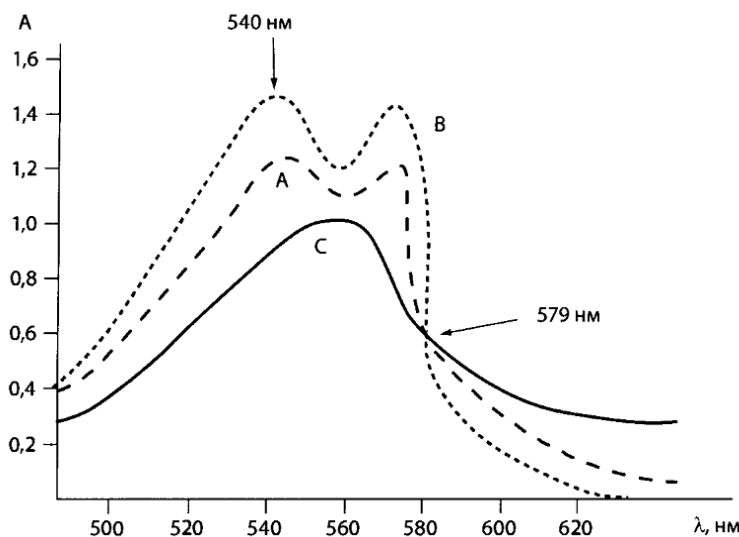


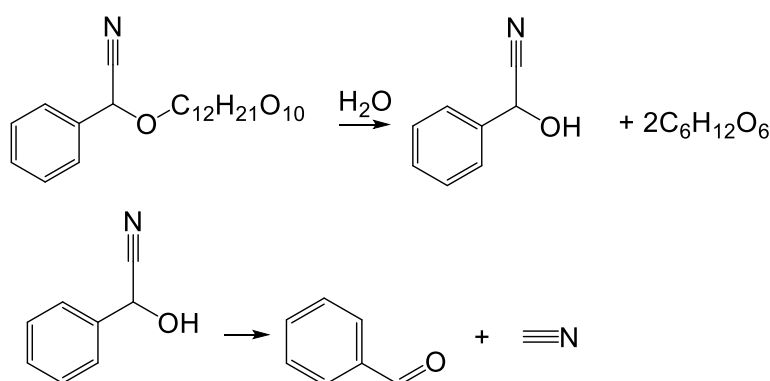
Рис. Спектри поглинання карбоксигемоглобіну (в), дезоксигемоглобіну (с), їх суміші (а).

Для аналізу кров поділяють на три частини. Одну частину залишають без зміни – аналіт, що визначають; іншу частину – насичують монооксидом вуглецю до 100% вмісту карбоксигемоглобіну і використовують в якості стандарту, третю частину – насичують киснем до повного витіснення монооксиду вуглецю, тобто отримують 100% оксигемоглобіну. До кожного розчину додають певну кількість дитіонату і вимірюють оптичну густину при двох довжинах хвилі – 540 нм і 579 нм (ізобестична точка). Розраховують вміст карбоксигемоглобіну за відношенням $\frac{A_{540}}{A_{579}}$ для всіх трьох розчинів за формулою:

$$C(Hb \cdot CO), \% = \frac{A_{540}/A_{579} (\text{аналіт}) - A_{540}/A_{579} (Hb \cdot O_2)}{A_{540}/A_{579} (Hb \cdot CO) - A_{540}/A_{579} (Hb \cdot O_2)}$$

ЦІАНІСТИЙ ВОДЕНЬ

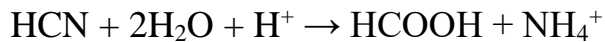
ДЖЕРЕЛА НАДХОДЖЕННЯ. Ціанідна кислота та її солі ціаніди зустрічається в малих кількостях в рослинах. Дані сполуки вивільняються з глікозидів – природних сполук, що містяться у кісточках вишень, абрикос, персиків, інших кісточкових плодах. Так, глікозид амігдалін розкладається з вивільненням ціанідної кислоти, глюкози і бензойного альдегіду:



Крім природного походження ціаніди мають і антропогенне походження. Ціаніди натрію і калію широко застосовують для гальванічного вилучення благородних металів із кольорових руд, в ювелірному виробництві. Цей метод базується на здатності ціанідів утворювати дуже стійкі і добре розчинні у воді

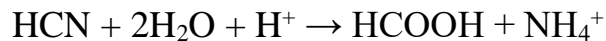
ціанідні комплекси з благородними металами. Також деякі комплексні ціаніди, наприклад, золота, срібла $K[Au(CN)_2]$, $K[Ag(CN)_2]$, прості ціаніди калію і натрію KCN , $NaCN$ застосовують для боротьби зі шкідниками в сільському господарстві.

ВЛАСТИВОСТІ. У присутності сильних мінеральних кислот ціанідна кислота та її солі можуть піддаватися гідролізу:

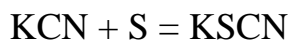


МЕТАБОЛІЗМ. Похідні синильної кислоти швидко руйнуються в організмі після смерті внаслідок:

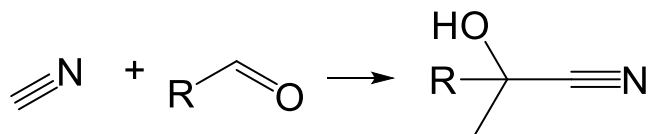
- ✓ гідролізу HCN :



- ✓ перетворення у роданіди під впливом ферменту роданізи:



- ✓ приєднання до речовин, що містять карбонільну групу:



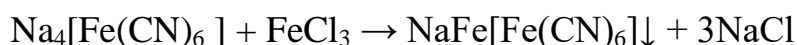
- ✓ комплексоутворення з іонами заліза гема.

ТОКСИЧНІСТЬ. Ціанідна кислота і ціаніди вважаються сильними отрутами. Ціанідна кислота пригнічує фермент цитохромоксидазу і клітини не засвоюють кисень, що надходить із кров'ю. Настає клітинне кисневе голодування. Ціанідна кислота і ціаніди інгібують гемоглобін внаслідок утворення міцних ковалентних зв'язків між залізом гема і ціанід-іонами.

Смертельною дозою ціанідної кислоти вважають 0,05 – 0,1 г, смертельною дозою KCN – 0,15 – 0,25 г.

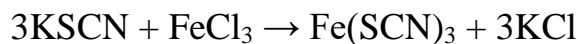
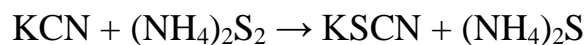
ВИДІЛЕННЯ І ІДЕНТИФІКАЦІЯ. При пробопідготовці зразків ціанідну кислоту з біологічного зразку відганяють з водяним паром після підкислення біоматеріалу щавлевою або винною кислотами, дистилат збирають у розчин гідроксиду натрію.

Реакція утворення берлинської лазурі. До лужного розчину, що містить ціанід, додають декілька крапель розчину сульфату заліза (II) FeSO_4 , що містить Fe(III) . Розчин добре перемішують, нагрівають майже до кипіння. Після чого розчин підкислюють до рН 3-4 хлоридною кислотою і спостерігають утворення темно-синього осаду. В результаті реакції також може утворюватися бурий осад гідроксиду заліза Fe(OH)_3 .



Реакція достатньо чутлива – до 20 мкг на пробу, специфічна.

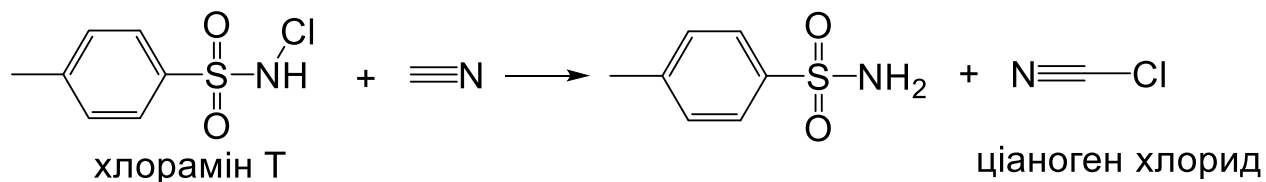
Реакція утворення тіоціанату заліза (III). При нагріванні ціанідів з розчином полісульфіду амонію утворюється тіоціанат, який з хлоридом заліза (III) утворює тіоціанатний комплекс заліза криваво-червоного кольору. Комплекс є добре розчинним у воді, екстрагується полярними розчинниками, наприклад, ізо-аміловим спиртом.:



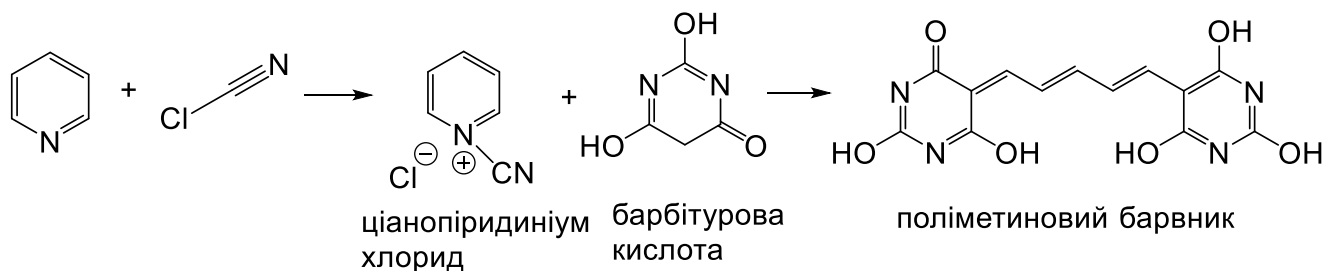
До досліджуваного розчину додають декілька крапель концентрованого розчину полісульфіду амонію, суміш упарюють на водяній бані до невеликого об'єму. До випареної рідини по краплях додають розчин хлороводневої кислоти до слабкокислої реакції (до рН 3-5), і додають краплю розчину хлориду заліза (III). Поява криваво-червоного забарвлення вказує на наявність ціанідів у розчині. При збовтуванні забарвленого розчину з діетиловим етером або ізо-аміловим спиртом органічний шар забарвлюється в червоний колір внаслідок екстракції тіоціанатного комплексу заліза (III). Межа виявлення: 10 мкг ціанідної кислоти на пробу.

КІЛЬКІСНЕ ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. Метод базується на реакції утворення поліметинового барвника з використанням піридин-барбітурового реактиву (EPA method 9014). До сильнолужного розчину (рН \approx 13)

відігнаної ціанідної кислоти додають надлишок розчину хлораміну Т при рН<8. Суміш перемішують і чекають 2 хв при кімнатній температурі проходження реакції:



Після чого додають розчин піридин-барбітурового реагенту, розчин перемішують. Вимірюють оптичну густину утвореного поліметинового барвника через 15 хв відносно холостого розчину при 578 нм. Чутливість методу достатньо висока і становить 20 мкг/л.

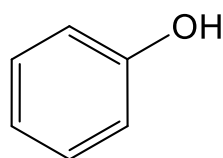


Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КЛАСІВ ЕКТОКСИКАНТІВ

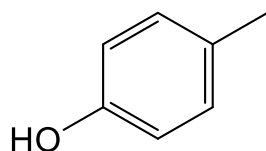
До основних органічних токсикантів довкілля відносять феноли, нафтопродукти, пестициди, інші сполуки.

4.1. ФЕНОЛИ

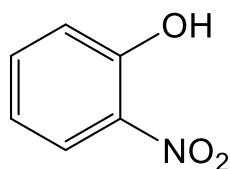
ДЖЕРЕЛА НАДХОДЖЕННЯ. Невеликі кількості природних фенолів присутні в довкіллі. Вони утворюються при процесах метаболізму різних організмів, при біохімічному розкладі і хімічних перетвореннях органічних речовин у воді і донних відкладах. З іншої сторони, феноли є одними з найбільш поширених забрудників довкілля внаслідок широкого використання в промисловому виробництві. Ці сполуки є компонентами органічних полімерів, розчинників, барвників, наприклад, амінофеноли, вибухових речовин (нітрофеноли), поверхнево-активних речовин (алкілфеноли). Хлоровані феноли можуть утворюватися в процесі виробництва паперу при відбілюванні деревини, при хлоруванні вод. Утворення фенолів також пов'язано з виробництвом і використанням багатьох пестицидів, наприклад, феноксигербіцидів. Велика кількість фенолів потрапляє у природні води разом з комунальними стоками, зі сміттєзвалищ. Прикладами фенолів, що потрапляють в довкілля внаслідок промислової і сільськогосподарської діяльності є наступні феноли:



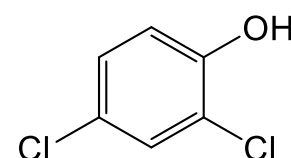
фенол



п-метилфенол



о-нітрофенол

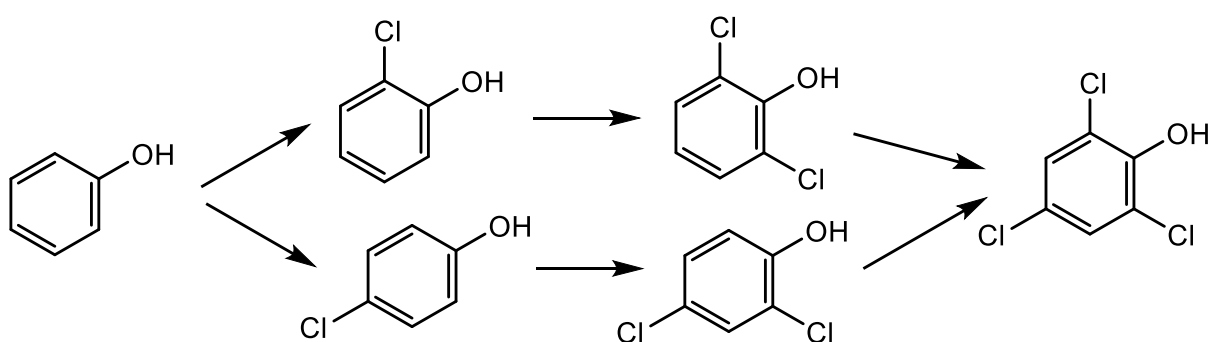


2,4-дихлорфенол

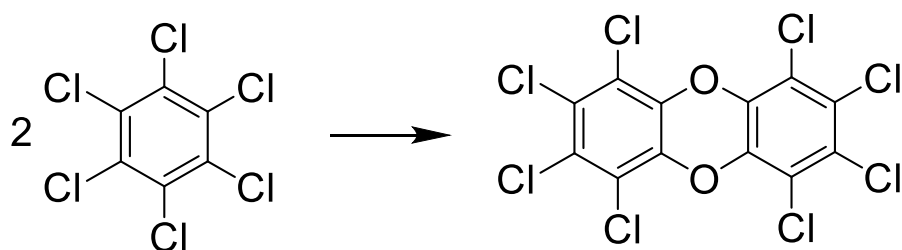
ВЛАСТИВОСТІ. У поверхневих водах феноли можуть перебувати в розчиненому стані у формі фенолят-іонів і вільних фенолів. В природних водах феноли можуть вступати в реакції конденсації і полімеризації, утворюючи стійкі гумусоподібні сполуки. Зазвичай вміст природних фенолів в природних водах не

перевищує 5 мкг/л. У забруднених фенолами водах їх вміст може досягати до 100 – 200 мг/л, в стічних промислових водах вміст фенолів може бути до 10 - 20 г/л.

Небезпечним є утворення хлорфенолів при хлоруванні очищених стічних і питних вод. Ці перетворення можна показати за допомогою наступної схеми – спочатку утворюється *o*- та *p*-хлорфенол, наступним кроком є приєднання другого хлор-радикалу. Кінцевим продуктом хлорування є утворення 2,4,6 - трихлорфенолу:



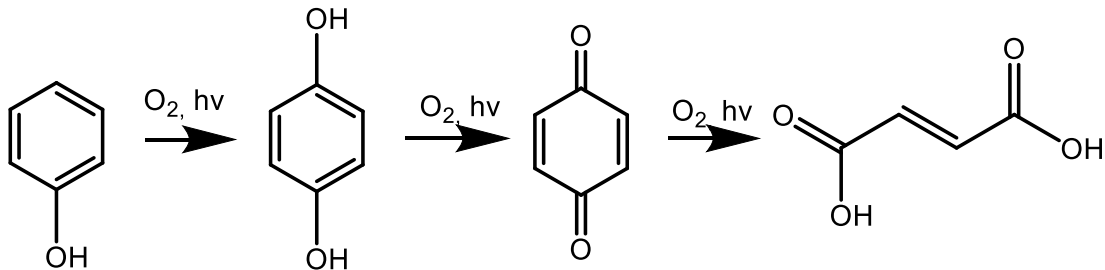
Наступним етапом хімічного перетворення хлорфенолів може бути утворення найнебезпечніших хімічних токсикантів - поліхлорованих діоксинів, ГДК яких становить в 10^5 – 10^6 меншу величину, ніж для хлорфенолів:



МЕТАБОЛІЗМ. Незаміщений фенол швидко випаровується і окислюється. Тому фенол має високу концентрацію лише в промислових районах або в повітрі шахт, шахтних водах, де доступ кисню обмежений. У природній воді незаміщений фенол може знаходитися не більше тижня. В ґрунті фенол залишається впродовж 2-10 днів. Прості феноли не накопичуються в природі і в живих організмах. Феноли, що містять алкільні, галоген-, нітрогрупи є більш

стійкими порівняно з незаміщеним фенолом і можуть знаходитися в довкіллі тривалий час.

Прості феноли схильні до біохімічного окиснення. В довкіллі феноли руйнуються під впливом кисню, мікроорганізмів і УФ-світла з утворенням менш токсичних продуктів - гідрохінону, хінону, малеїнової кислоти:



При концентрації більше 1 мг/л розклад фенолів у природній воді проходить досить швидко, за три доби частка фенолів, що розкладаються може досягати 75 %, при низькому вмісті фенолів у водах, наприклад, при 30 мкг/л, за декілька діб розкладається лише 10 – 15 %. Найшвидше руйнується простий фенол, повільніше крезолі, ще повільніше ксиленолі. Багатоатомні феноли руйнуються в основному шляхом хімічного окиснення. Хімічно стійкими є деякі заміщені феноли, наприклад, хлорвмісні феноли.

ТОКСИЧНІСТЬ. Наявність фенолів у водах різко погіршує її загальний санітарний стан, впливаючи на живі організми як за своєю токсичністю, так і внаслідок значної зміни режиму біогенних елементів і розчинених газів. Стійкі хлорфеноли навіть в найменших кількостях надають воді характерний неприємний присмак. Леткі з парою феноли (простий фенол, крезолі, ксиленолі, гваякол, тимол) є більш токсичними і мають більш сильний запах при хлорванні. Найбільш різкі запахи дають простий фенол і крезолі. Значні кількості фенолів утворюються на сміттєзвалищах, звідки потрапляють у природні води і ґрунти, а далі випаровуються в атмосферу, проникають в рослини і організм людини.

ГДК незаміщеного фенолу в природній воді і в рибогосподарських водоймах становить дуже малу величину - щільно 1 мкг/л.

При забрудненні фенолами вода стає забарвленою, має специфічний запах карболки, покривається флуоресціюючою плівкою. Викиди фенольних вод у водойми погіршують санітарний стан довкілля, негативно впливають на живі організми, змінюється обмінний режим біогенних елементів та розчинних газів.

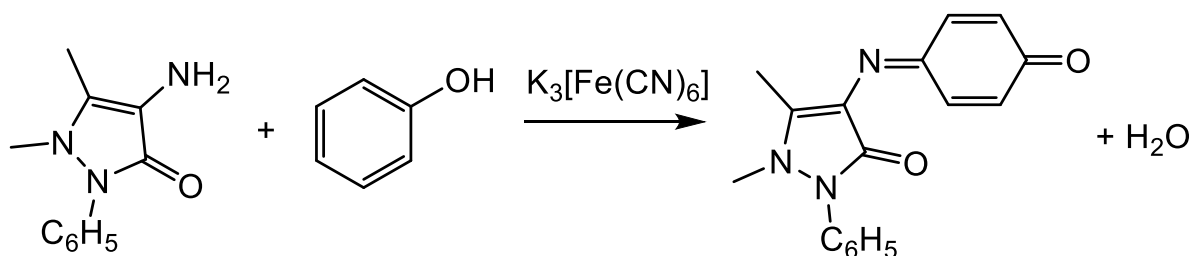
В величину «фенольного індексу» входить сумарний вміст незаміщеного фенолу та алкілзаміщених фенолів:

$$\text{Фенольний індекс} = \sum (\text{фенол} + \text{крезоли} + \text{ксиленоли}).$$

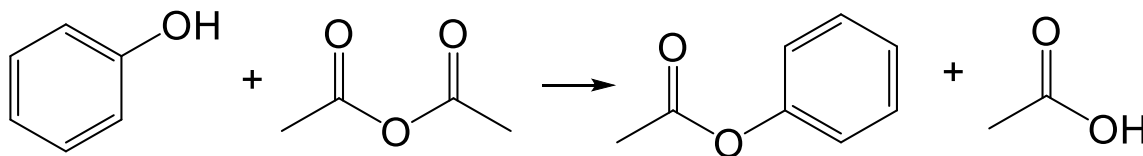
Сумарне ГДК фенолів для природних встановлено на рівні 1 мкг/л (США, ЄС, Україна) та 250 мкг/л (Росія). Органолептична вимога до питних вод, що містять незаміщений фенол дорівнює 0,1 мкг/л.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. Термін "фенольний індекс" включає тільки ті феноли, які вступають у реакцію з 4-аміноантипірином у присутності гексаціаноферрату(III) калію або персульфату амонію при рН = 10 з утворенням антипіринового барвника. При цьому утворюються забарвлені сполуки. Даним методом можна визначати всі орто- та метазаміщені феноли. Феноли, що мають замісники в пара-положенні до фенольної групи, не вступають в дану реакцію.

Барвник вилучають з водної фази екстракцією з хлороформом. Чутливість методу змінюється залежно від типу фенольної сполуки. В якості стандарту використовують незаміщений фенол. Вимірювання проводять при довжині хвилі 460 нм. Реакція між фенолом і 4-аміноантипірином наведена нижче:



ХРОМАТОГРАФІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. Газохроматографічне визначення фенолів полягає в переведенні фенолів в продукти дериватизації з оцтовим або трифтороцтовим ангідридом в лужному середовищі:



адсорбції дериватів на силікагелі C_{18} , висушуванні адсорбенту з сорбатом потоком нітрогену, елююванні малою кількістю ацетону і хроматографічному детектуванні з використанням ПД або мас-детектора.

Також різні типи фенолів в об'єктах довкілля визначають методом ВЕРХ з УФ та мас-детекторами.

4.2. НАФТОПРОДУКТИ

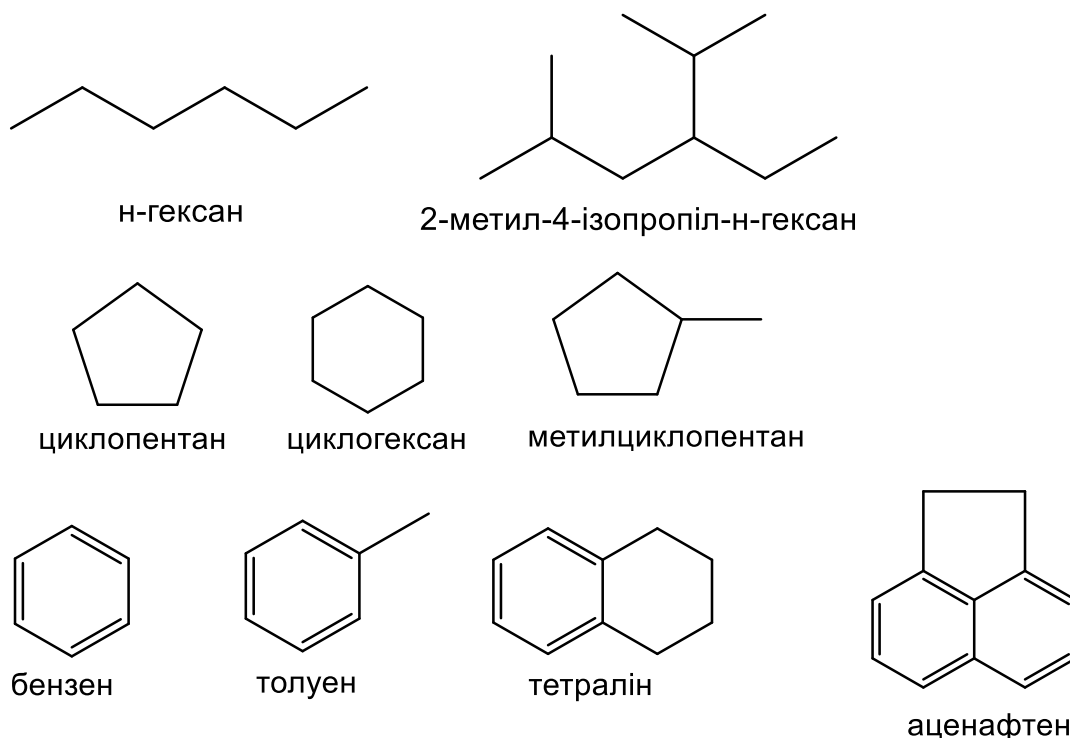
СКЛАД І ВЛАСТИВОСТІ. Нафта – це суміш вуглеводнів різної природи з невеликою домішкою оксигеновмісних, сульфуровмісних, нітрогеновмісних сполук, мінеральних солей, води. До складу нафти входять аліфатичні лінійні та розгалужені вуглеводні, насичені циклічні вуглеводні, ароматичні вуглеводні. Ненасичені вуглеводні рідко містяться в сирій нафті. Сполуки нафти розчинні в гексані і інших неполярних розчинниках, вони не сорбуються полярними сорбентами, наприклад, оксидом алюмінію. Серед вуглеводнів, що містяться в нафті, у воді частково розчинні ароматичні. Усереднений склад основних вуглеводнів нафти можна представити таким чином:

- Парафінові вуглеводні (алкани) – до 30 %
- Насичені циклічні вуглеводні (циклоалкани) – до 50 %.
- Сполуки ароматичного ряду – до 20%

Нафтопродукти - продукти переробки сирової нафти поділяють на наступні фракції:

- бензинова фракція: $C_6 - C_{10}$ ($T_{\text{кип}} 60 - 170^\circ\text{C}$);
- керосинова фракція: $C_{11} - C_{28}$ ($T_{\text{кип}} 170 - 430^\circ\text{C}$);
- фракція мазуту, мастил, бітумів: $> C_{28}$

Приклади вуглеводнів, що входять до складу нафти:



Нафта - рідина від світло-коричневого до темно-бурого кольору. Має середню молекулярну масу 220-300 г/моль, густину ρ - 0,65-1,05 г/см³, $T_{\text{кип}}$ - до 450-500 °С. Нафта — легкозаймиста рідина; температура займання від -35 до +121°С (залежить від фракційного складу і вмісту розчинених газів). Нафта розчинна в неполярних органічних розчинниках, з водою утворює стійкі емульсії. Нафтопродукти можуть знаходитися в довкіллі в різних формах: розчинній, емульгованій, сорбованій на твердих часточках зависей, у формі плівки на поверхні води.

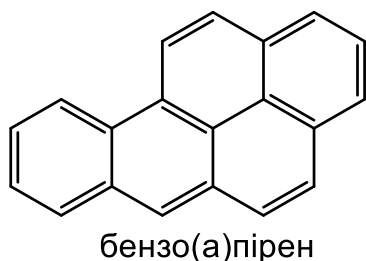
ДЖЕРЕЛА НАДХОДЖЕННЯ. Нафта і нафтопродукти потрапляють в довкілля в результаті витоків при добуванні, виробництві, транспортуванні, використанні органічного пального; при виробництві і застосуванні органічних розчинників, синтетичних полімерних волокон, поверхнево-активних речовин, пластифікаторів, миючих засобів, присадок, барвників, штучних тканин, тощо.

ПОВЕДІНКА в довкіллі. Нафта може покривати тонким шаром великі площі поверхневих вод. Плівка нафти – дуже тонка, має товщину від 0,1 до 1 мм. Такі плівки різко утруднюють доступ кисню з атмосфери у природну воду і знижують його вміст. Тому нафта та нафтопродукти мають пряму токсичну дію

на риб та інші водні організми, що спричинює їх хвороби та загибель. Вміст нафтопродуктів у прісних та морських водах може досягати 1-2 мг/л і більше.

Розлиті в морі або річці нафта та нафтопродукти частково розчиняються (низькомолекулярні вуглеводні) або утворюють з водою емульсії. Значна частина нафти (легкі вуглеводні) випаровується. Важкі фракції нафти залишаються у воді, поступово затвердівають, осідають на дно і можуть засвоюватися живими організмами. Відомо, що впродовж перших декількох днів випаровується до 25% нафтової плями з поверхні водойми. Також нафтопродукти можуть утворювати тверді і рідкі аерозолі, що осідають на ґрунт або поверхню води.

МЕТАБОЛІЗМ. В присутності кисню, мікроорганізмів та УФ-променів складові компоненти нафти можуть оокиснюватись - утворюються спирти, альдегіди, карбонові кислоти, інші сполуки, які можуть бути як менш токсичними, так і більш токсичними, ніж нафта. Прикладом утворення токсичних сполук з хімічних перетворень в довкіллі є поява поліциклічних ароматичних вуглеводнів, наприклад, дуже токсичного бензо(а)пірену:



•ТОКСИЧНІСТЬ. Низькомолекулярні аліфатичні прямі та циклічні, ароматичні вуглеводні мають токсичний та частково наркотичний вплив на організм, вражаючи серцево-судинну та нервову системи. Найбільш небезпечними є поліциклічні ароматичні вуглеводні типу бензо(а)пірену, які мають канцерогенні властивості. При забрудненні нафтою і нафтопродуктами ґрунт стає непридатним для використання. Дуже токсичними є сірковмісні компоненти нафтопродуктів: меркаптани, сульфіді, тіофени, тіофани.

Гранично допустимі концентрації нафтопродуктів для різних об'єктів довкілля наведені нижче:

- ГДК для водойм рибогосподарського використання – 0,05 мг/дм³
- ГДК для водойм санітарно-гігієнічного використання - 0,3 мг/дм³
- ГДК для багатосірнистої нафти у природній воді – 0,1 мг/л.
- ГДК бензинових парів у повітрі 1,5 мг/м³ (середньодобова)
- ГДК нафтопродуктів для ґрунту населених пунктів, землі сільсько-господарського та природоохоронного призначення - 50 мг/кг
- ГДК нафтопродуктів для ґрунту промисловості, транспорту, зв'язку, енергетики, оборони і іншого призначення - 100 мг/кг.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. Метод ІЧ-спектроскопії. Метод базується на вилученні нафтопродуктів з води екстракцією чотирихлористим вуглецем або хлороформом. Далі екстракт очищують від полярних сполук, пропускаючи розчин через колонку з оксидом алюмінію. Реєстрацію поглинання ІЧ-випромінювання проводять в області 2700-3200 см⁻¹, обумовленого валентними коливаннями СН₃ і СН₂-груп аліфатичних ациклічних сполук і бокових ланцюгів ароматичних вуглеводнів, а також СН-груп ароматичних сполук. Інтервал визначуваних концентрацій – 0,1 – 1,0 мг/л. Перевага методу: слабка залежність аналітичного сигналу від природи сполук нафтопродуктів. Таким чином визначають сумарний вміст нафтопродуктів.

Флуориметричне визначення загального вмісту нафтопродуктів в природній воді. Принцип методу: оснований на екстракції вуглеводнів гексаном і наступному флуориметричному визначенні. При вмісті полярних орг. сполук у воді екстракцію гексаном проводять з лужнього водного розчину, після чого екстракт очищають розчином НСІ. Межа визначення – 0,005 мг/л.

Також можна проводити **газохроматографічне визначення вмісту вуглеводнів** у воді з ПІД або ФІД детектуванням.

4.3. ПЕСТИЦИДИ

Пестициди - це хімічні речовини, які використовують для захисту рослин, тварин, сільськогосподарських продуктів, деревини, виробів із шерсті, бавовни, шкіри, для знищення паразитів тварин, а також для боротьби з різними мікроорганізмами (грибками, мікробами і т.п.). Основні класи пестицидів за призначенням:

- гербіциди – пестициди для знищення бур'янів
- фунгіциди – пестициди для боротьби з грибковими захворюваннями та хворобами рослин
- інсектициди – пестициди для знищення шкідливих комах
- специфічні фунгіциди для боротьби з тваринами – мишами, пацюками, ховраками, равликами і т.п.

За хімічною структурою відомі різні класи пестицидів, одними з найбільш токсичними вважаються хлорорганічні, фосфорорганічні, триазинові пестициди. Сьогодні в багатьох країнах світу використовують наприклад, наступні пестициди даних класів: паракват, 1,3-дихлорпропен (1,3-D), хлорпірифос, гліфосат, атразин.

ВЛАСТИВОСТІ. *Хлорорганічні пестициди (ХОП)* відносять до стійких органічних забрудників (СОЗ). СОЗ – це токсичні органічні сполуки антропогенного походження, які важко піддаються фотолітичному, хімічному і біологічному розкладу, мають низьку розчинність у воді і високу розчинність в жирах, що веде до їх накопичення в живих організмах і в довкіллі. ХОП мають високу хімічну і термостійкість, практично не розкладаються під дією кислот та лугів. До СОЗ відносять майже всі хлорорганічні пестициди, наприклад, ДДТ, альдрин, дільдрин, гексахлорбензен, ліндан (γ -ізомер 1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексану), хлордан (октахлоро-4,7-метаногидроиндан). Вони на сьогодні заборонені в світі. Хлорорганічні пестициди використовують як інсектициди.

Фосфорорганічні пестициди (ФОП) – це похідні фосфорної, тіо- та дитіофосфорної, фосфонової кислот. Більшість фосфорорганічних пестицидів погано або помірно розчинні у воді, добре розчинні в органічних розчинниках (бензен, метиленхлорид, хлороформ, етанол), є слабо леткими. ФОП застосовують як інсектициди, гербіциди, фунгіциди, дефоліанти, інш. Ці пестициди відрізняються високою активністю в перші дні і тижні використання, широким спектром дії на шкідників, і досить швидко руйнуються в довкіллі. Прикладами фосфорвмісних пестицидів є малатіон, хлорофос, хлорпірифос.

Триазинові пестициди або сим-триазини – симетричні гетероциклічні сполуки з атомами нітрогену в положеннях 1, 3 та 5 або 2, 4, 6 ароматичного кільця. Більшість триазинів – нелеткі сполуки, погано розчинні у воді та органічних розчинниках, стійкі до дії світла, вологи, кислот, лугів. До триазинів відносять атразин, симазин, прометрин.

В світі атразин і інші триазини часто застосовують в суміші з пестицидами інших класів, наприклад, з фосфорвмісним пестицидом гліфосатом.

ТОКСИЧНІСТЬ. Хлорорганічні пестициди є високотоксичними речовинами, нейротоксикантами, деякі з них, наприклад, дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ), відносять до можливих канцерогенів. ХОП негативно впливають на репродуктивну систему, мають інгібуючу дію на білки – можуть гальмувати активність ферментів.

Фосфорорганічні пестициди є нейротоксикантами, вони негативно впливають на нервову систему. Механізм токсичної дії фосфорвмісних пестицидів полягає в зниженні активності ацетилхолін естерази внаслідок її фосфорилування, що приводить до погіршення її функції в передачі нервових імпульсів. Наприклад, хлорпірифос викликає ураження нейронів центральної нервової системи. Він належить до токсикантів-агоністів, що діють на специфічні рецептори, а саме - на холін-рецептори.

Негативна властивість багатьох ФОП - їх висока токсичність під час застосування та в перші дні після використання. При метаболізмі ФОП в результаті окиснювальної десульфурації можуть утворюються оксони, які є активними інгібіторами ацетилхолін естерази. Оксони є більш токсичними, ніж вихідні пестициди.

Сим-триазинові пестициди відносять до середньо і високо токсичних сполук, вони здатні замінювати піримідинові основи в ДНК, отже, певною мірою змінювати структуру нуклеїнових кислот. Сим-триазини є інгібіторами транспорту електронів при фотосинтезі.

На сьогодні, атразин, симазин, прометрин, інші триазинові пестициди в деяких країнах не використовують взагалі, в інших - обмежено використовують з причини їх досить високої токсичності. Атразин найбільш широко застосовували в 1960-2000 рр. На сьогодні атразин включений до списку контрольованих, тобто обмежених в застосуванні пестицидів в країнах Європейської Співдружності. В США він є другим гербіцидом у застосуванні після гліфосату, однак в останні роки виробництво атразину скорочується.

Повний розклад атразину відбувається через 20 місяців. Розклад пришвидшується в присутності УФ-світла, мікроорганізмів, при озонолізі. При обробці рослин атразином:

- Поступово жовтіють та в'януть листя рослин
- Послаблюється фотосинтез

Для тварин і людини атразин негативно впливає на репродуктивну систему, може приводити до утворення пухлин.

За величинами LD_{50} , що наведена в таблиці, хлор-, фосфорвмісні пестициди і триазини відносять до середньо, високотоксичних або дуже токсичних пестицидів.

Таблиця 4. Класифікація пестицидів за LD₅₀

показник	Дуже токсичні	Високотоксичні	Середньо токсичні	Малотоксичні
LD ₅₀ , мг/кг	< 50	50 - 200	200 - 1000	> 1000

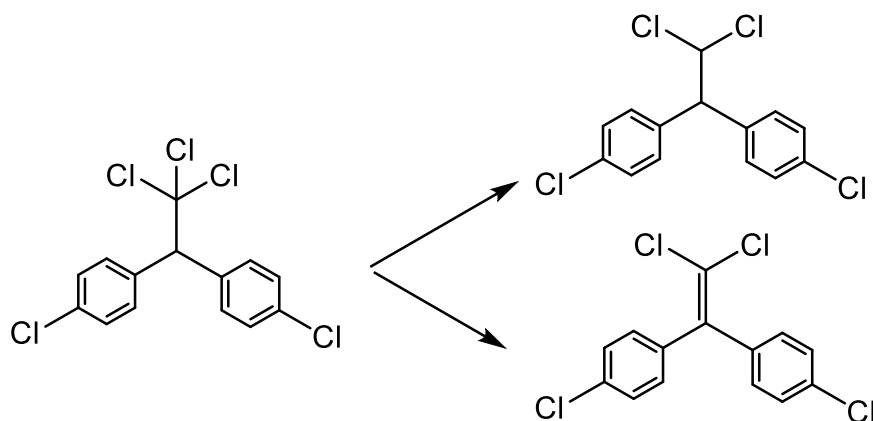
В таблиці наведені ГДК і LD₅₀ деяких представників хлор-, фосфорорганічних, триазинових пестицидів. Як видно з наведених даних, за величинами LD₅₀ ці пестициди відносять до середньо і високотоксичних пестицидів, низькі значення ГДК – на рівні мкг/л мають всі наведені класи пестицидів, що вказує на їх високу токсичність для довкілля і живих організмів.

Таблиця 5. Токсичні дози і ГДК для деяких хлор-, фосфорорганічних, триазинових пестицидів (за даними США та Євросоюзу)

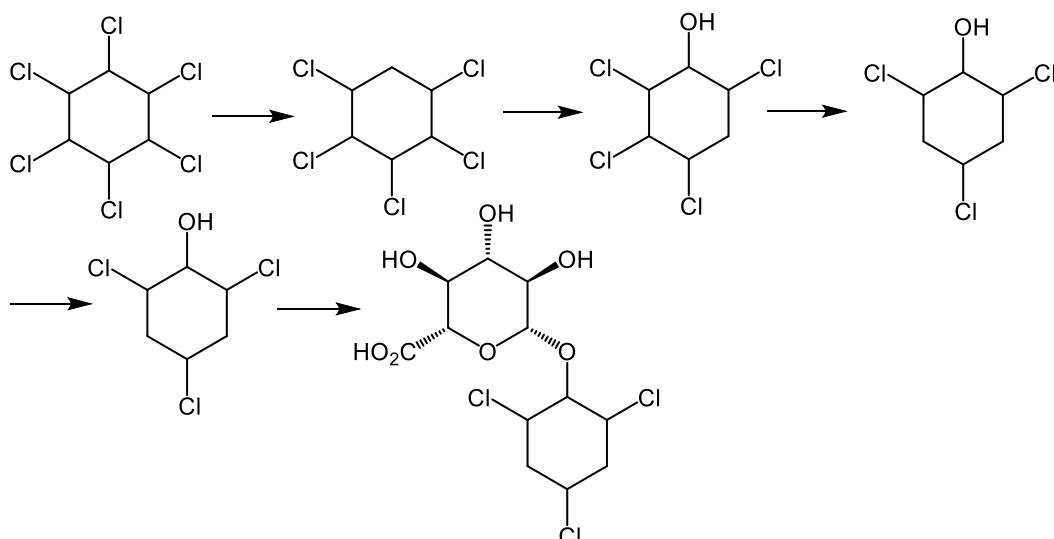
пестицид	LD ₅₀ мг/кг	ГДК (вода) мг/л	ГДК (грунт) мг/кг	ГДК (повітря) мг/м ³	Час напіввиве- дення, дні
ДДТ	113	0,1	0,1	0,001	2 – 15 років
ліндан	88	0,02	0,5	0,1	980
метафос (метилпаратіон)	300	0,001	0,1	0,001	200
карбофос (малатіон)	400	0,05	2	0,015	до 11 днів
хлорпірифос	1000	0,002	0,2	–	–
хлорофос	–	0,01	0,5	0,002	–
атразин	600	0,003	10,0	–	130

Шляхи потрапляння: через дихальні шляхи, ШКТ, шкіру.

МЕТАБОЛІЗМ. Хлорвмісні пестициди є стійкими в довкіллі і в живих організмах і не розкладаються впродовж багатьох місяців і навіть років. Однак поступово, за участю мікроорганізмів, УФ-світла, вологи, підвищеної температури ХОП розкладаються в довкіллі з утворенням менш токсичних метаболітів. Наприклад ДДТ перетворюється на дихлордифенілдихлоретилен (ДДЕ) і дихлордифенілдихлоретан (ДДД):



Інший хлорорганічний пестицид – ліндан метаболізує, поступово відщеплюючи атоми хлору і приєднуючи гідроксильні групи. На другій стадії біотрансформації утворюються кон'югати з глюкуроною кислотою:



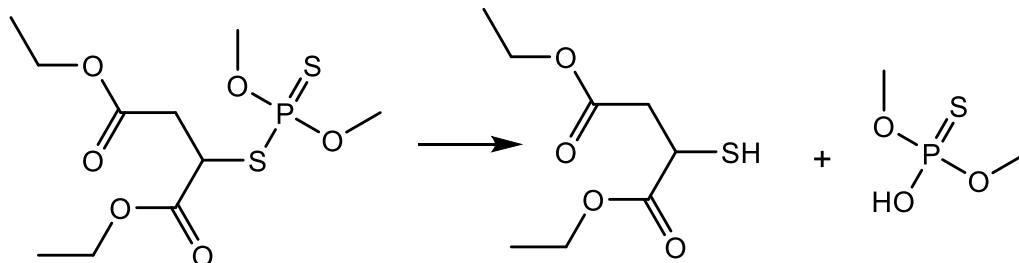
На відміну від стійких хлорвмісних пестицидів більшість фосфорорганічних пестицидів гідролізують або окиснюються до малотоксичних метаболітів впродовж 1-3 місяців.

ФОП при метаболізмі в довікллі і в живих організмах вступають у реакції гідролізу, кон'югації, окиснення (десульфурації, O-дезалкілування, N-дезалкілування, гідроксилування, дегідрохлорування).

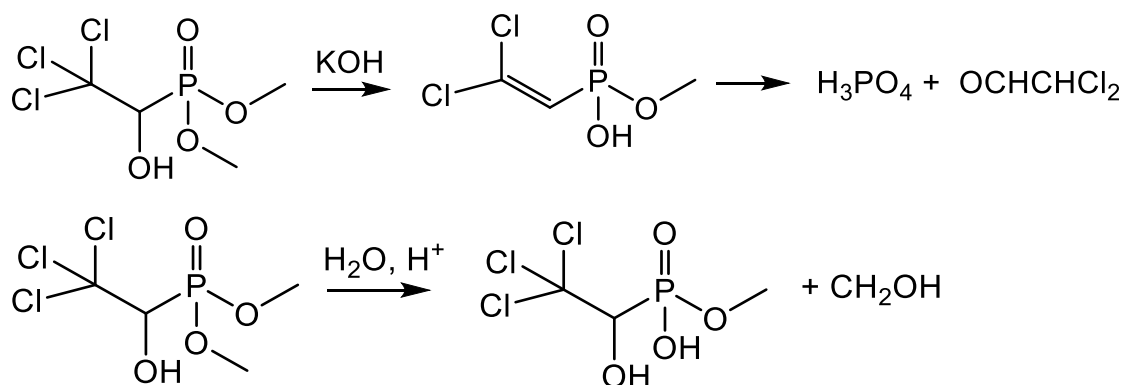
В організмі основний шлях метаболізму ФОП – ферментативний гідроліз. В результаті гідролізу утворюються водорозчинні речовини, що видаляються нирками. У процесі гідролізу ФОП приймають участь фосфатази, карбоксил естерази, карбоксил амідази та інші ферменти. Продукти ферментативного

гідролізу утворюють кон'югати з глюкуроною та сульфатною кислотами, глутатіоном.

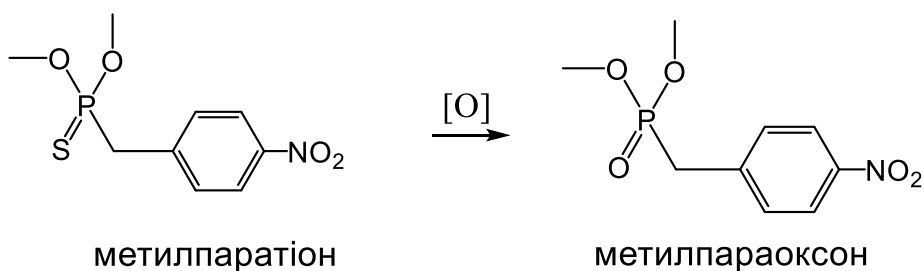
Прикладом реакції гідролізу ФОП є наступне перетворення малатіону:



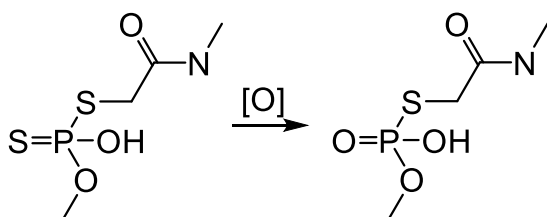
ФОП досить швидко гідролізують в лужному і в кислому середовищі. Розклад суттєво пришвидшується при збільшенні рН. Гідроліз фосфорвмісних пестицидів, що може проходити як в кислому, так і в лужному середовищі, показаний на прикладі хлорофосу:



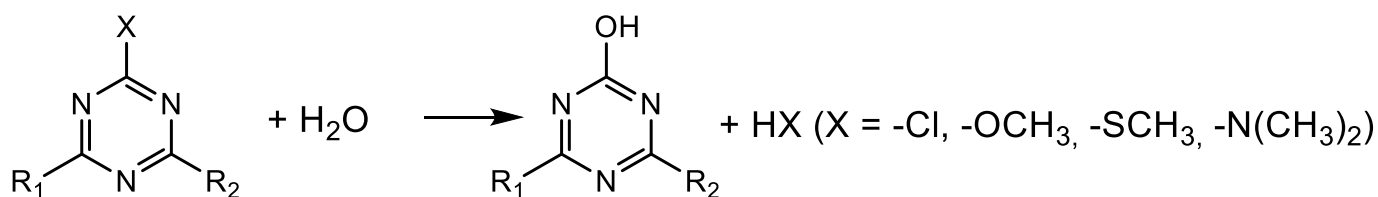
Під дією різних факторів навколишнього середовища: вологи, УФ-опромінення, мікроорганізмів фосфорвмісні пестициди, що містять тіо- та дитіофосфору групи, можуть перетворюватися на більш токсичні метаболіти – оксони. Наприклад, пестицид метилпаратіон (О,О–диметил-О-п-(4-нітрофеніл)-тіофосфат) може перетворюватися в організмі і в довкіллі на параоксон, при цьому проходить заміщення атома сульфуру на оксиген, що зв'язаний подвійним зв'язком з центральним атомом фосфату:



Іншим прикладом подібного перетворення є процес окиснення пестициду диметоату у відповідний оксон:

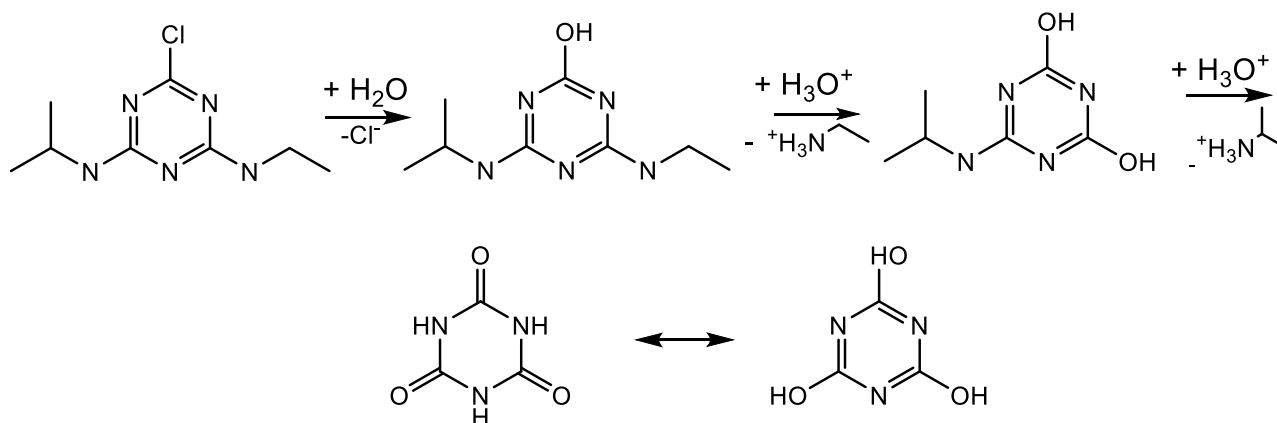


При гідролізі *сим-триазинів* відбувається заміщення галоген-, алкокси-, алкілтіо-, алкіламіно-груп на гідрокси-групи. Схема метаболізму триазинів представлена нижче:



Розклад триазинів у ґрунті відбувається шляхом деалкілування та дехлорування. Процес протікає активніше при високій вологості та низьких значеннях рН, а також при підвищених температурах, оскільки всі ці фактори сприяють збільшенню швидкості гідролізу даних пестицидів. Прискорюють інактивацію пестицидів у ґрунті також її обробка, внесення добрив та зрошення.

Можливі перетворення триазинів в довкіллі показані на прикладі реакцій гідролізу атразину в довкіллі, в якому поступово заміщуються хлор- і алкіламіно-групи на гідроксильні групи. Кінцевим продуктом гідролізу є ціанурова кислота, яка має два таутомери:

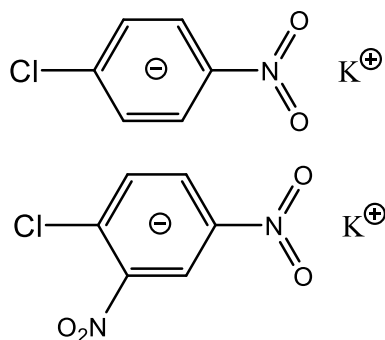


ціанурова кислота

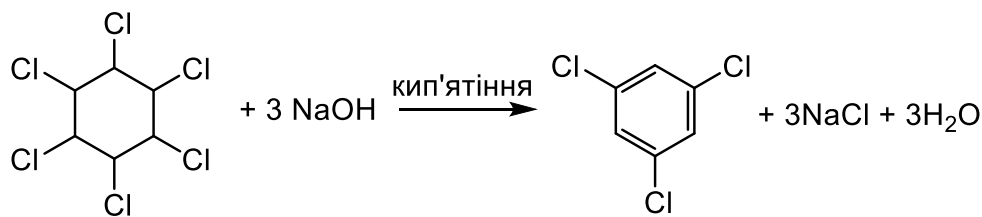
Триазинові пестициди зберігають свою активність в ґрунті впродовж 2-14 місяців. З часом триазини, як і інші пестициди, піддаються поглинанню ґрунтовими колоїдами та рослинами, фоторозкладу, меншою мірою випаровуванню та вимиванню. Всі дані процеси прискорюються в присутності ґрунтових мікроорганізмів.

ВИДІЛЕННЯ І ІДЕНТИФІКАЦІЯ. Хлор-, фосфорорганічні і триазинові пестициди відносять до малополярних і середньо полярних речовин, що вилучають зі зразків за допомогою неполярних або малополярних органічних розчинників. Пробопідготовку хлорорганічних пестицидів проводять перегонкою зразку з водяною парою та екстракцією з дистилату діетиловим етером з наступною очисткою.

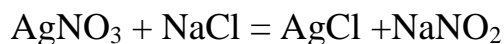
Якісне визначення ХОП в зразку можна провести після виділення пестицидів нітруванням сумішшю сульфатної і нітратної кислот з утворенням продуктів червоного кольору:



Також після розкладу ХОП при кип'ятінні в лужному середовищі:



можна визначити хлорид-іон, що утворюється, за допомогою нітрату срібла в середовищі нітратної кислоти:

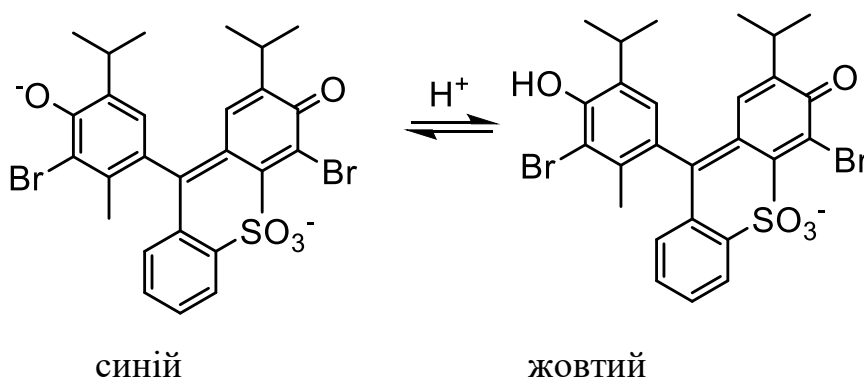


З екологічних і біологічних зразків фосфорвмісні пестициди вилучають екстракцією слабо і середньо полярними органічними розчинниками, наприклад, хлороформом, бенzenом, толуеном, метиленхлоридом. Після екстракції можлива заміна розчинника на більш полярний.

Наявність фосфорвмісних пестицидів можна перевірити за допомогою холін-естеразної проби.

Холін-естеразна проба базується на здатності ФОП знижувати активність ферменту ацетилхолін естерази. Ацетилхолін під впливом ацетилхолін естерази розкладається з утворенням оцтової кислоти, внаслідок чого змінюється рН суміші. Як індикатор для фіксації зміни рН використовують бромтимоловий синій (рН переходу індикатора 6,0-7,6). В присутності ФОП ацетилхолін не розкладається і забарвлення індикатора не змінюється – розчин залишається синім. У відсутності ФОП ацетилхолін під впливом ацетилхолін естерази розкладається з утворенням оцтової кислоти і забарвлення індикатора змінюється на жовте.

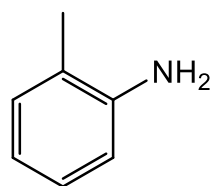
ацетилхолін => CH_3COOH + холін



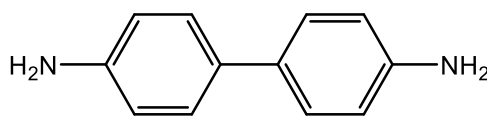
Відомий скринінговий метод визначення ФОП тонкошаровою хроматографією (ТШХ). ТШХ проводять на пластинах “Silufol” з використанням мало полярних рухомих фаз. Наприклад, суміш хлороформ-ацетон (9:1), можна використати для елюювання ФОП. Прояв плям розділених речовин проводять аміачним розчином AgNO_3 та опроміненням УФ-світлом, при цьому ФОП відновлюють іони срібла до металу - з'являються плями чорного кольору або сумішшю розчинів бромфенолового синього та нітрату срібла у водному ацетоні з подальшою обробкою розчином лимонної кислоти, в результаті чого утворюються сині плями на жовтому фоні.

Також ідентифікацію фосфорвмісних пестицидів можна провести за допомогою наступних методів.

Реакція з о-толуїдином. Якісне групове визначення ФОП проводять за допомогою о-толуїдину, бензидину або інших ароматичних амінів.



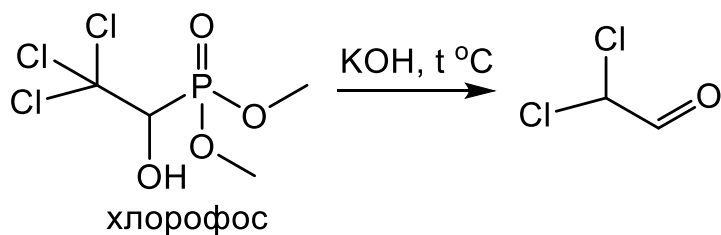
о-толуїдин



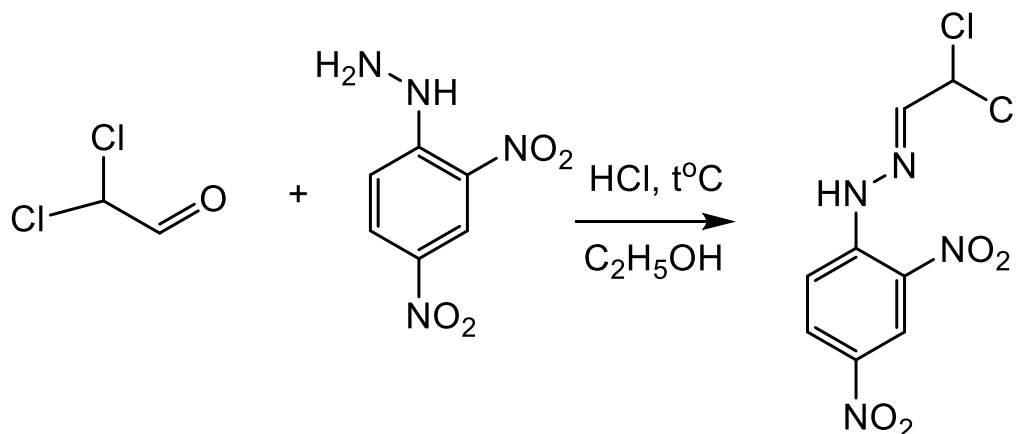
бензидин

Суть методу полягає в тому, що під дією пероксиду водню ФОП утворюють пероксиди, що окислюють ароматичний амін (о-толуїдин, бензидин, о-діанізідин і т.п.). При цьому з'являється жовте або яскраво-помаранчеве забарвлення. До досліджуваного розчину додають розчин о-толуїдину в ацетоні, розчин пероксиду водню та розчин лугу. Після перемішування з'являється жовте або помаранчеве забарвлення.

Ідентифікація хлорофосу. Реакція з 2,4-динітрофенілгідразином. Тест метод полягає в тому, що розчин (екстракт) хлорофосу розкладають лугом при кип'ятінні до дихлороцтового альдегіду:



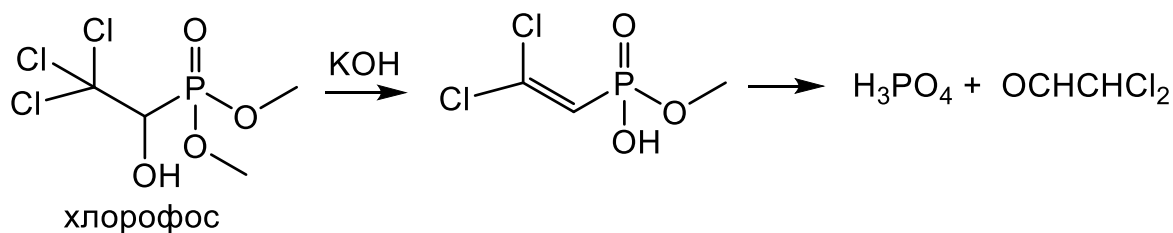
Далі дихлороцтовий альдегід при взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворює 2,4-динітрофенілгідразон синього кольору:



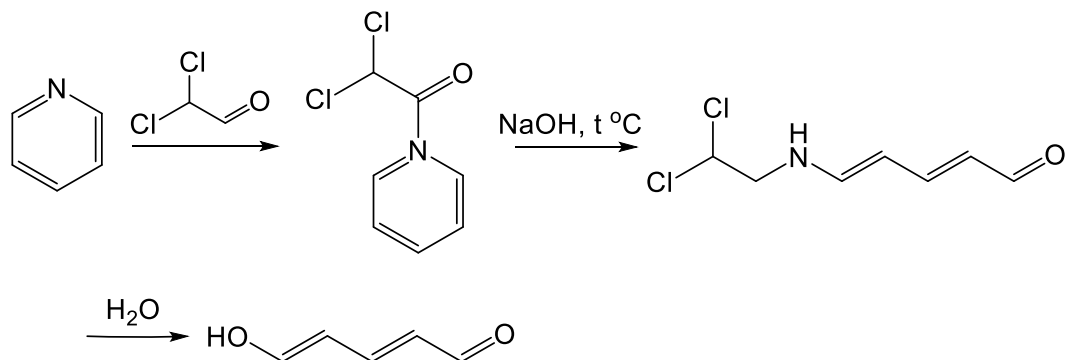
До розчину, що містить хлорофос, додають декілька крапель 1 М розчину NaOH і нагрівають розчин. Через 20 хвилин до отриманого розчину додають краплю 0,1% розчину ДНФГ в метанолі або етанолі і розчин HCl. Нагрівають 30 хвилин на киплячій водяній бані. Охолоджують, додають краплю розчину NaOH і етанол. З'являється синє забарвлення внаслідок утворення відповідного гідрозону.

Реакція з резорцином. При взаємодії хлорофосу з лугом і резорцином при нагріванні з часом утворюється рожеве забарвлення.

Реакція Фуджівари. До розчину хлорофосу додають луг і піридин. Розчин кип'ятять. У лужному середовищі хлорофос розкладається і утворює фосфорну кислоту та дихлорацетальдегід:



При взаємодії дихлорацетальдегіду з піридином в лужному середовищі утворюється похідна сполука глютаконового альдегіду, яка при гідролізі дає відповідний альдегід червоного кольору:



Реакція не є специфічною. Крім дихлорацетальдегіду подібну реакцію дають хлороформ, хлоральгідрат і інші насичені хлорвуглеводні.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ. При виділенні пестицидів з вод використовують методи екстракції, адсорбції. Неполлярні хлорорганічні пестициди екстрагують н-гексаном, фосфорорганічні пестициди – діетиловим етером, сим-триазини – сумішшю гексан-ацетон. Також для екстракції і концентрування фосфорорганічних пестицидів можна використовувати метиленхлорид і хлороформ. Кількісне визначення ХОП і ФОП проводять газовою хроматографією з електронозахватним або мас-детектором.

Триазинові пестициди визначають газовою або рідинною хроматографією після екстракції полярними розчинниками або їх сумішами, наприклад сумішшю метиленхлорид-ацетон. Для інтенсифікації процесу пробопідготовки можна використати ультразвук. Кількісне визначення проводять газохроматографічним методом із застосуванням селективного нітроген-фосфорного детектора.

ПИТАННЯ І ЗАДАЧІ

1. Чим відрізняються поняття токсикант і токсин?
2. Які класифікації токсикантів вам відомі?
3. Які типи токсичних доз вам відомі? Як розраховують токсикометричний показник, на що вказує його величина?
4. Що таке біотрансформація? Як змінюються властивості токсикантів при біотрансформації?
5. Які фази біотрансформації вам відомі? Які типи реакцій відбуваються на різних фазах біотрансформації? Наведіть приклади.
6. Чи завжди метаболіти є менш токсичними порівняно з вихідними токсикантами? Наведіть приклади, які це підтверджують або спростовують.
7. Чи обов'язково всі токсиканти проходять першу стадію перетворень при біотрансформації? Наведіть приклади, які токсиканти мають перетворення лише на першій стадії, а які - на другій стадії метаболізму.
8. Напишіть реакції глюкуронування для тіофенолу, сульфаніламідру, парабену. Вкажіть центр глюкуронування.
9. Напишіть реакції сульфатування для н-пропанолу, метанолу, о-нітрофенолу.
10. Для яких класів хімічних сполук характерні реакції ацетилювання? Наведіть приклади.
11. Наведіть схеми утворення гіпурової і меркаптурової кислот. При біотрансформації яких токсикантів вони утворюються? Відповідь обґрунтуйте.
12. Що таке сполуки ВТЕХ? Які загальні властивості даних сполук обумовлюють шляхи надходження в організм і спосіб виведення з організму?
13. Виходячи з хімічної структури поясніть, чому сполуки ВТЕХ мають різний період напіввиведення з організму.

14. Переведіть концентрацію CO_2 , аміаку, сірководню 1 ppm в mg/m^3 , якщо тиск дорівнює 1 атм і температура - $+20^\circ\text{C}$.
15. В Україні допустимий рівень вмісту пестициду хлорофосу в зернових становить 0,1 mg/kg . Виразіть цей вміст в одиницях mcg/kg , ppm, ppb, %.
16. Жертва вагою 65 кг зробила спробу суїциду, проковтнувши таблетки фенатоїну. Розподільчий об'єм для фенатоїну становить 0,6 л/кг. Максимальна концентрація в крові становить 10 mg/l . Яку дозу лікарського препарату отримала жертва?
17. Напишіть ймовірний шлях метаболізму пестицидів ДДТ, альдрину, севіну, хлорпірифосу, симазину.
18. У зразку – біологічній рідині присутній невідомий токсикант: фенол, формальдегід або ціанід. Запропонуйте досліди, що допоможуть якісно визначити даний токсикант. Відповідь підтвердьте хімічними реакціями.
19. Яким чином можна якісно визначити етанол, етиленгліколь, хлороформ, крезол? Відповідь підтвердьте хімічними реакціями.
20. Для визначення вмісту етилмеркаптану в досліджуваному розчині пробу масою 16,5 г струшували з 50,0 мл 0,119 н розчином йоду в закритій колбі.
- $$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH} + \text{I}_2 = \text{C}_2\text{H}_5\text{SSC}_2\text{H}_5 + \text{H}^+ + \text{I}^-$$
- На титрування надлишку йоду витратили 16,7 мл 0,053 н розчину тіосульфату натрію. Розрахувати відсотковий вміст етилмеркаптану в розчині.
21. Вкажіть, як метаболізують в організмі коротколанцюгові аліфатичні спирти і феноли? В чому полягає різниця в їх хімічних перетвореннях?
22. Які методи якісного і кількісного визначення галогенвугелводнів в біологічних зразках вам відомі? Відповідь підтвердьте хімічними реакціями.
23. Наведіть шляхи метаболізму формальдегіду і оцтового альдегіду. Які методи якісного і кількісного визначення цих сполук ви запропонуєте?

24. В чому полягає токсична дія CO, HCN на організм? З якими рецепторами реагує CO та HCN? Який результат цього процесу? Відповідь підтвердьте хімічними реакціями.
25. Що таке оксони, в результаті яких перетворень в довкіллі вони утворюються? В чому їх небезпека?
26. Зразок арсеновмісного препарату масою 4,1235 г розклали за допомогою суміші нітратної і сульфатної кислот в мікрохвильовій печі. Сполуки арсену в розчині відновили гідрaziном. Після видалення надлишку відновника на титрування сполук арсену (III) в слабколужному середовищі використали 11,2 мл 0,05 моль/л розчину йоду. Розрахувати вміст (%) As_2O_3 в вихідному зразку.
27. Вміст формальдегіду в пестициді визначали наступним чином. 0,3124 г рідкого пестициду перенесли в колбу, що містила 50,0 мл 0,0996 М NaOH та 50,0 мл 3% розчину пероксиду натрію. Колбу нагріли, при цьому пройшла реакція: $NaOH + CHO + H_2O_2 \rightarrow HCOONa + H_2O$
- Після охолодження надлишок гідроксиду натрію відтитрували 17,5 мл 0,0525 М розчином сульфатної кислоти. Розрахувати відсотковий вміст формальдегіду в пестициді.
28. Вміст CO в пробі повітря об'ємом 3,21 л визначали пропусканням повітря над пентаоксидом іоду, нагрітим до $150^\circ C$: $I_2O_5 + CO \rightarrow CO_2 + I_2$
- Іод, що виділився, відігнали при цій температурі і поглинули розчином йодиду. На титрування утвореного трийодиду використали 7,76 мл 0,001 моль/л розчину тіосульфату натрію. Розрахувати вміст CO в повітрі у відсотках, враховуючи, що густина повітря становить $1,20 \cdot 10^{-3}$ г/мл.

ЛІТЕРАТУРА

1. І.В. Ніженковська, О.В. Бельчинська, М.М. Кучер. Токсикологічна хімія. Київ: Медицина. 2012. 372 с.
2. В.Ф.Крамаренко. Токсикологическая химия. Киев, Высшая школа. 1989. 446с.
3. Химия окружающей среды. Под редакцией Дж.О.М.Бокриса. М.: Химия. 1982. 671 с.
4. A Textbook of Modern Toxicology, Fourth Edition. Edited by Ernest Hodgson. 2010. 648 p.
5. Fundamentals of Analytical Toxicology Robert J. Flanagan, Andrew Taylor, Ian D. Watson, Robin Whelpton John Wiley & Sons, Inc. 2007. 648 p. ISBN: 978-0-470-31934-5.
6. Stanley E. Manahan. Toxicological chemistry and biochemistry. 3rd ed. . CRC Press LLC. 2002. 452 p.
7. J. Flanagan, Andrew Taylor, Ian D. Watson, Robin Whelpton Robert. Fundamentals of Analytical Toxicology. John Wiley & Sons, Ltd. 2007. 495 p.
8. Toxicology of Industrial Compounds Edited by HELMUT THOMAS, ROBERT HESS, and FELIX WAECHTER. Taylor & Francis e-Library, 2005. 381 p. ISBN 0-203-97962-1 Master e-book.
9. Зуй М.Ф., Лелюшок С.О., Запорожець О.А., Желіба О.М., Тітова Л.О. Хімічний аналіз природних вод та ґрунтів. Навчальний посібник. Київ: LAT& ,2017. 174с.
- 10.Набиванець Б.Й., Сухан В.В., Калабіна Л.В. Аналітична хімія природного середовища. Київ: Либідь. 1996. 304 с.
- 11.Б.Й. Набиванець, В.І. Осадчий, Н.М. Осадча, Ю.Б. Набиванець. Аналітична хімія поверхневих вод. Київ: Наукова думка. 2007. 455 с.
- 12.А.С. Алемасова, К.С. Луговой. Экологическая аналитическая химия. Учебное пособие. Донецк. 2010. 271 с.

13. В.Н. Майстренко, Н.А. Ключев. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических загрязнителей. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. 324 с.
14. С.І. Сніжко. Оцінка та прогнозування якості природних вод. Київ, „Ніка-Центр”, 2001 262с.
15. Дітер Гайріх, Манфред Гергт. Екологія. Dtv-Atlas. Київ: „Знання – Прес”, 2001. 288с.
16. Экологическая химия. Основы и концепции. Редактор Ф.Корте. Москва, „Мир”. 1997 . 395 с.
17. Токсикологическая химия. Учебное пособие в 2-х частях. Под ред. Т.В. Плетеневой – Москва. ГЕОТАР-Медиа. 2006. 352 с.
18. А.И. Жебентяев. Токсикологическая химия. Т 1, 2. Витебск: ВГМУ. 2014 - 2015. 402 с., 415 с.
19. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред. Н.И. Калетиной. - Москва, „ГЕОТАР-Медиа”, 2008 - 690 с.
20. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. Москва: «МЕДпресс-информ» 2013. 435 с.
21. Основы аналитической химии. Под ред. Ю.А. Золотова. 1,2 т. Москва, «Высшая школа», 2002 . 1т. -351 с., 2 т. – 494 с.
22. Руководство по химическому анализу вод суши. Под ред. А.Д. Семенова. Л. Гидрометеиздат. 1977. 541с.