

Биол. журн. Армении, 1-2 (56), 2004

УДК 615.9

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ 1,2- ДИХЛОРБУТАДИЕНА-1,3 В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

А.С. КАЗАРЯН^{***}, В.С. ВОСКАНЯН^{*}, Ф.Р. ПЕТРОСЯН^{**},
М.С. МНАЦАКАНЯН^{***}, В.С. МАДОЯН^{***}

^{*}Ереванский государственный экономический институт, 375025

^{**}ЗАО "Наирит-2"

^{***}Национальный институт здравоохранения МЗ РА

Установлено, что 1,2-дихлорбутadiен (1,2-ДХБД) сравнительно малотоксичное соединение. Он обладает политропным действием с преимущественным поражением центральной нервной системы, печени и почек, слабо кумулируется в организме. Рекомендована ПДК 1,2-ДХБД в воздухе рабочей зоны на уровне 1,0 мг/м³.

Հաստատվել է, որ 1,2-դիքլորբութադիենը (1,2-ԴԲԲԴ) համեմատաբար թույլ թունավոր միացություն է: Նա ունի պոլիտրոպ ազդեցություն, առավելագույնս ախտահարելով կենտրոնական նյարդային համակարգը, լյարդը և երիկամները, օժտված է թույլ կուտակւթաթիվ հատկությամբ: Առաջարկվում է 1,2-ԴԲԲԴ-ի սահմանային թույլատրելի խտությունը աշխատանքային գոտու օդում 1,0 մգ/մ³-ի մակարդակին:

It has been established that 1,2-dichlorobutadiene (1,2-DCBD) is considered to be quite a weak poisonous combination. It has a polytropic effect, mostly by striking the central nervous system, the liver and the kidneys, having a weak cumulative effect. 1,2-DCBD's permissible concentration in the air of the working area is suggested to be on the level of 1,0 mg/m³.

Хлорзамещенные бутadiены - острая и подострая токсичность - предельно допустимая концентрация

1,2-дихлорбутadiен-1,3 (1,2-ДХБД) является побочным продуктом синтеза 2,3-дихлорбутadiена-1,3 (2,3-ДХБД), основного мономера для производства дихлорбутadiен-хлоропреновых сополимерных каучуков, обладающих высокими технико-эксплуатационными свойствами. Токсичность 1,2-ДХБД не изучена, не разработаны его гигиенические нормативы в объектах внешней среды.

1,2-ДХБД прозрачная, бесцветная жидкость со специфическим запахом, молекулярная масса 122.9, температура кипения — 65°, удельный вес — 1,199, насыщающая концентрация — 4,08 мг/м³, упругость паров — 134,8 мм рт.ст., растворимость в воде — 0,36 г/л, растворимость в органических растворителях хорошая.

В литературе имеются данные о токсических свойствах структурного аналога 1,2-ДХБД — 2,3 ДХБД, который, являясь высокотоксичным

соединением политропного характера действия [2], оказывает отрицательное влияние на репродуктивную функцию самцов и эмбриогенез. Предельно допустимые концентрации (ПДК) 2,3-ДХБД в воздухе рабочей зоны установлены на уровне $0,1 \text{ мг/м}^3$, ПДК_{сс} в атмосферном воздухе – $0,02 \text{ мг/м}^3$ [5].

Целью настоящей работы являлась разработка ПДК 1,2-ДХБД в воздухе рабочей зоны, при этом учитывалось наличие его паров в воздухе помещений производства 2,3-ДХБД, возможность контакта с ним большого числа работающих, а также предварительные данные о его токсичности.

Материал и методика. Токсичность 1,2-ДХБД изучали в однократных (ингаляция, введение в желудок и нанесение на неповрежденную кожу) и повторных опытах, проведенных на 194 белых нелинейных крысах, 82 белых мышах и 4 кроликах, согласно методическим указаниям [4]. Расчет среднесмертельных уровней 1,2-ДХБД проводили по методу Прозоровского [6]. Пороги однократного действия 1,2-ДХБД определяли на крысах по суммационно-пороговому показателю (СПП), потреблению кислорода, работоспособности и гонадотоксическому эффекту. Определение порогов раздражающего действия и ощущения запаха проводили на людях-добровольцах. Кумулятивные свойства 1,2-ДХБД в организме исследовали при 30-кратном введении его масляных растворов на уровнях 1/5, 1/10, 1/20 и 1/50 ЛД₅₀ [3]. Цифровые данные обрабатывали статистически и оценивали по критерию Стьюдента-Фишера [1]. По завершении острых и повторных опытов внутренние органы животных подвергали патоморфологическому исследованию.

Результаты и обсуждение. Клиника острого отравления 1,2-ДХБД независимо от способа интоксикации развивалась однотипно. В первые часы после затравки отмечались кровавые выделения изо рта, слезотечение, частое и поверхностное дыхание. В дальнейшем – редкое глубокое дыхание, шатающаяся походка, безразличие к корму, сгорбленность, взъерошенность шерсти. Смерть животных наступала в первые 3–4 дня. Масса оставшихся в живых животных отставала от массы контрольных.

Показатели острой токсичности 1,2-ДХБД приведены в таблице. Среднесмертельную концентрацию для крыс, а также среднесмертельное время действия 1,2-ДХБД определить не удалось, так как при ингаляции их насыщающей концентрацией или при нанесении его на кожу животных гибели не наблюдалось. Расчетная ЛД₅₀ 1,2-ДХБД при действии на кожу составляла 676 мг/кг.

При нанесении 1,2-ДХБД на неповрежденную кожу кроликов наблюдалась слабовыраженная местная реакция, проявляющаяся некоторым утолщением кожной складки в первую неделю после аппликации.

Для исследования действия 1,2-ДХБД на слизистые оболочки каплю вещества вносили в конъюнктивальный мешок глаза кролика. Через некоторое время отмечались слезотечение и гиперемия конъюнктивы. На 2–3-е сутки наблюдалось скудное гнойное выделение, прекращающееся к 5-м суткам. К 10-м суткам видимых изменений глаз кроликов не отмечалось.

При гистологическом исследовании органов животных, подвергнутых однократному воздействию 1,2-ДХБД на среднесмертельных уровнях, установлены достаточно выраженные структурные нарушения. В головном мозге отмечены перикапиллярный и перицеллюлярный отек, хроматолиз и сморщивание нейроцитов, кариоцитоллиз отдельных клеток Пуркинье в мозжечке.

В легких при ингаляционном воздействии — картина катаральной бронхопневмонии. В печени — кровоизлияние, атрофия печеночных балков, белковая и жировая дистрофия, некробиоз и некроз гепатоцитов в центроlobулярных участках. В почках — зернистая и вакуольная дистрофия нефроцитов проксимальных отделов извитых канальцев, сморщивание сосудистых петель клубочков вследствие серозного отека, а также вакуольная дистрофия их эндотелиоцитов. В тимусе — сокращение границ коркового слоя и уменьшение числа тимоцитов, что указывает на угнетение лимфоидной ткани.

Таблица. Токсикометрические показатели 1,2-ДХБД в острых опытах

Параметры токсичности		Показатели
ЛД ₅₀ , мг/кг	мыши	531±74
	крысы	407±104
ЛК ₅₀ , мг/м ³	мыши	4150±680
	крысы	нет гибели
ЛТ ₅₀		нет гибели
Порог острого действия (интегральный), мг/м ³		135
Порог острого гонадотоксического действия, мг/м ³		147
Порог по запаху (у человека), мг/м ³		90
Порог раздражающего действия, мг/м ³		160

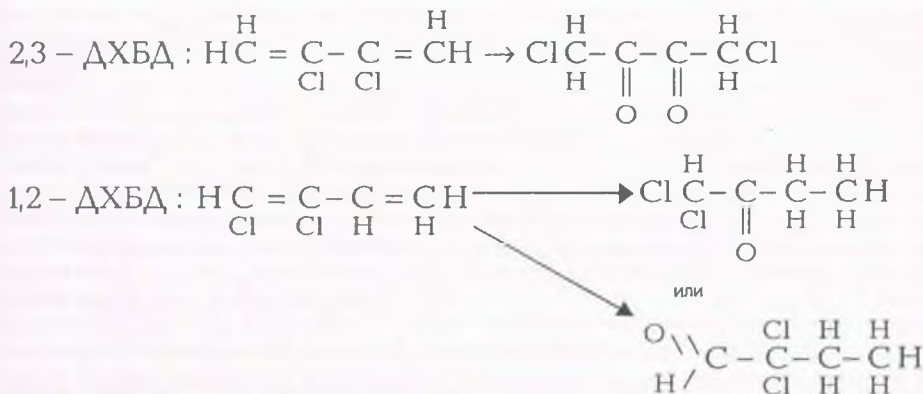
В опытах по изучению кумулятивных свойств 1,2-ДХБД гибель животных ни при одной из испытуемых доз не отмечалась, что не позволило рассчитать коэффициент кумуляции. Однако несмотря на это, у опытных животных наблюдались статистически достоверные изменения прироста массы, массового коэффициента печени, СПП, потребления кислорода, а также имели место выраженные гистоструктурные нарушения в головном мозге, печени, почках, слизистой оболочке желудка, которые в целом указывают на относительно выраженные кумулятивные свойства 1,2-ДХБД в организме.

Результаты исследования острой и подострой токсичности 1,2-ДХБД были заложены в основу научного обоснования его ПДК в воздухе рабочей зоны без проведения хронических экспериментов по аналогии с 2,3-ДХБД. ПДК 2,3-ДХБД разработана по полной токсикологической схеме с учетом отдаленных эффектов.

По основным физико-химическим показателям оба дихлорбутадиена достаточно схожи, однако по показателям острой и подострой токсичности 2,3-ДХБД явно превосходит 1,2-ДХБД. ЛД₅₀ 2,3-ДХБД для крыс 330 мг/кг, мышей — 150 мг/кг; ЛК₅₀ для крыс 2150 мг/м³, мышей — 1680 мг/м³. ЛТ₅₀ для крыс 300 мин, мышей — 98 мин.

Слабую токсичность 1,2-ДХБД по сравнению с 2,3-ДХБД можно объяснить их метаболизмом в организме. Известно, что хлорзамещенные бугадиены, как и многие хлорвиниловые производные, метаболизируются с образованием эпоксидов, которые затем путем внутримолекулярного перераспределения превращаются в альдегиды или кетоны [7, 8]. При этом атомы хлора, находящиеся у углеродов с двойной связью, мигрируют через

эту связь к другому атому углерода, у которого атомов хлора меньше, или они вовсе отсутствуют. При метаболизме 2,3-ДХБД оба атома хлора мигрируют к терминальным углеродам, образуя на обоих концах молекулы реакционноспособную хлорметильную группу. При метаболизме 1,2-ДХБД образуются или кетон с пассивной дихлорметильной группой или же альдегид с двумя пассивными атомами хлора в центре молекулы, которые уступают по активности двум хлорметильным группам 2,3-ДХБД.



На основании изложенного считаем целесообразным рекомендовать ПДК 1,2-ДХБД на уровне 1,0 мг/м³. Это неплохо согласуется с ПДК не только 2,3-ДХБД, но и с ПДК в воздухе рабочей зоны известных в литературе хлорзамещенных бутadiенов: 1-хлорбутadiена – 5,0 мг/м³; 2-хлорбутadiена – 2,0; 2,3-ДХБД – 0,1; 1,1,2-трихлорбутadiена – 3,0; 1,2,3-трихлорбутadiена – 0,1; 1,1,2,3-тетрахлорбутadiена – 0,5 мг/м³.

Таким образом, ПДК 1,2-ДХБД в воздухе рабочей зоны рекомендуется на уровне 1,0 мг/м³ с пометкой “кожа”, класс опасности – III.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
2. Гижларян М.С. Автореф. докт. дисс., Киев, 1985.
3. Каган Ю.С., Станкевич В.В. В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. Уфа, 48-50, 1968.
4. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М., 1980.
5. ПДК в атмосферном воздухе населенных мест 2,3-дихлорбутadiена-1,3; 2,3,4-трихлорбутена-1 и моновинилацетилена. Утверждены МЗ РА 30.09.1997 г. Приказ № 580.
6. Прозоровский В.Б. Фармакология и токсикология. I, 115-120, 1962.
7. Bartisch H., Malaveille Ch., Barbin A. et al. Arch. Toxicol., 41, 4, 249-277, 1979.
8. Van Duuren B.Z., Benerjee S. Cancer Res., 36, 2419-2426, 1976.

Поступила 5.XII.2003