

УДК 613.63

А. С. КАЗАРЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН, А. С. АЗНАУРЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ХЛОРООРГАНИЧЕСКИХ  
ДИЕНОВ ПРОИЗВОДСТВА ТРИХЛОРБУТАДИЕНА  
В ОСТРЫХ ОПЫТАХ

Трихлорбутadiен и тетрахлорбутadiен высокотоксичные соединения с наркотическим типом и политропностью действия. При всех возможных на производстве путях введения тетрахлорбутadiен оказался токсичнее и опаснее трихлорбутadiена. Рекомендованы ориентировочные безопасные уровни воздействия трихлорбутadiена (1 мг/м<sup>3</sup>) и тетрахлорбутadiена (0,2 мг/м<sup>3</sup>) для воздуха производственных помещений.

В производстве политрихлорбутadiена, имеющего широкую перспективу применения в клеевых композициях, встречаются потенциально опасные химические соединения, из которых с гигиенической точки зрения представляют наибольший интерес 1,1,2-трихлорбутadiен-1,3 (ТХБД) и 1,1,2,3-тетрахлорбутadiен-1,3 (ТеХБД).

Судя по структурной формуле, эти два соединения отличаются друг от друга незначительно. Единственная разница—лишний хлор в молекуле тетрахлорбутadiена в положении 3 (табл. 1).

Таблица 1

Физико-химические свойства ТХБД и ТеХБД

Вещество	Структурная формула	Мол. вес	Уд. вес	t кипения	Упругость паров в мм рт. ст	Легучесть (нас. конц.) в мг/л	Кoeffициент распределения масло/вода	Растворимость в воде г/л
ТХБД	$Cl_2C=CCl-CH=CH_2$	157,5	1,373	152,0	2,35	20,2	260,0	0,22
ТеХБД	$Cl_2C=CCl-CCL=CH_2$	192,0	1,485	159,0	1,70	17,8	1435,5	0,05

Однако, несмотря на незначительность разницы в структуре, по физико-химическим свойствам они отличаются довольно существенно. Так, например, ТХБД кипит при температуре 152°, а ТеХБД—при 159°, ТХБД хорошо полимеризуется, ТеХБД не полимеризуется вовсе, растворимость в воде ТеХБД ниже, а в масле выше, чем ТХБД (табл. 1) и т. д. Все перечисленные свойства играют существенную роль в биологической активности этих веществ. Учитывая высокую токсичность низших членов этого гомологического ряда—ДХБД и хлоропрена (по [2]), а также отсутствие в литературе каких-либо сведений относитель-

по токсичности указанных соединений, мы приступили к исследованию токсических свойств ТХБД и ТеХБД в сравнительном аспекте с целью выяснения связи между физико-химическими свойствами и токсичностью исследуемых соединений и обоснования допустимых норм этих продуктов для воздуха производственных помещений.

### Материал и методы

Токсичность ТХБД и ТеХБД в острых опытах определяли при ингаляции, а также при введении в желудок и нанесении на кожу. Опыты проводились на половозрелых беспородных белых мышах, крысах и кроликах. Мышей ингаляционно затравляли в 20-литровых бутылках с экспозицией 2 часа, крыс—в 750-литровых камерах с экспозицией 4 часа. Вещество в желудок мышей и крыс вводили в 0,2 мл растительного масла через 3—4 часа после лишения их корма. При изучении действия исследуемых веществ на кожу 2/3 хвостов мышей и крыс опускали в сосуд с веществом, термостатированный при постоянной температуре (28—29°C). На выстриженную поверхность кожи спины кролика площадью 10—12 см<sup>2</sup> наносили 0,1 мл исследуемого вещества, накрывали опрокинутой воронкой и наблюдали за местной и общей реакцией. Одновременно микрометром измеряли толщину складки кожи в динамике. На слизистую оболочку глаз наносили каплю вещества и также следили за общей и местной реакцией кролика.

Возможность кумуляции определяли по методу Кагана [4] и Лима [5]. Начальная доза для обоих методов составляла 1/10 ДЛ<sub>50</sub>.

После опытов животные вскрывались, органы взвешивались, определялись весовые коэффициенты и влага в легких, органы исследовались макро- и микроскопически. Результаты однократных опытов, а также опытов по кумуляции обрабатывались по методу Литчфильда и Уилкоксона с целью определения среднесмертельной концентрации дозы и времени (по [1]). Концентрацию в камерах контролировали хроматографически.

### Результаты опытов

Клиническая картина отравления животных при всех путях введения в основном аналогична: в ингаляционных опытах в начале экспозиции животные беспокойны, трут мордочки, бегают по камере, дыхание учащенное; через 30—40 мин наблюдается слезотечение, малоподвижность, апатичность, животные собираются в кучу, дыхание глубокое и замедленное; через час и далее затрудненный вдох, парез задних конечностей, расстройство координации движений и шатающаяся походка. Начиная с середины экспозиции, часть животных попадает в боковое положение, некоторые из них при затравке ТеХБД погибают во время экспозиции. В опытах с ТХБД во время экспозиции гибели животных не наблюдали.

Животные, подвергнутые действию ТеХБД, переносят затравку тяжелее, у них наблюдается более выраженное затруднение дыхания, в частности вдоха, с пенным выделением из носа, они дольше остаются в боковом положении после экспозиции, поздно оправляются. При введении в желудок и нанесении на кожу после некоторого беспокойства животные попадали в дремотное состояние, в дальнейшем часть животных гибла, другая выходила из этого состояния и через несколько дней начинала прибавлять в весе, так и не доходя в течение трехнедельного срока наблюдения до уровня веса контрольных животных.

При нанесении исследуемых веществ, в частности ТеХБД, на кожу кролика наблюдали преимущественно явления местного действия: выраженная воспалительная реакция с покраснением и экссудацией, образование корки, выпадение ее и выздоровление. При действии ТХБД экссудации и образования корки не наблюдалось. У мышей и крыс при погружении 2/3 хвоста в сосуд с веществом наблюдались как выраженные местные (некроз и отторжение кончиков хвостов), так и общетоксические явления отравления исследуемыми веществами вплоть до гибели их как во время, так и после экспозиции. В опытах по исследованию действия на кожу крыс и мышей ТеХБД также оказывал значительно более сильно выраженное местное и общетоксическое действие, чем ТХБД, на что указывает как относительно низкое среднесмертельное время, так и более обширный некроз хвостов животных при действии ТеХБД.

После внесения капли ТХБД и ТеХБД в конъюнктивальный мешок кролики закрывали глаза и открывали через 30, 50 мин соответственно. Через 5—10 мин после контакта вещества со слизистой наблюдалось сильное слезотечение, которое продолжалось в течение нескольких часов. На следующий день затравки наблюдались явления конъюнктивита, на притрагивание к векам кролики реагировали болезненно, в особенности затравленные ТеХБД. Все явления конъюнктивита проходили через 8—10 (ТХБД) и 13—15 дней (ТеХБД).

Показатели смертности после статистической обработки приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Эффект	Животное	ТХБД	ТеХБД
Среднесмертельная конц. в мг/м <sup>3</sup>	крысы мыши	7000 (5200±9400) 3300 (2400±4600)	1600 (1100±2300) 700 (400±1000)
Среднесмертельная доза в мг/кг	крысы мыши	680 (562±823) 1000 (800±1250)	421 (348±510) 486 (314±754)
Среднесмертельное время в мин	крысы мыши	нет гибели .	323 (271±385) 246 (158±365)

При вскрытии погибших крыс и мышей наблюдали полнокровие всех внутренних органов и мозга. Печень у большинства животных с мускатным рисунком, в легких местами кровоизлияния. Весовые коэф-

фициенты некоторых органов, в частности легких, печени и надпочечников, оказались увеличенными. Селезенка была уменьшена в размерах, остальные органы в пределах нормы.

Учитывая высокие весовые коэффициенты легких, а также затрудненный вдох и пенное выделение из носа, у затравленных животных определяли также влагу в легких и выявили статистически достоверное увеличение ее (рис. 1). При микроскопическом исследовании органов затравленных животных обнаружено полнокровие органов при всех путях введения. Кроме того, при введении в желудок выявлены дистрофические изменения в печени; при ингаляции—распад фолликулов селезенки, частичная гибель сперматогенного эпителия семенников, белковая дистрофия печени, почек и миокарда, перичеселлюлярный и периваскулярный отек в легких, серозный экстракапиллярный гломеру-

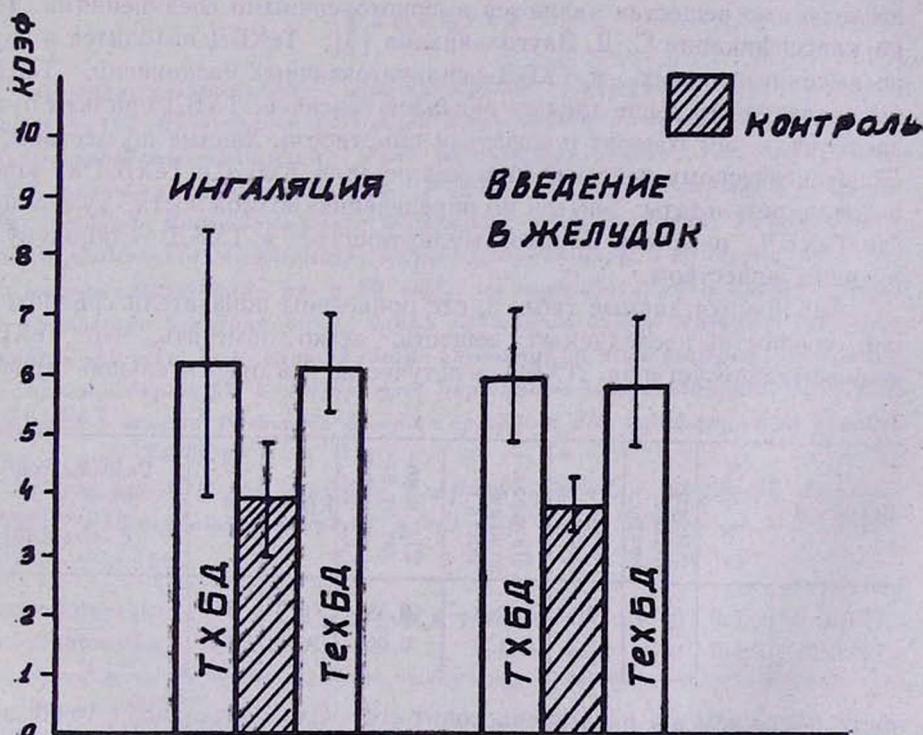


Рис. 1. Влагу в легких крыс, затравленных ТХБД и ТеХБД при разных путях введения (в мг на вес тела в г).

лонефрит. При кожном действии наблюдались аналогичные, но более слабые изменения. При микроскопическом исследовании наблюдались однотипные изменения, однако сильнее выраженные у животных, затравленных ТеХБД.

В опытах по определению возможности кумуляции в начале второй половины 30-дневной затравки животные, затравленные ТеХБД по методу Лима и Кагана, начали погибать, и к концу затравочного перио-

да все животные пали. В опытах с ТХБД гибели не наблюдалось. Рассчитанная по методу Литчфильда и Уилкоксона  $DL_{50}$  ТеХБД в повторном опыте оказалась 760 ( $593,8 \div 972,8$ ) (по Лиму) и 945 ( $814,6 \div 1096,2$ ) мг/кг (по Кагану). Коэффициент кумуляции ТеХБД, рассчитанный по методу Кагана, оказался равным 2,25. Для ТХБД он не был определен ввиду отсутствия гибели опытных животных.

### Обсуждение результатов

Изложенный материал по исследованию токсичности ТХБД и ТеХБД в однократных и повторных опытах позволяет говорить о некротическом типе действия исследуемых веществ, свидетельством чему служит клиническая картина отравления, довольно характерная для веществ этого типа действия. Судя по эффективным концентрациям, оба исследуемые вещества являются высокотоксичными соединениями. Так, по классификации С. Д. Заугольниковца [3], ТеХБД находится в группе высокотоксичных, а ТХБД — сильнотоксичных соединений. ТеХБД по приведенным выше данным оказался токсичнее ТХБД при всех путях введения, о чем говорят показатели смертности, данные по местному и общетоксическому действию при аппликации ТХБД и ТеХБД на кожу, а также результаты опытов по определению возможности кумуляции, где ТеХБД оказался высококумулирующим, а ТХБД слабокумулирующим веществом.

Анализируя данные табл. 3, где приведены показатели сравнительной опасности исследуемых веществ, легко заметить, что ТеХБД, незначительно уступая ТХБД в летучести, по относительной токсич-

Таблица 3

Вещество	$CL_{50}$ мг/л	Относит. токсичность	Летуч. мг/л	Двухфаз. токсичность	$CL_{50}$ в долях от насыщающих	КВИО	S	Ряды токсичности по С. Д. Заугольниковцу с соавт. [3]
ТХБД	7,0	0,14	20,2	2,8	0,35	6,1	1,8	сильнотоксичен
ТеХБД	1,6	0,63	17,8	11,2	0,09	26,6	1,5	высокотоксичен

ности более чем в 4 раза превосходит его. Следовательно, с точки зрения развития острого ингаляционного отравления, ТеХБД в 4 раза опаснее ТХБД, о чем свидетельствуют показатели двухфазной токсичности, КВИО и  $CL_{50}$  в долях от насыщающих. Это подтверждает имеющиеся в литературе данные о том, что увеличение атомов хлора в молекуле увеличивает токсичность (при достаточной летучести и опасности) вещества.

Таким образом, изучаемые вещества обладают высокой токсичностью, и перспективность их применения требует подробного исследования степени их опасности в условиях концентрации на уровне производственных с целью установления допустимых норм этих веществ в

средах обитания человека и в, первую очередь, в рабочей зоне. На основе полученных данных предложены ориентировочные безопасные уровни исследуемых веществ для воздуха производственных помещений ( $1,0 \text{ мг/м}^3$  для ТХБД и  $0,2 \text{ мг/м}^3$  для ТеХБД) до окончательного установления их предельно допустимых концентраций.

Лаборатория промтоксикологии ВНИИПолимера

Поступила 4/II 1975 г.

Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ս. ԳԻՃԼԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԱԶԱՆՈՒՐՅԱՆ

ՏՐԻՔԼՈՐՐՈՒՏԱԳԻԵՆԻ ԱՐՏԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՀԱՆԳԻՊՈՂ ՔԼՈՐՐՈԳԱՆԱԿԱՆ  
ԳԻԵՆՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԹՈՒՆԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՈՒՐ ՓՈՐՁԵՐԻ  
ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պոլիարիբլորբուտադիենի արտադրության ընթացքում արտադրական շենքերի օդ են թափանցում զանազան օրգանական միացություններ, որոնցից ուշադրության արժանի են 1.1.2. տրիբլորբուտադիեն 1.3. (ՏՔՔԴ) և 1.1.2.3. տետրաբլորբուտադիեն 1.3. (ՔԵՔԴ): Այս երկու միացությունների համեմատական թունավորության աստիճանը ուսումնասիրվել է սուր փորձերի պայմաններում՝ ճադարների, սպիտակ առնետների և մկների վրա:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրվող նյութերը ազդում են քնաբեր նյութերի նման, ունեն չվնասված մաշկի միջոցով ներթափանցելու, ինչպես նաև օրգանիզմում կուտակվելու հատկություն: Շնչառական, ներստամոքսային և մաշկի վրա ներազդելու պայմաններում ՏՔՔԴ-ն ավելի քան 4 անգամ թունավոր և արտադրության մեջ օգտագործելիս վտանգավոր է քան ՏՔՔԴ-ն:

Առաջարկվում է հետազոտվող նյութերի մոտավոր անվտանգ մակարդակները արտադրական շենքերի օդում  $1,0 \text{ մգ/մ}^3$  ՏՔՔԴ-ի և  $0,2 \text{ մգ/մ}^3$  ՔԵՔԴ-ի համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963, стр. 81, 45.
2. Гижарян М. С., Хечумов С. А., Хечумова Р. М. В кн.: Токсикология и гигиена продуктов нефтехимии и нефтехимических производств. Ярославль, 1972, стр. 91.
3. Заугольников С. Д., Лют А. О., Иваницкий А. М. В сб.: Общие вопросы промышленной токсикологии. М., 1967, стр. 46.
4. Коган Ю. С. В кн.: Принципы предельно допустимых концентраций. М., 1970, стр. 19.
5. Lim R. K., Kink K., Class H. G., Soag Echague E. Arch. int. pharmacodyn. 1961, 130, 3—4, 335.