

Практичні заняття з МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ 2016/2017 н.р.

Змістовний модуль 1 КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ В БІОЛОГІЧНИХ РІДИНАХ. БІОГЕННІ ЕЛЕМЕНТИ.

Предмет медичної хімії (10 хвилин)

Медична хімія (Medicinal chemistry) – це хімічна наука, пов'язана з проблемами конструювання лікарських засобів (drug design). В останні роки ця хімічна дисципліна розвивається винятково швидкими темпами. Ліки нараховують таку ж багаторічну історію, як і лікування. З давніх часів джерелом лікарських засобів слугувала готова природна сировина рослинного чи тваринного походження (класичний приклад – кора хінного дерева як ефективний засіб від малярії). В середні віки розвинулась ідея застосування хімічних засобів для лікування хворіб. З розвитком хімії, зокрема методів хімічного аналізу, почали успішно досліджувати і виділяти активні інгредієнти, що власне і виявляли лікувальну дію. Так на початку XIX ст. виділили хінін, морфін та ін. До кінця XIX ст. ліки вже синтезували у промислових масштабах. В 1888 р. фірма „Байер” випустила ефективний жарознижуючий засіб фенацетин, а в 1899 р. – аспірин. У 1910 р. сформувалась концепція хіміотерапії, яка передбачала не лише застосування синтезованих хімічних сполук для лікування хворіб, але й можливість модифікації структур з метою пошуку найефективніших ліків. Розвитку цієї концепції сприяли, зокрема, роботи німецького вченого Пауля Ерліха. Він розробив також теорію рецепторів і структурних змін фізіологічно активних сполук, які відбуваються при взаємодії з рецептором. Ці уявлення і стали відправною точкою сучасної медичної хімії. За період з кінця XIX ст. до початку 70-х років XX ст. хіміки синтезували велику кількість аналогів, намагаючись відтворити і покращити створене природою. Тут можна виділити періоди інтенсивної розробки снодійних препаратів (барбітурати), сульфамідів (перші ефективні антибактеріальні препарати), антибіотиків (ера антибіотиків почалася з пеніцилінів), психотропних препаратів (транквілізаторів та антидепресантів), ліків від серцево-судинних захворювань. І слід відзначити, що на цьому етапі роботи з пошуку і створення лікарських препаратів велися зазвичай методом проб і помилок: біологічно активну сполуку, яка згодом ставала лікарством, знаходили в результаті емпіричних випробувань на активність багатьох тисяч органічних сполук. Але з накопиченням результатів і досвіду та розвитком науки стали проглядатися закономірності стратегії і тактики конструювання лікарських засобів. Застосування ЕОМ і згодом комп'ютерних програм до вирішення задач органічної хімії дало змогу розраховувати параметри молекул: геометрію і конформації, молекулярні орбіталі, заряди і карти електростатичного потенціалу, топологічні індекси. Хіміки-органіки змогли розраховувати і використовувати кількісні параметри навіть складних молекул, які беруть участь у біохімічних процесах. Так у 1970-х роках визріла методологічна основа для створення раціональних підходів до синтезу біологічно активних сполук, що і привело до створення медичної хімії у її сучасному вигляді. Отже, предметом медичної хімії є пошук і розробка біологічно активних сполук та інтерпретація механізму їх дії на молекулярному рівні. Основний акцент робиться на ліки, але інтереси медичної хімії не обмежуються ліками, а включають біологічно активні сполуки взагалі. Предметом медичної хімії є також вивчення, ідентифікація і синтез продуктів метаболізму ліків і споріднених сполук. З цього визначення зрозуміло, що медична хімія – наука міждисциплінарна і знаходиться на межі органічної хімії з такими науками, як біохімія, біоорганічна хімія, фармакологія, фармацевтична хімія, токсикологічна хімія, хімія природних сполук та багатьма розділами біології. Медична хімія є ніби посередником, що здійснює переклад практичних задач з однієї мови на іншу: з мови біохімії і фармакології на мову структурних формул органічних сполук.

Зазвичай можна виділити три основні стадії розробки лікарського препарату:

1. Пошук і конструювання сполуки-лідера (базової сполуки)
2. Оптимізація базової сполуки
3. Розробка лікарської речовини.

2 Перший етап. Сполука-лідер це свого роду структурний прототип майбутнього лікарства, тобто сполука, що виявляє певну фізіологічну активність, на базі якої і буде створюватися лікарський препарат. Стратегія пошуку сполуки-лідера залежить від вихідних даних: чи відома структура мішені в організмі (рецептор, фермент, мембранний транспорт, нуклеїнові кислоти) і чи відома структура ліганда – сполуки, яка взаємодіє з мішенню. Мішень – це біологічна макромолекула, пов'язана з певною функцією організму, порушення якої призводить до захворювання. Видозмінюючи цю мішень, наприклад медикаментозною терапією, можна запобігти, вилікувати, затримати розвиток, відновити функції органів або полегшити перебіг хвороби. За останні десятиліття медичні хіміки багато довідалися про механізми взаємодії ліганд – мішень. Базова сполука може бути знайдена випадково, як, наприклад, пеніцилін, або ж внаслідок систематичного скринінгу – пошуку біологічно активної сполуки серед великої кількості речовин (як синтезованих, так і природних). У пошуках сполук-лідерів методом систематичного скринінгу нерідко звертаються до джерел так званої «народної медицини». Іншими словами, джерелами молекул для тестування на біологічні властивості можуть бути як продукти хімічного синтезу, так і природні сполуки, що мають молекули з дуже незвичною і складною структурою. Саме внаслідок систематичного скринінгу природних сполук було знайдено ефективний протираковий засіб таксол.

Спочатку була виявлена протиракова активність екстрактів деревини тихоокеанського тису. Далі встановили сполуку, відповідальну за активність, яку назвали таксолем. Однак з'ясувалось, що для виділення таксолу у кількості, достатній для лікування одного пацієнта, потрібно було переробити деревину 7 дерев заввишки 12 метрів, а до такої висоти дерево виростає за 100 років. Повний хімічний синтез таксолу також трудомісткий, зважаючи, зокрема, на наявність 11 асиметричних атомів карбону. Зараз препарат отримують напівсинтетичним способом. Загалом, у медичній хімії є кілька стратегій направлено пошуку сполуки-лідера: 1. Тотальний скринінг (trough put). Це одночасний, автоматизований, мініатюризований аналіз сотень чи тисяч сполук у багатьох (30–50) біологічних тестах (наприклад, заміщення лігандів, інгібування ферментів тощо). Цей підхід породив новий метод в органічному синтезі – синтез комбінаторних бібліотек сполук. Комбінаторна бібліотека – це велика кількість сполук, одержаних однотипним методом з використанням серій аналогічних реагентів. Ці питання вивчає комбінаторна хімія. 2. Використання як сполуки-лідера вже відомого препарату. 3. Раціональне конструювання сполуки-лідера. На даний час зростають можливості саме раціонального конструювання сполуки-лідера, оскільки стає можливим встановлювати будову рецепторів, ферментів (зокрема й методом рентгеноструктурного аналізу). Застосовуючи комп'ютерне моделювання, визначають які сполуки, з тих, що вже синтезовані, чи можуть бути синтезовані (віртуальні бібліотеки сполук) просторово „співпадуть” (зможуть взаємодіяти) з мішенню. Один з варіантів такого комп'ютерного моделювання – підбір підходящого просторового молекулярного фрагмента (докінг) у комп'ютерних базах сполук. Наприклад, встановили будову молекули, що взаємодіє з певним ферментом в організмі – N-сукциніл-L-пролін (пептидна молекула). Така взаємодія в організмі підвищує кров'яний тиск. Цю сполуку взяли як базову для конструювання ліків відкрив'яного тиску. Сконструювали непептидну молекулу, яка є штучним інгібітором ферменту (пептидоміметиком) – каптоприл.

Другий етап. Якщо базову сполуку знайдено, то проводять оптимізацію: серед аналогів шукають речовини, здатні підвищити біологічну активність, зменшити токсичність, збільшити селективність дії. Тут теж уже знайдено раціональні шляхи і вони вдосконалюються. Бо ж поняття «аналог» дуже розмите, аналогів може бути надто багато, зважаючи на сучасні можливості органічного синтезу. Розроблена зокрема, методологія QSAR – кількісне співвідношення структура-активність. Це математичний апарат, що дає змогу ще до синтезу прораховувати очікувану активність нових аналогів, які потім можна синтезувати. Такий підхід дозволяє зосередитись на синтезі і дослідженні лише тих сполук, для яких розрахована біологічна активність є високою. Логіка QSAR така. Виходячи з уже наявних даних шукають вплив на біологічну активність різних характеристик сполуки –

фізико-хімічних властивостей чи структурних параметрів. Вводять дескриптори, складають математичні рівняння, прораховують біологічну активність аналогів, обмежують коло сполук, які треба синтезувати. Основні дескриптори в QSAR:

- Ліпофільність (розчинність в ліпідах; здатність проникати через мембрани). Параметр, який описує, як біологічно активні речовини розподіляються між полярною і неполярною фазою. Він став найважливішим для передбачення транспорту і активності лікарських препаратів, пестицидів, а також різних ксенобіотиків. Розрахунок параметра, що описує гідрофобні властивості сполуки на основі її структури має велике значення. Система октанол – вода 5 стала стандартною моделлю оцінки гідрофобності (виражають величиною $\log P$).

- Електронні ефекти (впливають на поляризацію, іонізацію).
- Стеричні особливості (міцність зв'язування з ферментом чи рецептором).
- Фрагментні дескриптори (фармакофорні групи). Як відомо, ліки транспортуються через водне середовище у кров і внутрішньоклітинну рідину, тому вони повинні бути достатньо водорозчинні. Розчинність у воді може бути оцінена, виходячи з числа водневих зв'язків – донорів в молекулі. Низька розчинність в воді означає повільне поглинання і тривалу дію ліків. Занадто багато донорів, з іншого боку, сприяють низькій розчинності у жирах, ліки погано проникають у клітинні стінки, не потрапляють у клітину. Вважають, що молекулярна маса речовини, яка може стати ліками, не повинна бути надто великою, оскільки це погіршить її здатність до дифузії на шляху до мішені. Для оцінки лікоподібності сполук у 1997 р. К. Ліпінський сформулював емпіричні правила (правила Ліпінського), які ґрунтувались на спостереженнях, що більшість лікарських препаратів є відносно невеликими і ліпофільними молекулами. Ці правила описують молекулярні властивості, фармакокінетику препаратів в організмі людини, в тому числі їх всмоктування, розподіл, обмін речовин і процес виведення з організму. Згідно правил Ліпінського сполука – кандидат у лікарські засоби повинна відповідати наступним критеріям: 1. Молекулярна маса – не більше 500; 2. Коефіцієнт розподілу в системі 1-октанол/вода ($\log P$) – не більше 5; 3. Кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються ($Rot B$) – не більше 10; 4. Кількість донорів водневого зв'язку (Hd) – не більше 5; 5. Кількість акцепторів водневого зв'язку (HA) – не більше 10; Часто крім наведених вище критеріїв враховують логарифм розчинності у воді ($г/мл$) при $pH=7,4$ ($\log Sw$, не менше -5), кількість ароматичних кілець (не більше 4) а також частку речовини, яка проникає з шлунково-кишкового тракту в кровообіг внаслідок пасивної дифузії і без врахування метаболічної градації (FA , не менше 75%). Одним з прикладів успішного застосування раціональних підходів на другому етапі є розробка вірацепту – засобу проти СНІДу. Це стало можливим, коли отримали інформацію про структуру комплексу ферменту з лігандом – того комплексу, що сприяє розвитку вірусу імунодефіциту. Тоді пройшли всі стадії розробки базової сполуки, оптимізації і знайшли структуру:

Третій етап – розробка лікарської речовини. Задача полягає у покращенні його фармацевтичних властивостей, у тому, щоб зробити його зручним для клінічного використання (наприклад, збільшити розчинність, стабільність, пролонгувати дію). Тут теж напрацьовано різні підходи:

1. Синтез біоізостерних сполук. Одна функційна група замінюється іншою. Просторово, геометрично зміна невелика, але хімічно – значна. А це може позитивно вплинути на корисну властивість, наприклад збільшити розчинність.

2. Створення проліків (pro drugs). Суть цього підходу – не надто активна сполука в організмі внаслідок ферментативної чи хімічної реакції дає активну форму (лікарство). Це дуже важливо для пролонгації дії ліків.

3. Створення „м'яких ліків” (soft drugs). Фармакологічний ефект зосереджений в одному місці організму, а в інших місцях – інактивується.

4. Створення подвійних ліків (twin drugs). Це препарат, де є дві фармакофорні групи, зв'язані ковалентно (не сіль). Наприклад, один фрагмент є власне лікарством, а другий – інгібує фермент, який може руйнувати лікарство. Отож раціональний пошук біологічно активних сполук, ліків – цікавий і дуже актуальний напрям хімічної науки. Не слід забувати

також, що основним інструментом медичної хімії є органічний синтез. Цикл навчальних дисциплін, пов'язаних з медичною хімією, читається для студентів хімічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка у рамках спеціалізації «медична хімія», що вперше впроваджена в Україні.

Інструктаж з правил техніки безпеки (15 хвилин)

ПРАВИЛА ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ ПІД ЧАС РОБОТИ В ХІМІЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ ТА НАДАННЯ ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ.

- 1. Під час роботи в хімлабораторії необхідно підтримувати чистоту, тишу, порядок.**
- 2. Кожен повинен знати, де знаходяться засоби протипожежного захисту і аптечка.**
- 3. В лабораторії заборонено палити, приймати їжу, пити воду або інші напої.**
- 4. Досліди потрібно проводити лише в чистому посуді. Після закінчення експериментів посуд потрібно відразу вимити.**
- 5. Під час роботи слід бути дуже обережним та акуратним, слідкувати, щоб речовини не потрапили на одяг, шкіру, а також в очі.**
- 6. Недопустимо перевіряти речовини чи розчини на смак. Нюхати речовини можна, обережно направляючи на себе пар або газ легким рухом руки.**
- 7. На посуді, в якому зберігаються речовини або розчини, повинні обов'язково бути етикетки з назвою речовини або з складом розчину.**
- 8. Під час нагрівання рідких і твердих речовин в пробірках і колбах не можна направляти їх отвір на себе чи сусіда. Заглядати при цьому зверху в отвір пробірки заборонено.**
- 9. Після закінчення роботи необхідно виключити газ, воду, електроенергію.**
- 10. Забороняється виливати в раковину концентровані розчини кислот, лугів, солей важких металів.**
- 11. Під час роботи з отруйними речовинами, концентрованими кислотами і лугами, фенолом, органічними розчинниками та ін., необхідно користуватись захисними окулярами, протигазами, респіраторами або ін.**
- 12. Досліди з речовинами, що легко займаються (ефір, бензин, ацетон, спирт тощо) проводять подалі від вогню і ввімкнених електроприладів.**
- 13. При виникненні пожежі негайно відключити газ, вимкнути електроприлади в лабораторії. Швидко забрати всі горючі речовини подалі від вогню, а полум'я гасити вогнегасником, піском або використовувати протипожежну ковдру. Не можна заливати вогонь водою.**
- 14. Якщо на комусь спалахне одяг, необхідно того, хто постраждав, повалити на підлогу і швидко накрити вовняною ковдрою, при цьому**

бігати по лабораторії забороняється, так як полум'я це більше підсилиться.

15. При термічних опіках негайно роблять примочки спиртовим розчином таніну, етанолом або розчином перманганату калію.
16. При опіках кислотами необхідно відразу ж промити уражене місце проточною водою, потім 5% розчином гідрокарбонату натрію
17. При опіках лугами необхідно відразу ж промити уражене місце проточною водою, потім 3% розчином борної або оцтової кислоти.
18. При попаданні кислоти або лугу в очі потрібно швидко промити невеликим струменем води з-під крану на протязі 3-5 хвилин, потім очі промивають розчином гідрокарбонату натрію (у випадку кислоти) або розчином борної кислоти (у випадку лугу). Після цього треба звернутися до лікаря.
19. Шкіру, уражену органічною речовиною (наприклад фенолом) необхідно промити великою кількістю спирту або другого нейтрального розчинника. Обов'язково студента, що постраждав, слід відправити до медпункту.

Техніка виконання лабораторних робіт і техніка безпеки

На лабораторних роботах використовуються їдкі, агресивні й отруйні речовини. Тому робота в хімічній лабораторії безпечна лише за чіткого дотримання загальних правил і вимог техніки безпеки.

Під час виконання лабораторних робіт необхідно дотримуватися наступних *правил роботи з хімічними речовинами*:

1. На робочому місці не повинно бути сторонніх предметів.
2. Сухі реактиви слід брати за допомогою шпателя, розчини – піпеткою, для кожного реактиву необхідно мати окремий шпатель або піпетку.
3. Надлишок реактиву не виливати і не висипати назад в посуд, з якого вони взяті; поміщати в посуд для зливу або спускати із струмом води в каналізацію.
4. Дотримуватися обережності в роботі з розчинами кислот, лугів й інших їдких рідин.
5. У разі попадання кислоти на шкіру або слизові оболонки спочатку промити уражене місце великою кількістю води, а потім розчином соди (гідрокарбонату натрію).
6. У разі попадання лугу на шкіру або слизові оболонки спочатку промити уражене місце водою до тих пір, поки ділянка не перестане бути слизькою, а потім розчином оцтової кислоти.
7. Не користуватися невідомими реактивами (без написів і етикеток).
8. Нагріваючи рідини, тримати пробірку отвором від себе і людей, що знаходяться поруч.
9. Після закінчення роботи студент повинен вимити посуд, привести робоче місце в порядок і здати його лаборантові.

Крім того студент має дотримуватись і таких загальних правил поведінки в лабораторії:

1. Тримати робоче місце в чистоті і порядку.
2. Приступати до виконання досліду лише уяснивши його мету і завдання, обдумавши окремі етапи виконання досліду.
3. Досліди повинні виконуватися акуратно, без квапливості, з дотриманням усіх вимог, що містяться в методичних вказівках.
4. У лабораторії необхідно дотримуватися тиші, забороняється їсти, пити і займатися сторонніми справами.
5. Після використання реактиву його необхідно відразу ставити в штатив, щоб не створювати безладу на робочому місці.
6. Після закінчення роботи обов'язково вимити руки.

!!! Серед хімічних реагентів є отруйні речовини, що справляють токсичну дію на організм людини в цілому (**сполуки Берилію, Кадмію, Плюмбуму, Меркурію, галогени, сірководень, оксиди Нітрогену** та ін.), і агресивні речовини, що спричиняють локальні дії на шкіру (кислоти і луги). Працюючи з ними необхідно дотримуватися наступних правил техніки безпеки:

1. Усі досліди з отруйними і сильно пахучими речовинами, а також нагрівання і випарювання розчинів проводити тільки у витяжній шафі.

2. Не нахилятися над посудиною з киплячою рідиною. Пробірку, що нагрівається, або колбу тримати отвором убік, а не до себе або до сусіда, оскільки може статися викид рідини.

3. Визначати запах речовини слід, не вдихаючи пари повними грудьми, а направляючи їх до себе легким рухом руки.

4. Роботи з кислотами і лугами проводити так, щоб реактиви не потрапляли на одяг, обличчя, руки. Наливаючи розчин в пробірку, її потрібно тримати на деякій відстані від себе.

5. У поводженні з невідомими речовинами необхідно проявляти підвищену обережність. *Ні за яких обставин не можна пробувати речовину на смак!*

6. Необхідно негайно прибрати усе пролите, розбите і просипане на столах або на підлозі в лабораторії. Якщо кислота проллється на стіл або на підлогу, її слід нейтралізувати лугом або содою.

7. Набір отруйних та їдких рідин в піпетки набирати не ротом, а за допомогою гумової груші.

8. Подрібнювати сухі луги можна лише в запобіжних окулярах. Брати твердий луг тільки пінцетом або щипцями.

9. Не можна використовувати для дослідів речовини з бюреток, колб і упаковок без етикеток і з нерозбірливими написами.

10. У хімічній лабораторії є аптечка. Потрібно вміти надавати першу допомогу потерпілим, коли це необхідно (таблиця 2).

11. Готуючи розчини сірчаної кислоти необхідно лити концентровану кислоту у воду, а не навпаки, оскільки, внаслідок сильного місцевого розігрівання, можливе розбризкування кислоти. Крім того необхідно користуватися тонкостінною склянкою або фарфоровим посудом.

12. Ніяких речовин з лабораторії *не можна брати додому*.

13. Металевий ртуть та його пари – сильна отрута. Тому ртуть, пролитий в результаті поломки приладів або розбитті термометрів, має бути ретельно зібраний. Збирають ртуть за допомогою амальгамованих пластинок з міді або білої жести.

14. У випадку порізу склом рану треба продезінфікувати розчином перманганату калію або спиртом, обробити йодом і перев'язати бинтом.

15. Після надання першої допомоги потерпілого направити до лікаря.

16. З метою протипожежної безпеки хімічна лабораторія забезпечена вогнегасниками, ящиками з піском, ковдрами. Необхідно знати, де знаходяться протипожежні засоби і порядок термінової евакуації з лабораторії під час пожежі.

17. Про усі випадки відхилення від нормального ходу лабораторного зайняття, порушення даних правил, повідомляти передусім викладачеві, черговому лаборантові або завідувачеві лабораторією.

Таблиця 2 – Надання першої допомоги в результаті нещасного випадку в хімічній лабораторії

| Подія | Перша допомога |
|--|---|
| ОПІКИ | |
| Опіки вогнем, парою, гарячими предметами | |
| I- й ступінь (почервоніння) | Накласти вату, змочену етиловим спиртом. Повторити змочування. |
| II- й ступінь (пухирі) | Те ж саме. Обробляти 5% -м розчином $KMnO_4$ або 5% -м розчином таніну. |
| III- й ступінь (руйнування тканин) | Покрити рану стерильною пов'язкою і викликати лікаря. |
| Опіки кислотами, хлором або бромом | Промити опік великою кількістю води, потім 5%-ним розчином $NaHCO_3$. |
| Опіки лугами | Промити рясно водою. |
| Опіки очей | При опіку кислотами промити 3% -м розчином Na_2CO_3 . При опіку лугами застосовувати 2% -й розчин оцтової кислоти |
| ОТРУЄННЯ | |
| Попадання їдких речовин в рот й органи травлення | При попаданні кислот випити кашку з оксиду магнію. При попаданні лугів випити розчин лимонної кислоти або дуже розбавленої оцтової кислоти. |
| Отруєння твердими або рідкими речовинами | Викликати блювоту, випивши 1% -й розчин сульфату міді(II) $CuSO_4$ |
| Отруєння газами | Потерпілого негайно вивести на свіже повітря. |

Вхідний контроль (30 хвилин)

ЛАБОРАТОРНА РОБОТА 1 (25 хвилин)

ТЕРЕЗИ ТА ЗВАЖУВАННЯ

МЕТА РОБОТИ: Ознайомлення з лабораторним обладнанням та набуття навичок роботи користування мірним посудом.

ОБЛАДНАННЯ, ПОСУД ТА РЕАКТИВИ: терези, бюкс, циліндр, бюретка, піпетка, вода дистильована.

1. Фільтрувальним папером ретельно висушити пустий бюкс та зважити його, а одержані дані занести до таблиці.
2. Мірним циліндром відібрати точно 10 мл дистильованої води, перелити її у бюкс і зважити. Результати занести до таблиці та розрахувати масу 10 мл води, одміряної циліндром.
3. Воду вилити, бюкс знов висушити.
4. Дослід повторити 2-3 рази і обчислити середнє значення маси 10 мл води, виміряної мірним циліндром.
5. Відібрати бюреткою 10 мл дистильованої води і зважити її у бюксі, як описано вище.
6. Після висушування бюксу таку ж саму операцію повторити з 10 мл дистильованої води, відміряної піпеткою.
7. По закінченні роботи убрати робоче місце.



Запис даних дослідів

1. Розрахувати значення абсолютної похибки Π та відносної похибки σ , вважаючи теоретичну масу дистильованої води:

$$m_{\text{теор.}} = 10,00 \text{ г.}$$

$$\Pi = |m_{\text{теор.}} - m_{\text{практ.}}|; \quad \sigma = \frac{\Pi}{m_{\text{теор}}} \cdot 100\%$$

Таблиця 1 – Дані зважування 10 мл дистильованої води, що була відміряна циліндром, бюреткою та піпеткою. Маса пустого бюкса: $m_{\text{бюкса.}} = \dots \text{ г.}$

| № | Циліндр | | Бюретка | | Піпетка | |
|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| | $m_{\text{бюкса}}$ з водою | $m_{\text{води}}$ | $m_{\text{бюкса}}$ з водою | $m_{\text{води}}$ | $m_{\text{бюкса}}$ з водою | $m_{\text{води}}$ |
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| $m_{\text{сер.}}$ | | | | | | |
| Π | | | | | | |
| σ | | | | | | |

2. На основі одержаних результатів зробити висновок, яка мірна посудина є найбільш точною:
