

М. С. ГИЖЛАРЯН

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ МОНОВИНИЛАЦЕТИЛЕНА, ОКАЗЫВАЮЩИХ РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЖИВОТНЫХ И ЛЮДЕЙ

Моновинилацетилен (МВА) является исходным продуктом для получения хлорпрена на производстве синтетического каучука из ацетилена. Исследования по изучению токсичности МВА были начаты с целью установления его предельно допустимой концентрации в воздухе производственных помещений.

Ранее в однократных опытах с высокими концентрациями МВА [3] было установлено, что он обладает раздражающим действием, выражающемся у мышей слюнотечением. Требовалось изучить раздражающее действие МВА на других видах животных и на человеке для того, чтобы выяснить интенсивность действия его паров на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей.

Устанавливаемые при этом минимальные концентрации, действующие непосредственно на слизистые оболочки или рефлекторно вызывающие изменение частоты или глубины дыхания, послужили бы ориентирами для решения вопроса о предельно допустимой концентрации МВА.

а) Определение минимальных концентраций МВА, оказывающих раздражающее действие на кошек

Для изучения раздражающего действия химически вредных веществ на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей кошки считаются одним из наиболее чувствительных животных (Н. В. Лазарев [9]). Это подтверждается работами ряда исследователей (Флюри и Церник [15]), С. Л. Данишевский [4], М. Л. Рылова [14] и др.). Учитывая это обстоятельство, сочли целесообразным изучить раздражающее действие паров МВА на кошках.

Действие паров МВА изучалось на 5 взрослых кошках в камере емкостью 100 л при 30-минутной экспозиции. Концентрация создавалась по расчету. Испытывалось действие МВА в концентрациях 30, 40, 50 мг/л с недельными интервалами в следующей последовательности: вначале 30 мг/л, затем 40 и 50 мг/л. Критерием раздражающего действия служило слюнотечение. Полученные при этом результаты представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что слюнотечение разной интенсивности и длительности наблюдалось при действии МВА в концентрации 50 мг/л. Эта

Таблица 1

Раздражающее действие паров моновинилацетилена на кошек
(Критерий слюноотечение)

Кошки	Р е а к ц и я		
	30 мг/л	40 мг/л	50 мг/л
„Рыжая“	Реакция отсутствовала	Реакция отсутствовала	Обильное каплями слюноотечение в течение почти всего опыта
„Серая“	„	„	Каплями слюноотечение в течение первых 5—10 мин.
„Малютка“	„	„	Несколько капель в начале опыта
„Тигроид“	„	„	Обильное каплями слюноотечение в течение почти всего опыта
„Мурзик“	„	„	Каплями слюноотечение в течение первых 15 мин.

концентрация не оказывала никакого заметного влияния на слизистые оболочки глаз кошек.

При действии МВА в концентрации 50 мг/л, кроме слюноотечения, появлялись также первые признаки интоксикации. Если при действии МВА в концентрациях 40 и 30 мг/л отмечалась только возбужденность кошек и повышенная двигательная активность, то при 50 мг/л, наоборот, животные становились апатичными, неподвижными и хотя они сидели, опираясь передними лапами, все же заметно шатались. Зрачки у кошек были расширены, наблюдалось также нарушение ритма и частоты дыхания.

С целью проверки полученной пороговой концентрации, вызывающей у кошек слюноотечение, опыты были повторены на четырех других кошках. Причем две из них подверглись действию МВА в концентрации 50 мг/л, а другие две—40 мг/л. Продолжительность экспозиции оставалась прежней. В течение первых 10—15 мин. опыта при концентрации 50 мг/л наблюдалось слюноотечение и явления интоксикации, аналогичные описанным выше, в случае 40 мг/л после кратковременного возбуждения отмечались малая подвижность, апатия, расширение зрачков и вялость в конце экспозиции.

Таким образом, результаты опытов с кошками позволяют утверждать, что МВА обладает слабым раздражающим действием на слизистые оболочки кошки. Пороговая концентрация, оказывающая раздражающее действие на кошек, в наших опытах равнялась 50 мг/л.

б) Определение минимальных концентраций моновинилацетилена, действующих на частоту дыхания кролика

В литературе имеется немало данных, указывающих на то, что, помимо местного действия на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, химические вещества способны оказывать также рефлекторное

влияние на дыхание, пульс и кровяное давление (К. Н. Карпенко [7], Г. И. Цобкало [16]; В. А. Буков [1] и др.). Особенно хорошо изучено изменение ритма и частоты дыхания, наблюдаемое при раздражении слизистых верхних дыхательных путей химическими или физическими агентами. Берт (Bert [17]), например, показал, что у кролика вдыхание хлороформа через трахеальную канюлю не вызывает ни одной из тех реакций, которые возникают при вдыхании наркотика через верхние дыхательные пути. На этом основании он сделал допущение, что верхние дыхательные пути являются местом возникновения реакции.

Многие исследователи заметили, что определенной обусловленности между характером и интенсивностью раздражающего агента и направлением изменений в частоте дыхания нет. Так, например, раздражения одинаковой силы при нанесении на строго определенный участок слизистых верхних дыхательных путей через любой отрезок времени вызывали то учащение, то замедление дыхания.

В дальнейшем было доказано, что в зависимости от функционального состояния дыхательного центра в момент раздражения частота дыхания может изменяться то в сторону учащения, то замедления (П. М. Никифоровский [11], В. А. Буков [1], В. И. Климова [8], Г. М. Прусс [13] и др.).

При определении минимальных концентраций МВА, действующих на дыхание кроликов, в наших опытах регистрировались изменения частоты дыхания. При этом нас, естественно, интересовал только факт наличия изменений, а не их направление, ибо последнее обстоятельство не может играть существенной роли, в частности, в исследованиях, имеющих целью установление предельно допустимой концентрации промышленных вредностей.

Для решения этой задачи был использован метод, разработанный Ван Вэн-янем [2] в лаборатории токсикологии Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний. Для оценки интенсивности раздражающего действия газообразных и парообразных веществ Ван Вэн-янь определял пороговую концентрацию вещества, вызывающую изменение частоты дыхания кролика.

Для фиксации кролика пользовались обыкновенным столиком. Кролик фиксировался спиной вверх с вытянутыми задними конечностями, морда кролика, с надетым на нее резиновым обтюратором, выдвигалась в специально сделанное на стенке 615-литровой камеры отверстие.

После фиксации кролика грудную клетку его охватывали поясом с куском гофрированной трубки от противогаза длиной 15—16 см. Трубка с одной стороны была наглухо закрыта, а с другой соединялась с капсулой Маррея. Это позволяло регистрировать изменения частоты дыхания в течение опыта. Через каждые 5 мин. в течение 30 сек. регистрировалась частота дыхательных движений кролика.

В исходном периоде у 6 взрослых кроликов были произведены контрольные опыты для выяснения вопроса, влияет ли такая длительная (в течение часа) фиксация и факт присоединения их к камере на частоту

ту дыхания. Они показали, что во всех случаях имеет место уменьшение частоты дыхательных движений к концу 40-минутной экспозиции.

Перед каждым опытом определялись исходные показатели частоты дыхания для данного дня, затем после создания соответствующей концентрации определения продолжались в течение 40 минут экспозиции. Изменения частоты дыхания выражались в процентах, при этом средние показатели за вторую половину экспозиции относились к исходной частоте, принятой за 100. Наиболее четкие изменения частоты дыхания у кроликов наступали при минимальных концентрациях, равных 0,2—0,8 мг/л (в среднем 0,5 мг/л). Эти концентрации МВА и считались пороговыми, оказывающими влияние на частоту дыхания кроликов.

в) Определение порога запаха и раздражающего действия на людях-добровольцах

Для целей гигиенического нормирования химических вредностей на производстве большое значение имеет определение минимальных концентраций, действующих на обонятельный анализатор и оказывающих раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, носа и горла. Особенно важное значение это имеет для веществ, которые обнаруживаются, например, обонянием или субъективными ощущениями раздражения в очень низких, по сравнению с токсическими, концентрациях. Для них запах, а также раздражающее действие на производстве могут служить своеобразным индикатором, сигнализирующим об опасности. Н. В. Лазарев еще в 1938 г. указал на важность определения концентраций, обнаруживаемых обонянием. «Определение концентрации летучего вещества в воздухе, обнаруживаемой обонянием, — говорит он, — сопоставление этой концентрации с токсическими концентрациями — задача, которая, строго говоря, должна решаться при всяком исследовании неизвестного еще в токсикологическом отношении вещества, получающего промышленное применение».

В связи с этим, а также учитывая обнаруженное ранее раздражающее действие и наличие у МВА довольно выраженного запаха, было целесообразно определение указанных выше показателей на людях-добровольцах.

Еще в 1931 г. в результате тщательных исследований Фильднера, Сэйерса и их сотрудников были составлены таблицы с величинами порога запаха и раздражающего действия у человека (цит. по Н. В. Лазареву [9]). Аналогичные исследования были проведены также другими экспериментаторами (Л. З. Пономарева-Астраханцева [12], Г. А. Михайлец [10], Ван Вэн-янь [2] и др.).

Определения порога запаха и раздражающего действия в наших опытах проводились на группе людей-добровольцев обоего пола в количестве 10 человек. Применялась методика, описанная С. Л. Данишевским [4].

Лица вдыхали пары МВА из камеры емкостью 895 л через шлем и шланг противогаса; выдыхаемый воздух через другой шланг поступал

обратно в камеру. Между маской и клапанным устройством был помещен трехходовой кран, дающий возможность при желании дышать или воздухом из камеры или чистым воздухом помещения. Концентрация в камере создавалась по расчету, продолжительность вдыхания паров составляла одну минуту. Сила запаха оценивалась по пятибальной шкале: 0—никакого запаха, 1—очень слабый запах (минимальный, но определенно уловимый), 2—слабый запах (слабый, но легко заметный), 3—легко замечаемый запах (умеренной силы), 4—сильный запах, 5—очень сильный запах; сила же раздражающего действия—по четырехбальной: 0—никакого действия, 1—слабое раздражение (не болезненное), 2—умеренное раздражение (среднее между 1 и 3), 3—сильное раздражение (болезненное, неприятное, но терпимое), 4—невыносимое раздражение (чрезвычайно болезненное, добровольно непереносимое).

Пороговыми считались те концентрации, которые у большинства лиц вызывали ощущение слабого, но определенного запаха или раздражения глаз, носа и горла (2 и 1 баллы по шкалам). Полученные при этом результаты приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Результаты по определению порога запаха и раздражающего действия МВА на людях-добровольцах

Фамилия, имя, отчество испытуемых	Концентрация МВА в мг/л					
	0,01	0,04	0,06	0,08	0,1	0,12
Л. А. О.	1 ¹ —0 ²	1—0	2—1	2—0	3—1	3—2
Л. Е. Т.	0—0	1—0	1—0	2—1	3—1	3—0
К. Л. В.	0—0	0—0	1—0	0—1	2—0	3—1
Ф. В. А.	0—1	0—1	2—1	2—1	3—2	3—2
У. С. М.	1—1	0—1	2—1	2—1	3—2	3—2
Ж. Б. К.	0—0	1—1	1—1	2—1	2—1	3—2
Л. Е. И.	0—0	1—0	2—0	2—1	3—1	3—1
М. Н. А.	0—0	0—0	0—0	2—0	2—1	3—2
А. Т. В.	0—0	0—0	0—0	2—0	1—0	2—0
Г. М. С.	0—0	1—0	2—1	2—1	3—2	3—2

Примечание. 1) Балл по шкале запаха. 2) Балл по шкале раздражения.

Как видно из таблицы, уже при концентрации МВА в 0,06 мг/л 5 из 10 лиц ощущали легко заметный, а трое—очень слабый запах (характер запаха был неприятным с горьковатым оттенком). Эта концентрация МВА, таким образом, считалась пороговой для ощущения запаха.

Вдвое большая концентрация (0,12 мг/л), чем пороговая по запаху, у 6 из 10 лиц вызывала умеренное, а у двух слабое, не болезненное раздражение. (Раздражающее действие МВА в основном характеризовалось пощипыванием в глазах и носу и царапанием в горле). Это позволило нам концентрацию МВА в 0,12 мг/л считать пороговой для раздражающего действия на человека.

Сопоставляя концентрацию МВА, вызывающую гибель у 50% белых мышей (97,2 мг/л), с найденными нами пороговыми для запаха и

раздражающего действия у человека, нетрудно заметить, что последние меньше первой соответственно в 1600 и 800 раз. Это дает нам право считать, что на производстве острое отравление МВА мало вероятно, потому что как запах, так и раздражающее действие его паров своевременно будут сигнализировать рабочим об опасности.

Таким образом, пороговая концентрация МВА, оказывающая раздражающее действие, на кошек в наших опытах оказалась 50 мг/л, на кроликов—0,2—0,8 мг/л и на человека — 0,12 мг/л. Концентрация МВА в 0,06 мг/л вызывала ощущение запаха у человека.

Из изложенного выше следует, что предельно допустимая концентрация МВА должна быть ниже, чем эти концентрации, так как они еще в кратковременных опытах оказывают неблагоприятное влияние (в данном случае раздражение слизистых верхних дыхательных путей) на организм человека и животных.

С целью дальнейшего уточнения величины предельно допустимой концентрации МВА проводились исследования на уровне производственных концентраций в течение длительного времени.

Институт гигиены труда
и профзаболеваний
Министерства здравоохранения
АрмССР

Поступило 4.XII 1962 г.

Մ. Ս. ԳԻՋԼԱՐՅԱՆ

ՄՈՆԻՏՈՐԻՆԳԱՅԵՏԻԼԵՆԻ, ՄԱՐԴԿԱՆՅ ԵՎ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՎՐԱ ԳՐԳՈՒԶ
ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆ ՈՒՆԵՅՈՂ, ՍԱՀՄԱՆԱՅԻՆ ԽՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ

Ա. մ փ ո փ ո լ մ

Արտադրական շենքերի օդում հանդիպվող քիմիական վնասակարությունների սահմանային-թուլատրելի խտության որոշումը պրոֆիլակտիկ բժշկության հիմնական խնդիրներից մեկն է: Քլորոպրենային սինթետիկ կաուչուկի արտադրության վնասակարություններից մեկի՝ մոնոփինիլացետիլենի սահմանային թուլատրելի խտության որոշման համար կատարվել են հետազոտություններ, որոնց նպատակը եղել է հետևյալը՝ գտնել մոնոփինիլացետիլենի այն մինիմալ քանակները, որոնք առաջացնում են գրգռիչ էֆեկտ կատուների, ճագարների և մարդկանց շնչական ուղիների վրա:

Փորձերը ցույց տվեցին, որ կատուների մոտ մոնոփինիլացետիլենի գրգռիչ ազդեցություն առաջացնող շեմքային խտությունը 50 մգ/լ է, ճագարների մոտ—0,2—0,8 մգ/լ և մարդկանց-կամավորականների մոտ—0,12 մգ/լ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Буков В. А. Об участии верхних дыхательных путей в регуляции дыхания и кровообращения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1941, т. XI, в. VI, стр. 543.
2. Ван Вэнь-янь. Диссертация на соискание уч. степени кандидата мед. наук. Л., 1956.
3. Гижларян М. С. Некоторые данные по токсикологии моновинилацетилена. Материа-

- лы пленума УМС Минздрава АрмССР, посвященного 40-летию установления Советской власти в Армении. 1962, стр. 59.
4. Данишевский С. Л. О раздражающем действии высших кетонов. Исследования в области промышленной токсикологии. Сб. работ лабор. токсикол. Лен. ин-та гигиены труда и профзаболеваний, Л., 1948, в. 5, стр. 207.
 5. Данишевский С. Л. Материалы для гигиенической стандартизации сложных эфиров уксусной кислоты, полученных через кетен. Рефераты научных работ токсикологической лаборатории Лен. ин-та гигиены труда и профзаболеваний. Л., 1950, стр. 84—86.
 6. Данишевский С. Л. Материалы по токсикологии бутилового эфира метакриловой кислоты. Материалы по токсикологии веществ, применяемых в производстве пластмасс и синт. каучуков. Л., 1957, стр. 87.
 7. Карпенко К. Н. Рефлекторные расстройства под влиянием раздражения дыхательных путей. Тр. военно-медицинской академии им. Кирова. Л., 1948, т. 42.
 8. Климова В. И. Анализ дыхательных рефлексов в свете учения Н. Е. Введенского. Физиол. журнал СССР, 1955, 41, 4, стр. 501—511.
 9. Лазарев Н. В. Основы промышленной токсикологии. Л., 1938.
 10. Михайлец Г. А. Раздражающее действие паров нитропарафинов. Рефераты научн. работ токсикологической лаборатории Лен. ин-та гигиены труда и профзаболеваний. Л., 1950, стр. 56—61.
 11. Никифоровский П. М. Рефлекс с обонятельного нерва на дыхательный ритм. Сб. раб., посвященный 75-летию акад. И. П. Павлова. Л., 1924, стр. 231.
 12. Пономарева-Астраханцева Л. З. Влияние бензинов «галоша» из различных советских нефтей на дыхание и кровяное давление. Иссл. в обл. промышл. токсикологии. Л., 1940, стр. 43—46.
 13. Прусс Г. М. Рефлексы с верхних дыхательных путей. Уч. записи Витебского гос. педагогического института, 1956, в. 5, стр. 75—84.
 14. Рылова М. Л. Исследования токсических свойств хлорсиланов. Реф. научн. работ токсикологической лаборатории Лен. института гигиены труда и профзаболеваний. Л., 1950, стр. 47—49.
 15. Флюри Ф. и Церник Ф. Вредные газы (перевод с нем.). М., 1938.
 16. Цобкало Г. И. Действие различных фракций бензина «галоша» на дыхание и кровяное давление. Иссл. в обл. промышл. токсикологии. Л., 1940, стр. 195—206.
 17. Bert P. Arch. dephysiol. D., 1922, 179—322.