

С. А. ХЕЧУМОВ, М. С. ГИЖЛЯРЯН, Р. М. ХЕЧУМОВА,
А. С. АЗНАУРЯН

ДОПУСТИМАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ТРИХЛОРБУТЕНА В ВОЗДУХЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Трихлорбутен (ТХБ) применяется в качестве промежуточного продукта получения новых видов сополимерных каучуков. Токсичность ТХБ исследована в острых, повторных и хронических опытах. Проведены опыты по выявлению кумулятивных свойств. На основании проведенных исследований предложена и утверждена предельно допустимая концентрация ТХБ для воздуха производственных помещений на уровне 0,1 мг/м³.

Трихлорбутен $\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ является промежуточным продуктом получения дихлорбутадиена, применяемого в качестве сополимера в производстве новых видов наиритов.

ТХБ—прозрачная жидкость с неприятным стойким запахом. Удельный вес 1,343, температура кипения 158°C. Растворимость в воде 0,51 г/л, хорошо растворяется в органических растворителях.

В доступной литературе нет сведений о токсичности ТХБ, хотя необходимость в этом имеется в связи с широкой перспективой применения хлоропрен-дихлорбутадиеновых сополимеров в народном хозяйстве.

Материал и методика

Токсичность ТХБ исследовалась на крысах, мышах, кроликах. Концентрация ТХБ в ингаляционных опытах контролировалась хроматографически. ТХБ вводился в желудок в виде раствора в подсолнечном масле из расчета 0,2 мл масла на животное, поскольку даже трехкратное введение (в течение 10 дней) насыщенного водного раствора его в максимально возможном количестве не вызывал смертельного исхода у крыс и мышей. Способность ТХБ проникать в организм через неповрежденную кожу изучали погружением 2/3 хвоста крыс и мышей в сосуд с ТХБ при разных экспозициях. На кроликах действие ТХБ на кожу и через кожу изучали при нанесении 0,1 мл ТХБ на выстриженный участок спины кролика площадью 10—12 см². Контролем служил противоположный участок кожи кролика, степень воспалительных процессов оценивали по изменению толщины складки кожи, определяемому микрометром. Действие ТХБ на слизистые оболочки изучали нанесением в конъюнктивальный мешок одной капли вещества.

Применяемые в повторных и хронических опытах биохимические и интегральные методы, а также функциональные пробы в литературе подробно описаны [1, 4—7].

Результаты и обсуждение

Клиническая картина острого отравления ТХБ при всех путях введения была однотипной и напоминала картину отравления наркотиками: в начале опыта наблюдалось беспокойство и возбужденное состояние, сменявшиеся апатией и безразличием к окружающей среде с замедленным и глубоким дыханием. В тяжелых случаях (особенно у крыс) наблюдали пенное кровавое выделение из носа и расстройство желудочно-кишечного тракта. Часть животных погибла во время экспозиции, а оставшиеся в живых животные через неделю начинали набирать вес, но не доходили до уровня контрольных животных до конца трехнедельного срока наблюдения.

При исследовании кожного действия ТХБ наблюдали как гибель животных, так и некроз хвостов с последующим отторжением некротизированных участков.

Однократная аппликация ТХБ на выстриженный участок кожи спины кролика вызвала гиперемию и стойкую припухлость кожи с последующей экссудацией и изъязвлением. Выздоровление наступало на 35—40-й день.

При нанесении ТХБ на слизистую оболочку глаза кролика наблюдались гиперемия, слезотечение с последующим развитием гнойного конъюнктивита, который проходил на 20-е сутки.

По окончании острых опытов полученные данные обрабатывались методом Литчфильда и Уилкоксона [3]. При этом $СЛ_{50}$ для крыс оказалась равной 0,25 (0,22—0,3) мг/л, $ДЛ_{50}$ —342 (300—390) мг/кг, $ТЛ_{50}$ —95,5 (59,6—153) мин, для мышей соответственно 0,1 (0,061—0,175) мг/л; 175 (112—275) мг/кг и 23,7 (16,1—34,8) мин. Внутренние органы животных взвешивались, и выводились весовые коэффициенты. При этом выявили увеличение весовых коэффициентов почти всех внутренних органов опытных животных, за исключением селезенки. Высокие весовые коэффициенты легкого говорили о возможности возникновения отека легких у опытных животных. И действительно, влага в легких затравленных ТХБ животных оказалась достоверно выше, чем у контрольных.

При микроскопическом исследовании павших в острых опытах животных во внутренних органах были выявлены резкие сосудистые расстройства, а также выраженные дистрофические изменения почти во всех внутренних органах. В легких наблюдался отек и эмфизематозные участки с истонченными межальвеолярными перегородками.

Порог однократного действия ТХБ определялся с помощью интегральных и патогенетических методов, при этом порог по интегральным показателям оказался на уровне 0,022 мг/л, порог по гонадотропному действию (подвижность сперматозоидов), а также порог запаха у человека были на одном уровне—0,008 мг/л.

Способность ТХБ к кумуляции исследовалась в опытах на крысах методами Лима и Ю. С. Кагана (по [2]), животные получали 1/10 ДЛ₅₀ в течение месяца (в первом случае доза нарастала). Гибель всех опытных животных наблюдалась в группе крыс, затравленных по методу Лима ($K_{\text{кум}}=6,5$); у животных, затравленных по методу Ю. С. Кагана, наблюдалась гибель только одного животного. Однако при определении у этих животных функционального состояния печени, почек и других органов, а также общего состояния с помощью различных тестов получили статистически достоверные изменения по следующим показателям: увеличение аланинаминотрансферазы в сыворотке крови ($48,0 \pm 6,05$ ед/мл против $29,7 \pm 3,48$ ед/мл в контроле), показателя задержки БСФ пробы ($5,5 \pm 0,695$ против $3,8 \pm 0,368$ в контроле), снижение работоспособности, определяемой по методу плавания ($5,4 \pm 0,87$ мин против $18,0 \pm 2,81$ мин в контроле), уменьшение диуреза ($3,0 \pm 0,42$ мл против $5,8 \pm 0,95$ мл в контроле). По остальным показателям были получены однонаправленные, хотя и статистически недостоверные, изменения, также указывающие на ухудшение общего состояния организма затравленных животных.

При повторном воздействии парами ТХБ при концентрации на уровне порога однократного действия ($0,021$ мг/л) выявили статистически достоверные изменения функции большинства органов и систем на протяжении всего периода затравки. Так, например: количество гиппуровой кислоты в моче к концу затравки было $5,420 \pm 0,685$ мг/мл при фоновом показателе $21,0 \pm 2,94$ мг/мл; активность аланин- и аспарагинаминотрансфераз в сыворотке крови увеличилась соответственно: $87,0 \pm 3,86$ и $160,0 \pm 11,9$ ед/мл в опыте при $73,9 \pm 3,33$ и $113,6 \pm 5,03$ ед/мл в контроле; потребление кислорода увеличилось ($18,2 \pm 1,96$ мл на 100 г веса в час в фоне и $30,2 \pm 4,17$ к концу затравки); кроме того, наблюдалось отставание в приросте веса ($287,5 \pm 6,75$ при $343,0 \pm 21,0$ г в контроле). Аналогичные изменения были обнаружены и в других показателях. Гистологические исследования в повторных опытах показали, что в патологический процесс включаются все органы и системы организма, когда на первый план выступают изменения дистрофического и некробиотического характера в ц. н. с. и паренхиматозных органах.

Хроническое действие ТХБ изучали в двух сериях опытов, концентрация в первой серии составляла $0,0042$ мг/л, во второй— $0,00051$ мг/л, продолжительность опытов 6 месяцев. При этом статистически достоверные изменения в первой серии получили по следующим показателям: уменьшение диуреза ($2,7 \pm 0,23$ при $5,6 \pm 0,78$ мл в контроле), гиппуровой кислоты в моче ($7,2 \pm 2,36$ при $13,95 \pm 1,12$ мг/мл в контроле), активности холинэстеразы в сыворотке крови ($12,9 \pm 1,25$ при $23,4 \pm 1,22\%$ в контроле); увеличение белка ($0,86 \pm 0,024$ оп./пл. при $0,56 \pm 0,037$ оп./пл. в контроле); уменьшение креатинина в моче ($1,45 \pm 0,24$ при $2,16 \pm 0,11$ мг/мл в контроле); изменения количества общего белка в сыворотке крови носили волнообразный характер; увеличение альбумин-глобулинового коэффициента ($0,328 \pm 0,028$ при $0,535 \pm 0,037$ в контроле); увеличение глютаминоаланиновой трансаминазы ($73,6 \pm 5,95$ при $54,0 \pm 3,84$

ед/мл в контроле), отставание в приросте веса тела ($204,0 \pm 18,0$ г при $270,5 \pm 15,8$ г в контроле); выявлены также статистически достоверные изменения в весовых коэффициентах некоторых внутренних органов животных.

При микроскопическом исследовании органов животных в первой серии хронических опытов наблюдали: в ц. н. с. признаки паренхиматозного менинго-энцефалита с пролиферацией глии; интерстициальную пневмонию в легких; в печени явления паренхиматозного и интерстициального гепатита, вплоть до развития фибробластических процессов; в селезенке и лимфатических узлах выраженная плазмоклеточная реакция; отмечается также значительное накопление РНК в клетках клубочковой зоны коры надпочечников и их уменьшение в клетках пучковой зоны; в семенниках и яичниках некроз сперматогенного эпителия и фолликулярного аппарата.

Во второй серии хронических опытов получили достоверные изменения по следующим показателям: уменьшение диуреза ($2,83 \pm 0,34$ при $4,04 \pm 0,348$ мл в контроле) и креатинина в моче. ($1,77 \pm 0,212$ при $2,79 \pm 0,166$ мг/мл в контроле), отставание в приросте веса ($167,6 \pm 11,0$ при $207,7 \pm 13,1$ г в контроле), снижение работоспособности ($13,4 \pm 3,82$ мин при $26,9 \pm 4,7$ в контроле) и увеличение потребления кислорода ($25,1 \pm 0,51$ при $21,0 \pm 2,06$ в контроле). Однако следует отметить, что эти изменения носили непостоянный характер и наблюдались в разные сроки затравок. Микроскопическая картина в этой серии опытов не отличалась от контрольной группы, за исключением незначительных дистрофических изменений, которые наблюдались в клетках печени и канальцев почек.

Приведенные выше данные по исследованию токсических свойств ТХБ в однократных, повторных, хронических опытах позволяют с достаточным основанием говорить о довольно высокой токсичности паров ТХБ. Об этом прежде всего свидетельствуют малые величины смертельных концентраций и доз ТХБ, быстрый переход от концентраций максимально переносимых к минимально действующим, кумулятивное действие (коэффициент кумуляции по зоне биологического действия равен 490) и способность ТХБ легко проникать в организм через неповрежденную кожу, оказывая при этом как выраженное местное (некроз, изъязвление и отторжение хвостов животных), так и общетоксическое действие (смерть животных).

Проведенные повторные опыты показали, что ТХБ в условиях многократного воздействия обладает политропным действием и поражает в первую очередь паренхиматозные органы и нервную систему с вовлечением в патологический процесс почти всех органов и систем организма. Глубокие морфологические изменения в первой серии хронических опытов, а также статическая значимость многих показателей и их постоянный характер позволяют считать концентрацию $0,0042$ мг/л действующей, а $0,0051$ мг/л — пороговой, поскольку изменения в этой серии опытов носили единичный и неустойчивый характер, а морфологические

все же наблюдались некоторые нерезко выраженные дистрофические изменения.

Анализ данных, кроме того, указывает на постепенное развитие у опытных крыс адаптации к воздействию малых количеств ТХБ, что подтверждают вышеприведенные биохимические, интегральные, а также морфологические показатели, которые выражались, в частности, в развитии пролиферативных изменений во многих тканях. Сравнительно хорошая летучесть ТХБ (14,8 мг/л) обуславливает его высокую двухфазную токсичность (59,2) и коэффициент возможности ингаляционного отравления (148), если же учесть еще низкую долю СЛ₅₀ от насыщающей (0,017), а также узкую зону острого (12,5) и широкую зону хронического действия (43), то ТХБ нужно причислить к группе веществ с высокой опасностью. Гонадотропный эффект его, вероятно, не сильно выражен, поскольку порог гонадотропного действия отличается от порога интегрального действия менее чем в три раза. Коэффициент запаса, рассчитанный по формуле И. В. Саноцкого [8], составляет 3,0. Однако, учитывая высокую токсичность и кумулятивные свойства ТХБ, сочли целесообразным увеличить коэффициент запаса до 5 и рекомендовать ПДК ТХБ для воздуха производственных помещений 0,1 мг/л³, что и утверждено МЗ СССР.

Лаборатория промышленной токсикологии
ВНИИПОЛИМЕР

Поступила 7/Х 1974 г.

У. У. ԽԵՉՈՒՄՈՎ, Մ. Ս. ԳԻՃԼԱՐՅԱՆ, Բ. Մ. ԽԵՉՈՒՄՈՎԱ, Ա. Ս. ԱԶԵԱՌԻՅԱՆ

ՏՐԻՔԼՈՐՐՈՒՏԵՆԻ ԹՈՒՅԼԱՏՐԵԼԻ ԽՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՏԱԴՐԱԿԱՆ ՇԵՆՔԵՐԻ ՕԴՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է տրիքլորբուտենի (ՏՔԲ) թունավորության աստիճանը ճագարների, սպիտակ առնետների և մկների վրա, շնչական և ներստամոքսային ճանապարհով, ինչպես նաև շվնասված մաշկի միջոցով ներմուծման պայմաններում:

Ցույց է տրված, որ շնչական և ներստամոքսային ուղիներով բազմակի ներարկման դեպքում ՏՔԲ-ն կուտակվում է օրգանիզմում, առաջացնելով խտաբանական երևույթներ գրեթե բոլոր օրգաններում, զերազանցապես վնասելով պարենխիմատոզ օրգանները և կենտրոնական ներվային համակարգը:

Շնչական ճանապարհով ՏՔԲ-ի թունավորման հնարավորության բարձր պորտակիցը, ինչպես նաև այն, որ նրա միջին մահացու խտությունը հագեցնող պոլորշիների շատ ցածր տոկոսն է կազմում, դրա հետ մեկտեղ ՏՔԲ-ի սուր ազդեցության նեղ և տեղական ազդեցության լայն գոտին բնութագրում են նրան որպես բարձր վտանգ ներկայացնող նյութ:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը, որպես ՏՔԲ-ի սահմանային թուլաբերիկ խտության մակարդակ բանվորական շենքերի օդում առաջարկված է 0,1 մգ/մ³ մեծությունը, որը և հաստատված է ՍՍՀՄ առողջապահության մինիստրության կողմից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гурвич А. Е. В кн.: Современные методы в биохимии, 1. М., 1964, стр. 110.
2. Каган Ю. С. В кн.: Принципы предельно-допустимых концентраций. М., 1970, стр. 49.
3. Литчфильд и Уилкоксон В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, стр. 81.
4. Падильчак М. Д. В кн.: Клиническая энзимология. Киев, 1967, стр. 99.
5. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969.
6. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 1964.
7. Савина М. Я. Гигиена и санитария, 1963, 1, стр. 45.
8. Саноцкий И. В. В кн.: Промышленная токсикология в клинике профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1962, стр. 35.