

УДК 615.917:547.233

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-16>

Р. Є. Хома¹ <https://orcid.org/0000-0002-5312-6382>
В. О. Гельмбольдт² <http://orcid.org/0000-0001-8492-964X>
С. В. Водзінський¹ <https://orcid.org/0000-0003-0479-2917>
Т. М. Щербакова¹ <https://orcid.org/0000-0001-7680-9883>
О. П. Єфіменко³ <https://orcid.org/0009-0005-8123-7353>

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛАМІНІВ – ХЕМОСОРБЕНТІВ КИСЛИХ ГАЗІВ. ІНГАЛЯЦІЙНА ТОКСИЧНІСТЬ

¹ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³ Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Дніпро, Україна

УДК 615.917:547.233

Р. Є. Хома¹, В. О. Гельмбольдт², С. В. Водзінський¹, Т. М. Щербакова¹, О. П. Єфіменко³
**ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛАМІНІВ – ХЕМОСОРБЕНТІВ КИСЛИХ ГАЗІВ. ІНГАЛЯЦІЙНА
ТОКСИЧНІСТЬ**

¹ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³ Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Дніпро, Україна

Для забезпечення захисту організму людини від впливу отруйних, небезпечних хімічних речовин у рамках технологій тактичної медицини виробляються засоби індивідуального й колективного захисту. Органічні аміни широко використовуються як хемосорбенти у складі протигазових елементів вказаних засобів, що робить аналіз та оцінку їх токсичності, зокрема інгаляційної, дуже важливою. Огляд експериментального матеріалу, присвяченого цій тематиці, проводився по відкритим наукометричним базам даних. Відмічено, що вивчення інгаляційної токсичності є складнішим, ніж інші види токсикологічних досліджень. Розглянуті особливості визначень токсичності в рядах летючих органічних амінів, відмічені труднощі їх зіставлення. Інгаляційну токсичність легколетючих амінів знижують введенням у них полярних гідроксогруп, створенням на їх основі полімерів або сополімерів, зокрема імпрегнованих волокнистих матеріалів, біорозкладанню яких сприяє використання штучних природних або синтетичних волокон. Відмічається, що визначення залежності будова – токсичність (зокрема, інгаляційна) для амінів потребує подальших досліджень у порівнянних умовах.

Ключові слова: інгаляційна токсичність, специфічна токсичність, алкіламіни, ліпофільність, кореляції.

UDC 615.917:547.233

R. E. Khoma¹, V. O. Gelmboldt², S. V. Vodzinskii¹, T. M. Shcherbakova¹, O. P. Yefimenko³
**ALKYLAMINES CHEMICAL-TOXICOLOGICAL PROPERTIES – ACID GASES CHEMOSORBENTS.
INHALATION TOXICITY**

¹ Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³ Dnipro University of Technology, Dnipro, Ukraine

Introduction. To ensure protection of the human body from the effects of toxic, dangerous chemicals, means of individual and collective protection agents are produced within the framework of tactical medicine technologies. Organic amines are widely used as chemosorbents in the composition of anti-gas elements of the above-mentioned agents.

A review of experimental material devoted to this topic was conducted on open scientometric databases Scopus, Web of Science, Science Direct (Elsevier), Google Scholar, PubMed, etc., and analyzes such toxicity indicators as LC₀, LC₅₀, LOAEL, NOAEL, RD₅₀, Rfc, TLV, MPC.

Results. The toxicity of volatile organic compounds is conventionally divided into specific (reactive, chemical), which is the result of irreversible covalent interaction of its reactive groups with bioreceptors, and nonspecific (nonreactive, physical), which is associated with the interaction with bioreceptors of the so-called “inert” compounds and includes all types of reversible weak non-covalent interactions. Important parameters of the nonspecific toxicity of an organic compound are its saturated vapor pressure and lipophilicity. It is noted that the study of inhalation toxicity is more difficult than other types of toxicological studies due to the technical requirements for the creation and characterization of the exposure atmosphere, as well as the determination of the dose delivered to the respiratory tract. The features of determining toxicity in the series of volatile organic amines are considered and difficulties in comparing them are noted due to the discrepancy between the legislation of different countries regarding hygienic standards, which differ by tens of times. Inhalation toxicity of volatile amines is reduced by introducing polar hydroxyl groups into them, increasing the ability of amines to intermolecular interaction or by creating polymers or copolymers on their basis, in particular impregnated fibrous materials, the biodegradation of which is facilitated by the use of artificial natural or synthetic fibers.

© Р. Є. Хома, В. О. Гельмбольдт, С. В. Водзінський та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



It is noted that the determination of the structure-toxicity relationship (in particular, inhalation) for amines requires further research under comparable conditions.

Keywords: inhalation toxicity, specific toxicity, alkylamines, lipophilicity, correlations.

Вступ

Згідно з розпорядженням Кабінету Міністрів України від 24 грудня 2019 р. № 1358-р «Перелік критичних технологій у сфері виробництва озброєння та військової техніки» до технологій тактичної медицини віднесено технології захисту організму людини від впливу отруйних, небезпечних хімічних речовин, інфекційних захворювань і радіації. Останні можна поділити на кілька категорій: засоби індивідуального й колективного захисту, дезактивація та дезінфекція, а також профілактичні заходи. Для спорядження протигазових фільтрів засобів індивідуального захисту органів дихання та фільтровентиляційних установок споруд колективного захисту, що забезпечують уловлення токсичних кислих газів (SO_2 , SiF_4 , HF , HCl , Cl_2 та ін.) широко використовують хемосорбенти на основі N-вмісних органічних основ (Am, у тому числі алкіламінів), їх полімерних і нанесених форм, зокрема іонообмінних волокнистих матеріалів (IBM) та імпрегнованих волокнистих хемосорбентів (IBXC) [1–5]. Викиди Am можуть відбуватися внаслідок випаровування (із водних розчинів та поверхні IBXC), випадкових розливів (у разі синтезу IBM або приготування водних розчинів та IBXC) та попадання відпрацьованих хемосорбентів у навколишнє середовище (водойми, ґрунти тощо). При цьому важливо, щоб хімічні сполуки, що використовуються в хемосорбційних процесах, мали мінімальну токсичність, що дає змогу мінімізувати негативний вплив на навколишнє середовище і здоров'я людини.

Досвід авторів цієї статті в практичному застосуванні Am як хемосорбентів кислих газів або сировини для отримання хемосорбентів, дані оригінальних публікацій дають змогу з великого різноманіття класів органічних основ виділити чотири найбільш перспективних: алкілі-аріламіни, азотисті гетероцикли та аміді [1; 2; 5–7].

Принципово важливими є питання безпеки експлуатації хемосорбентів: усі N-вмісні органічні основи є більшою чи меншою мірою токсичними сполуками [8–12], і в цьому зв'язку актуальна можливість попередньої оцінки ступеню токсичності (у тому числі еко-токсичності та біорозкладності) тої чи іншої сполуки. Арилами́ни та азотисті гетероцикли – високотоксичні органічні сполуки, які безпосередньо пов'язані з виникненням різних видів онкозахворювань [13; 14]. Аміді, хоч і є низькотоксичними сполуками, проте вони менш реакційноздатні, ніж аміни, у реакціях із кислотними реагентами. Тому в цьому огляді увагу приділено проблемі токсикологічних властивостей саме алкіламінів.

Метою роботи є спроба аналізу й узагальнення наявного досвіду оцінювання характеристик інгалаційної токсичності алкіламінів, тобто виду токсичності, яка виникає в разі потрапляння сполуки в організм через органи дихання.

Матеріали та методи дослідження

Були проаналізовані сучасні наукові публікації з використанням відкритих наукометричних баз даних

Scopus, Web of Science, Science Direct (Elsevier), Google Scholar, PubMed та інших інтернет-ресурсів. Пошук літературних джерел проводився за допомогою таких ключових слів: токсичність (пероральна, інгалаційна, дермальна, внутрібрюшинна) амінів, інгалаційна токсичність (LC_{01} , LC_{50} , LOAEL , NOAEL , RD_{50} , Rfc , TLV , ГДК) амінів, біодоступність (біорозкладність) алкіламінів, специфічна, неспецифічна токсичність. Значення ліпофільності (lgP_{ow}) розраховані методом QSAR із використанням програми HyperChem 8.01 (<http://hypercube.com>).

Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, інгалаційний шлях введення токсичних хімічних сполук здатний викликати як структурно функціональні порушення органів дихання, так і найважчі розлади всього організму [10]. Потрапляння хімічних сполук через дихальну систему є найшвидшим шляхом введення їх в організм. Це зумовлено великою площею поверхні легених альвеол (за підрахунками вона становить 100–120 m^2) і безперервним струмом крові по легених капілярах.

Інгалаційна токсичність сполук, зокрема алкіламінів, всебічно оцінена такими показниками:

– LC_{01} – максимальна концентрація токсиканта в повітрі, що не є летальною для піддослідних тварин [15];

– LC_{50} – концентрація токсиканта в повітрі, що є летальною для 50 % піддослідних тварин [9; 11; 15–17];

– LOAEL – найменша концентрація сполуки, за якої спостерігається токсичний або несприятливий ефект [8; 18–22];

– NOAEL – найвища концентрація токсиканту, за якої не спостерігається токсичний або несприятливий ефект [8; 16; 18; 20–22];

– RD_{50} – концентрація токсиканта, що спричинює зменшення частоти дихання на 50 % [11; 16];

– Rfc – оцінка концентрації тривалого інгалаційного впливу на людей (включаючи чутливі підгрупи), яка, ймовірно, не матиме ризику шкідливих наслідків протягом життя [18; 23];

– TLV – максимальна середня концентрація токсиканта в повітрі, якій можуть піддаватися здорові дорослі працівники протягом 8-годинного робочого дня та 40-годинного робочого тижня (протягом усього трудового життя) без істотних негативних наслідків для здоров'я [24–26];

– ГДК – показник безпечного рівня вмісту токсикантів у повітрі, максимальна кількість токсиканта в одиниці об'єму повітряного середовища, що майже не впливає на здоров'я людини [27].

Інгалаційна токсичність

Спочатку зупинимося на особливостях визначення інгалаційної токсичності. Слід зазначити, що інгалаційні дослідження зазвичай складніші, ніж інші види токсикологічних досліджень, через технічні вимоги до створення та характеристики атмосфери впливу,

а також визначення дози, що доставляється в дихальні шляхи [9]. Інгаляційну дозу визначити складніше, ніж дозу за інших шляхів введення. У разі перорального, парентерального або підшкірного введення досліджуваного агента дається певна дискретна його кількість. Під час вдихання доза, що вводиться, залежить від концентрації агента, часу експозиції, розміру частинок і характеру дихання. Крім того, вплив на людину може відбуватися за носового, орального або ороназального режимів дихання, тоді як більшість звичайних тварин можуть вдихати тільки через ніс [9]. Ці факти створюють відмінності в розподілі доз, які потрібно усувати шляхом зміни розміру аеродисперсних частинок чи процедури дозування. Вони також призводять до потенційних відмінностей у місці введення токсикантів між тваринами та людьми.

Відомо, що поширеним джерелом дискомфорту та відволікання на робочому місці та в загальному середовищі є так зване периферичне хемосенсорне подразнення (PCSI), за якого відбувається взаємодія між сполукою з властивостями PCSI та сенсорними рецепторами на відкритих поверхнях тіла (шкірі та слизових оболонках), що призводить до локального дискомфорту або болю в місці контакту, а також певних пов'язаних місцевих і системних рефлексів [28].

Для будь-якої легкої хімічної сполуки існує різниця в концентрації, що викликає типову реакцію PCSI у разі стимуляції рецепторів у слизовій оболонці носа, та концентрації, яка потрібна для стимуляції легеневих рецепторів. У більшості випадків і в непошкодженій тварини переважатиме назальна трійчаста аферентна реакція. Із цього випливає, що визначення відношення між концентрацією, що викликає назальну реакцію, і концентрацією, що викликає подразнення легень, може бути використане як індекс межі попередження про потенційне пошкодження легень. Це було вивчено з використанням неушкоджених мишей для визначення реакції PCSI на стимуляцію тригеміну та порівняння результату з результатом, отриманим за дії на мишей зі канюльованою трахеею для визначення легеневої реакції [29]. У мишей, на відміну від інших видів, розвивається зниження частоти дихання у відповідь на стимуляцію легеневих рецепторів через розвиток паузи між кінцем видиху та початком подальшого вдиху. Тривалість паузи збільшується з концентрацією впливу. Методи, які можуть використовуватися для визначення концентрацій структурного та/або функціонального пошкодження легень, викликаного подразником, для прямого порівняння зі значеннями nRD_{50} , передбачають ультраструктурні зміни, зміни функції легень (включно з резистентністю), виявлення набряку легень після промивання легень, а також вимірювання білка та лактатдегідрогенази в рідині для промивання легень [29].

Акумуляція хімічних сполук у ліпідних мембранах клітин грає ключову роль у загальній неспецифічній (нереактивній, фізичній) токсичності, яку ще називають наркозом [30]. Неспецифічний гострий летальний наркоз характерний як для водних організмів, так і для ссавців. Цей механізм токсичної дії безпосередньо пов'язаний із кількістю, а не х хімічною структу-

рою задіяних токсикантів [10]. Для сполук із загальною неспецифічною токсичністю можна передбачити загальний механізм токсичності для водних і теплокровних організмів [10].

Фізичний механізм обумовлений зворотною взаємодією «інертних» (нереактивних) летючих органічних сполук (алканів, аренів, альдегідів, алканолів, кетонів, етерів та ін.) з біорецепторами [31]. Він охоплює всі типи слабких нековалентних взаємодій. Було припущено [31], що інгаляційна токсичність нереактивних летючих сполук усередині гомологічних рядів прямо пропорційна тиску насиченої пари (lgP^0).

Брінк і Пастернак [32], узагальнюючи висновки Фергюсона [33], ввели поняття термодинамічної активності газоподібного наркотичного засобу:

$$a = P^{nar}/P^0,$$

де P^{nar} – парціальний тиск ряду наркотичних сполук, що викликають певний ефект на цю біосистему через фізичний механізм.

Спорідненість молекул PCSI до взаємодії з мембранно-асоційованими сайтами зв'язування є основним фактором, що визначає силу реакції PCSI [29]. У деяких випадках ці ефекти можуть бути пов'язані з групами $-SH$ або $-NH_2$ мембранних білків або ферментів та/або амідним азотом пептидного зв'язку. Однак, імовірно, для різних хімічних угруповань діють різні механізми.

Збільшення сили сенсорного подразнення, вимірюване як RD_{50} (ppm; миші-самці), викликане збільшенням поляризованості, кислотності водневих зв'язків і ліпофільності «інертних» летючих хімічних сполук [29]. Показник інгаляційної токсичності ($lg RD_{50}$) вказаних сполук змінюється симбатно з їх коефіцієнтом розчинності Оствальда в оливковій олії, тобто з ліпофільністю, і рівною мірою антибатно зі значеннями $lg P^0$.

Умовно за механізмом дії токсичність розділяють на неспецифічну (нереактивну, фізичну) та специфічну (реактивну, хімічну) [10; 29; 31]. У фізичному механізмі домінує пасивний транспорт і фізичні взаємодії; хімічний механізм також має вказані ефекти, тому що хімічна сполука все ще повинна досягати місця дії, а також компонента реактивності [34].

Чіткого розподілу між нереактивними та реактивними подразниками на біологічну систему не існує. Є інший підхід [28; 31; 35] до розподілу летючих токсичних сполук на дві групи – на основі відношення парціального тиску їх пари в повітрі, що викликає цей токсикологічний ефект до концентрації їх насиченої пари (P^{RD50}/P^0). Хімічні сполуки із зазначеним співвідношенням $> 0,1$ характеризують за допомогою фізичного механізму, а сполуки із співвідношенням $< 0,1$ – за допомогою хімічного.

У випадку неспецифічної токсичності для водних організмів гарні однопараметрові QSAR моделі отримують за використання константи розподілу октанол – вода ($lg P_{o/w}$) [10]. Проте використання цього параметра для опису нереактивної інгаляційної токсичності алканів, алкенів, алкінів, аренів та алканолів не дало будь-якої значущої кореляції [10]. Подібний незадовільний результат був отриманий і за використання константи розподілу вода – повітря ($lg P_{w/a}$).

Специфічна (реактивна, хімічна) токсичність є результатом оборотних або незворотних способів ковалентної або іонної взаємодії реакційноспроможних (за відношенням до нуклеофільної групи [29]) летючих органічних сполук (алканалів, алкеналів, галогеналкенів, алкілмінів, алкенамінів, естерів карбонових кислот, азотистих гетероциклів) з біологічними рецепторами. Для цих сполук інгалаційна токсичність безпосередньо не пов'язана з їх ліпофільністю чи тиском насиченої пари.

Усі досліджені в роботі [31] алкіл- та аліламіни характеризуються $P^{RD_{50}}/P^0 < 0,1$ (тобто сполуки із хімічною інгалаційною активністю); для цих сполук, на думку [31], не повинно бути ніякого зв'язку між $\lg P^0$ та $\lg RD_{50}$.

У дослідженнях [36] для визначення сенсорного подразнення верхніх дихальних шляхів (nRD_{50}) та подразнення легень (tRD_{50}) використовували тварин (мишей-самців), які вдихали повітря, у якому містився токсикант, через ніс та трахеальну канюлю відповідно.

Інгалаційна токсичність алкіламінів

Зіставлення деяких фізико-хімічних властивостей та інгалаційної токсичності алкіламінів наведено в таблиці. У рядах алкіламінів $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2 > (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2 > (n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH} > (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2 > (n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$ інгалаційна токсичність знижується зі збільшенням ступеня алкілювання атома N [26; 30]: первинні > вторинні > третинні.

Розгалуження вуглецевого скелета у випадку пропіл-, бутіл- та октиламінів призводить до зменшення назальної токсичності, тобто $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$, $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{NH}_2$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CNH}_2$, $(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH} > (i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$, $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH} > (i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$ [29].

Згідно з експериментальними даними [36; 37], збільшення молекулярної маси первинних *n*-алкіламінів (до $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$ включно) супроводжується підвищенням їх інгалаційної токсичності, причому:

$$\lg(nRD_{50}) = 2,74 - 0,0114 \cdot M_{\text{Am}}; R^2 = 0,9866; n = 7;$$

$$\lg(tRD_{50}) = 3,52 - 0,0154 \cdot M_{\text{Am}}; R^2 = 0,9735; n = 6.$$

Поряд із цим зростання значень емпіричної функції $pK_a + \lg P_{\text{o/w}}$ первинних алкіламінів призводить до посилення їх інгалаційної токсичності:

$$\lg(nRD_{50}) = 6,63 - 0,42 \cdot (pK_a + \lg P_{\text{o/w}}); R^2 = 0,9726; n = 8;$$

$$\lg(tRD_{50}) = 8,45 - 0,54 \cdot (pK_a + \lg P_{\text{o/w}}); R^2 = 0,9419; n = 8.$$

Співвідношення значень RD_{50} у мишей з канюлюванням трахеї та в інтактних мишей (tRD_{50}/nRD_{50}) можна використовувати як порогове значення, створюване інтактною реакцією PCSI. Чим ближче це відношення до одиниці, тим ближче концентрація, що викликає подразнення легень, до концентрації, що викликає назальну стимуляцію трійчастого нерва. Згідно з даними [29], лише один первинний насичений

Таблиця

Фізико-хімічні властивості та токсикологічні характеристики алкіламінів

№ з/п	Амін		Фізико-хімічні властивості			Інгалаційна токсичність		
	Хімічна назва	Формула	M, г/моль	pK_a [2; 38]	$\lg P_{\text{o/w}}$	RD_{50}^* , ppm [31]	nRD_{50}^* , ppm [29]	tRD_{50}^* , ppm [29]
1.	метиламін	CH_3NH_2	31,10	10,63	–	141	–	–
2.	етиламін	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	45,08	10,70	–	151	–	–
3.	<i>n</i> -пропіламін	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$	59,12	10,60	0,20	150	115	500
4.	<i>ізо</i> -пропіламін	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	59,12	10,63	0,14	157	158	489
5.	<i>n</i> -бутиламін	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	73,13	10,77	0,20	116	84	226
6.	вторбутиламін	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	73,13	10,56	0,61	91	–	–
7.	<i>ізо</i> -бутиламін	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	73,13	10,48	0,60	–	91	406
8.	<i>трет</i> -бутиламін	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$	73,13	10,68	0,22	178	–	–
9.	<i>n</i> -пентамін	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}_2$	87,23	10,63	0,99	–	64	119
10.	<i>n</i> -гексиламін	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	101,25	10,56	1,39	50	42	93
11.	<i>n</i> -гептиламін	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$	115,28	10,67	1,78	–	25	62
12.	<i>n</i> -октиламін	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$	129,31	10,65	2,18	–	17	35
13.	<i>трет</i> -октиламін	$(\text{CH}_3)_3\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$	129,31	10,74	1,85	–	80	96
14.	N,N-диметиламін	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	45,08	10,73	–	290	–	–
15.	N,N-діетиламін	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	73,14	10,84	0,48	193	184	549
16.	N,N-ди-(<i>n</i> -пропіл)амін	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$	101,25	10,65	1,42	92	92	222
17.	N,N-ди-(<i>i</i> -пропіл)амін	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$	101,25	11,05	1,31	161	161	102
18.	N,N-ди-(<i>n</i> -бутил)амін	$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$	129,31	11,25	2,21	127	173	106
19.	N,N,N-триметиламін	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	59,12	9,80	0,16	61	–	–
20.	N,N,N-триетиламін	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	101,25	10,75	1,18	171	186	691

Примітка: *миші-самці.

аліфатичний моноамін ($t\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$) має близькі значення nRD_{50} і tRD_{50} з відношенням tRD_{50}/nRD_{50} , рівним 1,2. Однак три вторинні насичені аліфатичні аміни мають відношення $tRD_{50}/nRD_{50} < 1,0$, а саме ($i\text{-C}_3\text{H}_7$)₂NH (0,63), ($n\text{-C}_4\text{H}_9$)₂NH (0,61) та ($i\text{-C}_4\text{H}_9$)₂NH (0,96), що вказує на те, що настанови щодо професійного впливу для цих хімічних сполук потрібно суворо дотримуватись.

На жаль, літературні дані щодо RD_{50} обмежені. На першу думку спадає, що для більш широкої оцінки інгалаційної токсичності амінів можна було б використати дані про ГДК робочої зони. Проте в різних країнах ці гігієнічні норми відрізняються у десятки разів. Так, у базі даних GESTIS – International Limit Values for Chemical Agents (GESTIS-ILV) [39], що містить колекцію професійних граничних значень для небезпечних сполук (понад 2000), зібраних із 35 списків (29 країн), значення TWA відрізняється в 30 разів. Крім того, у США TLV – це керівні принципи (а не стандарти), підготовлені Американською конференцією урядових фахівців із промислової гігієни (ACGIH) для надання допомоги фахівцям із промислової гігієни у прийнятті рішень щодо безпечних рівнів впливу різних небезпек, які зустрічаються на робочому місці [24; 40]. Водночас у нашій країні TLV – це нормативи, затверджені наказом МОЗ України [27].

Вміст у повітрі лише 48 Ам (зокрема, 20 алкіламінів) регламентується українським законодавством [27]. Серед згаданих сполук рахуються $C_1\text{--}C_3$ та $C_{15}\text{--}C_{20}$ моноалкіламіни, три діалкіламіни, п'ять триалкіламінів та по одному алкілендіаміну та діалкілентриаміну. Ця вибірка не дає змоги виявити тенденції та взаємозв'язки між цим типом токсичності алкіламінів та їх фізико-хімічними характеристиками.

Особливе місце посідають етаноламіни. Так, введення гідроксигрупи до метильних груп моно-, ді- та триетиламінів значно зменшує їх інгалаційну токсичність [19; 27; 39–41]. За даними [42; 43] N-алкілпохідні моноетаноламіну (MEA) практично не проявляють ознак інгалаційної токсичності, на відміну від самого MEA [12; 40; 42; 44], діетаноламіну [18; 19], триетаноламіну [19], діетиламіноетанола [45], $C_1\text{--}C_4$, C_6 моно-

алкіламінів [25; 27; 29; 39–41; 46–51], $C_1\text{--}C_3$ ді- та триалкіламінів [25; 39; 40; 52; 53].

Слід відзначити, що питання щодо інгалаційної токсичності легколетючих алкіламінів може бути вирішено шляхом переведення їх в полімерні та сополімерні (зокрема, ІВМ) форми [4]. Проте при цьому гостро стає проблема щодо біорозкладності вказаних форм, рішення якої можливе такими шляхами: зв'язування Ам в сополімери, які легко піддаються біорозкладанню; приготування ІВХС нанесенням більш біодоступних і менш екотоксичних Ам (наприклад, моноетаноламіну [54; 55]) на штучні (віскоза, хітозан тощо) або синтетичні (полілактид тощо) волокна [56; 57].

Висновки

Слід констатувати, що, незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених різним аспектам проблеми інгалаційної токсичності алкіламінів, обмеженість даних щодо RD_{50} , відмінності у вимогах гігієнічних норм різних країн, включно з Україною, а також дуже обмежена вибірка алкіламінів, вміст яких в атмосфері повітря регламентується національним законодавством, не дають змоги виявити якісь загальні тренди впливу структурних характеристик алкіламінів на показники їх інгалаційної токсичності. Очевидно, що реальну оцінку відносної інгалаційної токсичності алкіламінів і факторів впливу на ці показники можна зробити лише на підставі аналізу результатів систематичних токсикологічних досліджень цих сполук в однакових умовах. Проте за всіх розбіжностей, які мають місце в літературі, можна зробити висновок, що введення гідроксильної групи в алкільний залишок алкіламінів значно знижує показники токсичності цих сполук. Можливе пояснення цього факту полягає в тому, що заміщення типу $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{--NH}_2 \rightarrow \text{HO--CH}_2\text{CH}_2\text{--NH}_2$ супроводжується суттєвим зростанням можливості заміщених сполук до міжмолекулярної Н-асоціації (поява двох Н-донорних груп замість однієї) [58], у тому числі в газовій фазі [59], і, як наслідок, зменшенням летючості та токсичності [60].

ЛІТЕРАТУРА

- Ennan AA, Khoma RE. Impregnated fibrous chemosorbents of acid gases for respiratory purpose [Imprehnovani voloknysti khemosorbenty kyslykh haziv respiratornoho pryznachennia] *Visn Odes nac univ, Him.* 2017;22(6):751–760 (in Ukrainian).
- Khoma RE. Acid-base interaction and sulfoxidation at chemisorption of sulfur dioxide by alkylamines aqueous solutions. Thesis of Doctor's degree dissertation, 02.00.01. Kyiv; 2019. 427 p. (in Ukrainian).
- Ennan AA-A, Dlubovskii RM, Khoma RE. Water role in the gases chemisorption processes by sorption-active materials [Rol vody u protsesakh khemosorbtsii haziv sorbtsiino-aktyvnymy materialamy]. *Visn Odes nac univ, Him.* 2021;26(3): 6–26. DOI: 10.18524/2304-0947.2021.3(79).240717 (in Ukrainian).
- Ennan AA-A, Dlubovskii RM, Khoma RE. Non-woven ion-exchange fibrous materials in air sanitary cleaning. *Ukr Chem J.* 2021;87(7):11–32. DOI: 10.33609/2708-129x.87.07.2021.3-24.
- Ennan AA-A, Khoma R, Dlubovskii RM, Zakharenko YS, Benkovska T, Knysh IM. Mono- ta bifunktsionalni imprehnovani voloknysti khemosorbenty respiratornoho pryznachennia [Mono- and bifunctional impregnated fiber chemosorbents for respiratory purpose]. *Visn Odes nac univ, Him.* 2022;27(1):5–30. DOI: 10.18524/2304-0947.2022.1(81).248297.
- Wang D, Xie J, Li G, et al. Multiobjective Evaluation of Amine-Based Absorbents for SO_2 Capture Process Using the pK_a Mathematical Model. *ACS Omega.* 2022;7(3):2897–2907. DOI: 10.1021/acsomega.1c05766.
- Kim K, Lim H, Park HS, Kang JH, Park J, Song H. Capture of Sulfur Dioxide in Ship Exhaust Gas by Tertiary Amine Absorbents. *Chem Eng Technol.* 2024;47(10):e202300328. DOI: 10.1002/ceat.202300328.
- Gupta PK. Problem Solving Questions in Toxicology. Springer, Cham; 2020. 346 p. DOI: 10.1007/978-3-030-50409-0.
- de Wolf W, Lieder PH, Walker JD. Application of QSARs: Correlation of Acute Toxicity in the Rat Following Oral or Inhalation Exposure. *QSAR Comb Sci.* 2004;23(7):521–525. DOI: 10.1002/qsar.200430861.

10. Raevsky OA, Modina EA, Raevskaya OE. QSAR models of the inhalation toxicity of organic compounds. *Pharm Chem J*. 2011;45:165–169. DOI: 10.1007/s11094-011-0585-z.
11. Rusin A, Stolecka K. An Analysis of Hazards Caused by Emissions of Amines from Carbon Dioxide Capture Installations. *Pol J Environ Stud*. 2016;25(3):909–916.
12. Svendsen C, Låg M, Lindeman B, Andreassen M, Granum B. New knowledge on health effects of amines and their derivatives associated with CO₂ capture. 2023. NIPH. 24 p.
13. Iwasaki M, Tsugane S. Dietary heterocyclic aromatic amine intake and cancer risk: epidemiological evidence from Japanese studies. *Genes Env*. 2021;23:33. DOI: 10.1186/s41021-021-00202-5.
14. Gheni SA, Ali MM, Ta GC, Harbin HJ, Awad SA. Toxicity, Hazards, and Safe Handling of Primary Aromatic Amines. *ACS Chem Health Saf*. 2024;31(1):8–21. DOI: 10.1021/acs.chas.3c00073.
15. Bakand S. Cell culture techniques essential for toxicity testing of inhaled materials and nanomaterials in vitro. *J Tissue Sci Eng*. 2016;7(3):1000181-1–1000181-5.
16. Pauluhn J. Derivation of thresholds for inhaled chemically reactive irritants: Searching for substance-specific common denominators for read-across prediction. *Regul Toxicol Pharm*. 2022;130:105131. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105131.
17. Wang X, Liu W, Duan H, Fang P, Zhang N, Zhou X. Study on quantitative structure-biodegradability relationships of amine collectors by GFA-ANN method. *J Hazard Mater*. 2021;415:125628. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.125628.
18. Haney JT, McCant D, Honeycutt ME, Lange S. Development of an inhalation reference concentration for diethanolamine. *Regul Toxicol. Pharmacol*. 2018;92:55–66. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.11.011.
19. Gamer AO, Rossbacher R, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. The Inhalation toxicity of di- and triethanolamine upon repeated exposure. *Food Chem. Toxicol*. 2008;46(6):2173–2183.
20. Tualeka AR, Jalaludin J. Observation of Adverse Effect on Level Ammonia through Expression of CD8 Lymphocyte in Mice. *Malaysian J Med Health Sci*. 2018;14(SP2):71–77.
21. Lathouri M, Korre A, Dusinska M, Durucan S. Human Health hazard assessment strategy for amine emissions around PCC facilities. 2022. 67 p.
22. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropane-1,3- diamine. *The MAK Collection for Occupational Health and Safety*. 2023;8(1):1–20. DOI: 10.34865/mb237282e8_1or.
23. Piccardo MT, Geretto M, Pulliero A, Izzotti A. Odor emissions: A public health concern for health risk perception. *Env. Res*. 2022;204:An 112121.
24. TLV Chemical Substances Introduction. Available from: <https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/tlv-chemical-substances-introduction/>.
25. Jang J-K. Amines as occupational hazards for visual disturbance. *Ind. Health*. 2016;54(2):101–115. DOI: 10.2486/ind-health.2015-0071.
26. Mozaffari S, Valipour F, Jalilian ZH, Yavar A. Quantitative risk analysis and control measure evaluation for workplace exposure to aliphatic amines: A case study in the foundry sector. *Int. Arch. Health Sci*. 2024;11(3):160–166. DOI: 10.48307/iahsj.2024.411438.1043.
27. Order of Ministry of Health of Ukraine No. 813. 10.05.2024. Derzhavni medyko-sanitarni normatyvy “Hranychno dopustymi kontsentratsii khimichnykh i biolohichnykh rehovyn v atmosfernomu povitri naselenykh mist” [State medical and sanitary standards “Maximum permissible concentrations of chemical and biological substances in the atmospheric air of populated areas”] (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/en/z0763-24?lang=uk#Text>.
28. Alarie Y. Toxicological evaluation of airborne chemical irritation allergens using respiratory reflex reactions. In BJK Leong (Ed.), *Proceedings of the International Toxicology and Technology Symposium*. Ann Arbor Science Publications, Ann Arbor; 1981:207–231.
29. Ballantyne B. Peripheral Chemosensory Irritation: Fundamentals, Investigation and Applied Considerations. In *General, Applied and Systems Toxicology*. John Wiley & Sons; 2009. 32 p. DOI: 10.1002/9780470744307.gat060.
30. Escher BI, Glauch L, König M, Mayer P, Schlichting R. Baseline Toxicity and Volatility Cutoff in Reporter Gene Assays Used for High-Throughput Screening. *Chem. Res. Toxicol*. 2019;32(8):1646–1655. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00182.
31. Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH. Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol*. 1998;72(3):125–140. DOI: 10.1007/s002040050479.
32. Brink F, Posternak JM. Thermodynamic analysis of the relative effectiveness of narcotics. *J Cell Comp Physiol*. 1948;32:211–233. DOI: 10.1002/jcp.1030320208.
33. Ferguson J. The use of chemical potentials as indices of toxicity. *Proc. Roy. Soc. (London)* 1939; B127:387–404.
34. Garcés M, Cáceres L, Chiappetta D, Magnani N, Evelson P. Current understanding of nanoparticle toxicity mechanisms and interactions with biological systems. *New J Chem*. 2021;45(32):14328–14344. DOI: 10.1039/d1nj01415c.
35. Abraham MH, Sanchez-Moreno R, Gil-Lostes J, Cometto-Muniz JE, Cain WS. Physicochemical Modeling of Sensory Irritation in Humans and Experimental Animals. In JB Morris, DJ Shusterman (Eds.): *Toxicology of the Nose and Upper Airways*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2010:376–389. DOI: 10.3109/9781420081886.
36. Raevsky OA, Grigor'ev VYu, Dearden JC, Weber EE. Classification and Quantification of the Toxicity of Chemicals to Guppy, Fathead Minnow, and Rainbow Trout. Part 2. Polar Narcosis Mode of Action. *QSAR Comb Sci*. 2009;28(1):1–12. DOI: 10.1002/qsar.200860016.
37. Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, De Ceaurriz J. Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol*. 1989;9(5):301–304. DOI: 10.1002/jat.2550090504.
38. *CRC handbook of chemistry and physics. A ready-reference book of chemical and physical data*. Ed. by Haynes WM, Lide DR, Bruno TJ. London: CRC Press, 97th ed.; 2016–2017. 5–88–5–97.

39. GESTIS – International Limit Values for Chemical Agents (GESTIS-ILV). Available from: <http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>.
40. Table of IDHL Values. Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) Values. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>.
41. TLV/BEI Guidelines. Available from: <https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/>.
42. Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, et al. Final Amended Report. On the Safety Assessment of Ethanolamine and Ethanolamine Salts as Used in Cosmetics. Washington: Cosmetic Ingredient Review; 2012. 19 p.
43. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. Methyldiethanolamin. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2024;9(1):Doc006. DOI: 10.34865/mb10559kskd9_1ad.
44. Gad SC. Ethanolamine. In: Wexler W (Ed.) *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier; 2024;4:413–417. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00559-5.
45. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. 2-Diethylaminoethanol. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2024;9(3):Doc059. DOI: 10.5167/uzh-269685.
46. Hartwig A, MAK Commission. n-Butylamine, sec-Butylamine, iso-Butylamine, tert-Butylamine. *MAK Collect Occup Health Saf.* Weinheim: Wiley-VCH; 2019;4(4):1881–1892. DOI: 10.34865/mb0210isme6019_w.
47. Araki A, Azuma K, Endo G, et al. Occupational exposure limits for cumene, 2,4-dichlorophenoxy acetic acid, silicon carbide whisker, benzyl alcohol, and methylamine, and carcinogenicity, occupational sensitizer, and reproductive toxicant classifications. *J Occup. Health.* 2019;61(4):328–330. DOI: 10.1002/1348-9585.12073.
48. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. Methylamine. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2022;7(2):Doc033. DOI: 10.34865/mb7489e7_2ad.
49. Manieu C, Astuto MC, Cattaneo I. Methylamine. In: Wexler W (Ed.). *Encyclopedia of Toxicology*, fourth ed. Elsevier; 2024;6:245–250. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00198-6.
50. Astuto MC, Cattaneo I, Manieu C. Ethylamine. In: Wexler W (Ed.). *Encyclopedia of Toxicology*, fourth ed. Elsevier; 2024;4:451–455. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00194-9.
51. Safety Assessment of Diisopropanolamine, Triisopropanolamine, Isopropanolamine, and Mixed Isopropanolamines as Used in Cosmetics. *Cosmetic Ingredient Review.* 2024. 48 p.
52. Pamirsky I, Artemenko A, Golokhvast K. Diethylamine. In: Wexler W (Ed.). *Encyclopedia of Toxicology*, fourth ed. Elsevier; 2024;3:731–737. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00592-3.
53. Qiu Z, Li G, An T. In vitro toxic synergistic effects of exogenous pollutants - trimethylamine and its metabolites on human respiratory tract cells. *Sci Total Env.* 2021;783:146915. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146915.
54. Buvik V, Vevelstad SJ, Brakstad OG, Knuutila HK. Stability of Structurally Varied Aqueous Amines for CO₂ Capture. *Ind Eng Chem Res.* 2021;60(15):5627–5638. DOI: 10.1021/acs.iecr.1c00502.
55. Ismagilova A, Kisand V, Vares L. Ecotoxicity risk assessment of amines used in ‘switchable water’ and CO₂-capturing processes. *Environ Sci Processes Impacts.* 2025;27:974–980. DOI: 10.1039/D4EM00657G.
56. Vasanthi K. Biodegradable Polymers – A Review. *Polym Sci.* 2017;3(1). DOI: 10.4172/2471-9935.100022.
57. Klymenko NY, Siora IV, Novikova EA, et al. Destruction of hydrocarbons by the composite system based on the nanosilicas and yeast cells mixture in aqueous medium. *J Water Chem Technol.* 2017;39:209–213. DOI: 10.3103/S1063455X17040051.
58. Jadhavpatil V, Undre P, Helambe S. Dielectric Relaxation in Water-Ethanolamine Mixtures as a Function of Composition and Temperature. *Integr Ferroelectr.* 2019;202(1):112–121. DOI: 10.1080/10584587.2019.1674829.
59. Lane JR, Schröder SD, Saunders GC, Kjaergaard HG. Intramolecular hydrogen bonding in substituted aminoalcohols. *J Phys Chem A.* 2016;120(32):6371–6378. DOI: 10.1021/acs.jpca.6b05898.
60. François MHJ-J, Buvik V, Vernstad K, Knuutila HK. Assessment of the volatility of amine degradation compounds in aqueous MEA and blend of 1-(2HE)PRLD and 3A1P. *Carbon Capture Sci Technol.* 2024;13:100326. DOI: 10.1016/j.ccst.2024.100326.

Надійшла до редакції 28.03.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування rek@onu.edu.ua