

УДК 616.099+613.632

Д. Г. АРУТЮНЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХЛОРИЗОПРЕНА ПРИ ОДНОКРАТНОМ И ПОВТОРНОМ
ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ

Изучена токсичность хлоризопрена при ингаляции, введении в желудок и нанесении на кожу. Установлена его умеренная токсичность при однократном поступлении. При повторном введении хлоризопрен проявляет слабые кумулятивные свойства.

Хлоризопрен $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CCl}=\text{CH}_2$ бесцветная, прозрачная жидкость с температурой кипения $87-89^\circ$, удельным весом 0,9543, хорошо полимеризуется. Применяется для получения новых видов СК.

Перспективность применения этого мономера в промышленности, а также отсутствие данных о его вредных свойствах в отечественной и мировой литературе выдвигают необходимость проведения соответствующих исследований с целью определения токсичности указанного вещества при применении на производстве, а также разработки мер профилактики профинтоксикации при действии его малых концентраций.

Материал и методика

Исследование токсических свойств хлоризопрена (ХИ) проводилось на крысах, мышах и кроликах в условиях поступления его через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и неповрежденные кожные покровы.

Для определения верхних параметров токсичности ингаляционные опыты проводились в камерах и стеклянных баллонах с продолжительностью воздействия для крыс в течение 4, для мышей — 2 часов. В желудок вещество вводили в виде масляного раствора (0,2 мл масла на животное) после 4-часового голодания. Каждая доза или концентрация испытывалась на 6 животных обоего пола. Действие на кожу и через кожу исследовали нанесением 0,1 мл чистого вещества на выстриженный участок кожи спины кролика площадью $12-14 \text{ см}^2$, а также погружением $2/3$ хвоста мышей в чистое вещество с экспозицией 6 часов. Пороги однократного действия определяли по суммационно-пороговому показателю (СПП) [5], потреблению кислорода [4] и

бромсульфалениновой пробе [1, 6]. Для определения возможности ку-муляции применяли метод Ю. С. Кагана [3], при этом испытывали 1/5, 1/10, 1/20 часть среднесмертельной дозы. В конце острых опытов все животные забивались, вычислялись весовые коэффициенты внутренних органов и определялась влага в легких. Среднесмертельная доза и концентрация рассчитывались по методу наименьших квадратов.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина отравления ХИ через дыхательные пути характеризовалась следующими особенностями: наблюдался беспокойный бег, почесывание мордочек, поверхностное учащенное дыхание, затем животные попадали в дремотное состояние, наблюдалась апатия и безразличие к окружающей среде, шатающаяся походка, к середине затравочного периода замедленное, углубленное дыхание, боковое положение, отсутствие реакции на стук.

Гибель после экспозиции и падение веса у оставшихся в живых животных наблюдали в течение первых 3—4 дней. В дальнейшем вес животных нарастал, но оставался на низких цифрах по сравнению с весом контрольных животных.

При введении ХИ в желудок клиническая картина отравления была аналогична, только фаза возбуждения очень непродолжительна, сравнительно быстро наступала апатия и дремотное состояние, продолжавшиеся у части животных несколько суток. Гибель наблюдалась в основном в те же сроки, что и при ингаляции.

При нанесении на кожу кролика наблюдалось умеренное покраснение и некоторое утолщение кожной складки, проходящее на 3—4-й день. Повторное нанесение ХИ на тот же участок вызывало те же явления, только кожная складка приходила в норму на 8—9-й, при трехкратном нанесении на тот же участок—через 10—12 дней. При погружении хвоста крыс и мышей в сосуды с ХИ сильно выраженное местное (некроз) и общетоксическое действие наблюдали только у мышей при 6-часовом воздействии. У крыс при той же продолжительности экспозиции наблюдалось покраснение хвостов и некоторая вялость, проходящая через сутки после прекращения воздействия.

Среднесмертельная концентрация ($СЛ_{50}$) хлоризопрена для крыс оказалась $17 \pm 1,6$ мг/л, среднесмертельная доза ($ДЛ_{50}$) — 4850 ± 314 мг/кг, для мышей соответственно: $5,4 \pm 0,85$ мг/л и 2800 ± 105 мг/кг.

Макроскопическая картина органов погибших животных характеризовалась полнокровием почти всех органов, кровоизлиянием в легких и мозговой ткани. У части животных обнаружили мускатную печень. Весовые коэффициенты почти всех внутренних органов крыс, затравленных через дыхательные пути, оказались статистически достоверно выше контрольных.

У животных, затравленных через желудок, достоверно увеличены весовые коэффициенты печени, легких и почек. Влага в легких также была достоверно увеличена как при ингаляции ($9,7 \pm 1,23$ при $5,02 \pm 0,48$ в контроле), так и при введении в желудок ($5,96 \pm 0,54$ при $4,72 \pm 0,14$ в контроле). При определении порогов однократного действия наиболее чувствительным оказалось потребление кислорода, порог по этому показателю получили на уровне 2 мг/л , по СПП и бромсульфалеиновой пробе — 4 мг/л .

В опытах по определению кумуляции после 30-дневного введения животным $1/5$, $1/10$, $1/20 \text{ ДЛ}_{50}$ (по 8 крыс в группе) гибели не наблюдали, подопытные животные внешне и по поведению не отличались от контрольных. Однако для определения наличия компенсированной патологии у подопытных животных применяли нагрузочные тесты—принудительное плавание и гексеналовую пробу, характеризующую детоксицирующую функцию печени.

В конце опыта все животные, включая контрольных, получили $\text{ДЛ}_{50} \text{ ХИ}$. Результаты опытов приведены в таблице.

Т а б л и ц а

Показатели, характеризующие общее состояние животных в опытах по выявлению возможности кумуляции ХИ

Показатели	1/5	1/10	1/20	Контроль
Длительность гексеналового сна (в мин)	$47,3 \pm 5,8$	$46,6 \pm 12,9$	$53,5 \pm 14,2$	$33,3 \pm 6,7$
Длительность плавания (в мин)	$11,6 \pm 2,4$	$8,5 \pm 2,1$	$7,4 \pm 0,7$	$9,0 \pm 1,54$
Гибель после получения ДЛ_{50} (в %)	$37,5 \pm 17,1$	$37,5 \pm 17,1$	$50 \pm 17,6$	$62,5 \pm 17,1$

Примечание. Во всех случаях $P > 0,05$

Судя по клинике отравления, ХИ можно причислить к веществам, обладающим наркотическим типом действия. По опасности (согласно ГОСТ 12. 1. 007—76) ХИ находится в группе умеренной опасности. Он опасен также при попадании на кожу как с точки зрения местного, так и общетоксического действия, что подтверждается результатами повторных нанесений его на кожу кролика. Каждое следующее нанесение удлиняло время нормализации кожной складки, создавалось впечатление, что первые нанесения повышают чувствительность кожи к повторному воздействию ХИ. Следовательно, при организации производства ХИ необходимо исключить возможность контакта кожи рабочих с жидким ХИ.

Анализируя данные опытов по кумуляции, можно заключить, что ХИ накапливается в организме слабо, поскольку после 30-дневного введения $1/5 \text{ ДЛ}_{50}$ (в сумме примерно 6 ДЛ_{50}) гибели в группе крыс из 8 особей не наблюдалось. Однако при применении некоторых функ-

циональных проб, характеризующих общее состояние подопытных животных, получили любопытные данные. Крысы, получившие меньшую дозу среднесмертельной дозы, чувствовали себя хуже, чем те, которые получили в 4 раза большую дозу (таблица). Такие же данные получили Ю. С. Каган и другие [3]. Вероятно, подобное явление связано с активностью ферментов, метаболизирующих чужеродные вещества, интегральным показателем которой является гексеналовая проба.

Remmer и Merker [7] показали, что для индуцирования активности ферментов, предназначенных для обезвреживания чужеродных веществ, необходимо воздействие определенной силы. Например, в их опытах низкие дозы талбутамида не увеличивали скорости собственного метаболизма, а высокие увеличивали. В наших опытах, очевидно, мы имели дело с аналогичным явлением. Низкие дозы ХИ недостаточны для пробуждения защитных сил организма (индукции детоксицирующих ферментов), свидетельством чему может служить большая продолжительность гексеналового сна у крыс с меньшей интенсивностью воздействия по сравнению с другими группами крыс, получивших более высокие дозы. Низкая активность микросомальных ферментов, метаболизирующих чужеродные вещества, не обеспечивает достаточного обезвреживания ХИ, оказывая токсическое действие (малая работоспособность, большой процент гибели крыс после введения ДЛ₅₀).

При введении больших доз в результате повышения активности детоксицирующих ферментов интенсивность обезвреживания ХИ увеличивается и токсический эффект менее выражен. Естественно, что при увеличении продолжительности воздействия и в этом случае наступит декомпенсация, но в условиях данного режима лучшее состояние животных под влиянием более интенсивного воздействия очевидно.

Приведенные данные позволяют заключить, что ХИ представляет определенную опасность при применении на производстве. Следовательно, необходимо продолжить исследования до накопления данных, достаточных для научного обоснования допустимой концентрации ХИ в окружающей человека среде и, в первую очередь, в рабочей зоне.

ВНИИПолимер НПО «Наирит»,
лаборатория токсикологии

Поступила 23/II 1979 г.

Գ. Գ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Ս. ԳԻՃԱՐՅԱՆ

ՔՂՈՐԻԶՈՊՐԵՆԻ ԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՄԻԱՆՎԱԳ ԵՎ ԿՐԿՆԱԿԻ
ՆԵՐՄՈՒՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Քլորիզոպրենի թունոտուժյունն ուսումնասիրվել է սպիտակ առնետների, մկների և ճագարների վրա՝ շնչական, ներստամոքսային և շվնաավաճ մաշկով ներթափանցման պայմաններում:

Յուլյ է տրվել, որ քլորիզոպրենը միջին աստիճանի թունոտ միացություն է, մաշկի միջոցով ներթափանցելիս առաջացնում է ընդհանուր և տեղային ազդեցության երևույթներ: Չնայած միջին թունոտությանը, քլորիզոպրենով թունավորման վտանգն արտադրության պայմաններում բարձր է, քանի որ նրա եռման կետը հարաբերականորեն ցածր է, որը նպաստում է բարձր խտությունների առաջացմանը: Քլորիզոպրենի օրգանիզմում կուտակման հատկությունը թույլ է արտահայտված:

D. G. HAROUTYUNIAN, M. S. GIZHLARIAN

CHLORISOPRENE TOXIC CHARACTERISTICS IN MOMENTARY AND REPEATED INJECTIONS

Chlorisoprene toxicity is studied during the inhalation, introduction into the stomach and to the skin. During the momentary injection temporary toxicity is revealed. In repeated injection chlorisoprene develops weak cumulative characteristics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гижларян М. С. В кн.: Материалы итоговой научной конференции Армянского научно-исследовательского института общей гигиены и профессиональных заболеваний. Ереван, 1974, стр. 49.
 2. Голубев А. А., Любшина Е. И., Толоконцев Н. А., Филов В. А. Количественная токсикология. Л., 1973, стр. 159.
 3. Каган Ю. С. В кн.: Принципы предельно допустимых концентраций. М., 1970, стр. 49.
 4. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 1964, стр. 155.
 5. Сперанский С. В. Фармакология и токсикология, 1965, 1, стр. 123.
 6. Уланова И. П., Авилова Г. Г., Тугаринова В. Н. В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М., 1970, стр. 189.
- Remmer H., Mcrker H., Annals New York Academy of Science, 1965, 123, 79.