

1. Аничков С. В., Заводская И. С., Морева Е. Р., Веденеева Э. И. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Л., 1969.
2. Бондарь Э. А., Смирнова Н. К. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, в. 16. М., 1973, с. 25.
3. Забродин О. Н. Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 6, с. 717.
4. Заводская И. С. Бюлл. exper. биол. и мед., 1954, 37, 1, с. 26.
5. Мирзоян С. А. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1969, 9, 1, с. 3.
6. Сибиркин Н. В., Хетагурова М. В. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии, в. 7. М., 1979, 7, с. 222.
7. Bertler A., Rosengren E. A., Carlsson A. Acta Physiol. Scand., 1958, 44, 3—4, 273.
8. Brandsborg O., Brandsborg M., Lovgren N. N., Christensen N. J. Europ. J. Clin Invest., 1978, 8, 1, 11.
9. Burberi S., Cioly V. Pharm. Res. Commun., 1970, 2, 2, 91.
10. Dotheucht M. Jap. J. Pharmacol., 1968, 18, 1, 130.
11. John D. J., Jeomans N. D., Boer W. G. Gastroenterol., 1973, 65, 4, 634.
12. Okabe S., Takeuchi K., Honda K., Takagi K. Digestion (Basel), 1976, 14, 1, 85.
13. Senay E. C., Levine R. J. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1967, 124, 4, 1221.
14. Shay H., Komarov S., Fels S. S. et al. Gastroenterol., 1945, 5, p. 43.

УДК 615.91 : 614.7

М. С. ГИЖЛАРЯН, Ф. Р. ПЕТРОСЯН, С. А. ХЕЧУМОВ, А. С. КАЗАРЯН,
Н. А. ДАРБИНЯН, А. Х. ЕВРАНЯН, Т. И. НАЛБАНДЯН, Г. В. КАВКАСЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ТЕТРАХЛОРБУТАНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Токсикологическими, биохимическими, морфологическими и специальными методами исследования изучены токсические свойства тетрахлорбутана и обоснована его ПДК в воздухе рабочей зоны.

1,2,3,4-тетрахлорбутан, $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHCl}-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ (TeXB), является побочным продуктом производства хлоропрена из бутадиена. TeXB—жидкость со специфическим запахом, молекулярная масса 196, удельная масса 1,4068, температура кипения 198°C , насыщающая концентрация 2,89 мг/л, упругость паров 0,27 мм рт. ст., растворимость в воде 0,6 г/л. В литературе отсутствуют сведения о токсических свойствах TeXB, не разработаны санитарные нормативы в разных средах, и в частности в рабочей зоне, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методика

Токсичность TeXB изучалась согласно методическим указаниям по установлению предельно допустимых концентраций (ПДК) химических веществ в воздухе рабочей зоны. Концентрации TeXB определяли хроматографически [4]. Опыты проведены на 346 белых крысах, 108 белых мышах, 24 морских свинках и 16 кроликах. Токсические свойства TeXB в острых опытах изучали при всех возможных на производстве путях воздействия: ингаляция, введение в желудок, нанесение на ко-

жу и слизистые оболочки. Среднесмертельные показатели ТеХБ рассчитывали по методу В. В. Прозоровского [8]. Пороги острого действия ТеХБ определяли по потреблению кислорода, СПП, гексеналовой пробе, массовым коэффициентам печени и гонадотоксическому действию [2, 9, 10, 12]. При исследовании кумулятивных свойств ТеХБ на крысах применяли метод Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича [6] с использованием четырех доз ДЛ₅₀ (1/5, 1/10, 1/20, 1/50). Хронические ингаляционные опыты проводили в трех сериях (I—29,9, II—12,8, III—1,88 мг/м³) в течение 4 месяцев с применением интегральных, биохимических, функциональных, морфологических и гистохимических методов [2, 4, 7, 8, 12—14]. С целью изучения гонадотоксического действия животных затравляли в течение 2,5 месяцев в трех сериях опытов (30,3, 9,6 и 1,96 мг/м³) [10]. Условия эксперимента по выявлению эмбриотоксического и гонадотоксического эффекта были идентичны, за исключением сроков затравки, которые ограничивались периодом беременности и длительностью сперматогенеза [5]. Мутагенную активность исследовали при концентрациях 6,0 и 2,0 мг/м³ [15]. Аллергенные свойства ТеХБ изучали на морских свинках по О. Г. Алексеевой, А. И. Петкевич [1].

Результаты исследований

При исследовании острого действия ТеХБ выяснилось, что это—высокотоксическое соединение как при ингаляции, так и при введении в желудок и нанесении на кожу. Так, среднесмертельная концентрация для крыс оказалась на уровне 1160 мг/м³, а для мышей 910 мг/м³, среднесмертельная доза—225 и 111 мг/кг, среднесмертельное время—208,8 и 187 мин. соответственно. По ГОСТ 12.1.007. 76 33 ТеХБ относится к группе высокотоксичных и высокоопасных веществ (II класс опасности).

При микроскопическом исследовании органов животных, затравленных однократно ТеХБ, выявлены нарушения кровообращения, дистрофические и некробиотические изменения паренхиматозных органов: легких, миокарда, печени, почек, а также коры головного мозга и мозжечка.

Коэффициент кумуляции ТеХБ, рассчитанный по смертельному эффекту по результатам доз 1/5 и 1/10 ДЛ₅₀, определялся на уровне 1,54 и 1,48 соответственно. ТеХБ сенсибилизирующим действием не обладал. При нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки животных ТеХБ оказывал слабовыраженное местное раздражающее действие.

В первой серии хронических опытов по большинству показателей получены достоверные сдвиги (таблица). В частности, наблюдалось нарушение функционального состояния печени, о чем свидетельствовали уменьшение длительности гексеналового сна, повышение активности аланин-аминотрансферазы и количества восстановленного глутатиона в сыворотке крови. Выявленные существенные структурные и гистохимические изменения в печени (белковая и жировая дистрофия, некробиоз, снижение содержания РНК и гликогена в гепатоцитах, плаз-

Таблица

Некоторые показатели хронического воздействия ТеХБ ($M \pm m$)

Показатели	Концентрации ТеХБ, $мг/м^3$		
	I серия—29,9	II серия—12,8	Контроль
СПП, усл. вольт	60,14±0,43*	61,5±0,53*	57,7±0,45
Потребление кислорода, $мл/100 г/час$	105,4±4,8*	78,3±8,0	77,7±7,5
Длительность плавания, мин	5,2±0,9*	4,15±0,41*	8,9±1,1
Гексеновая проба, мин	45,0±3,42*	42,9±2,08*	64,8±3,76
Активность аланин-аминотрансферазы, $мкмоль/мл$	0,095±0,005*	0,052±0,003	0,047±0,002
Хлориды в моче, $мг/мл$	1,51±0,13*	2,25±0,199	2,1±0,18
Креатинин в моче, $мг/100 мл$	0,85±0,06*	1,13±0,194	1,35±0,1
Креатинин в крови, $мг/100 мл$	0,248±0,06*	0,274±0,008	0,205±0,005
Осмотическая резистентность сперматозоидов	3,26±0,07*	3,37±0,07*	3,48±0,09
Длительность движения сперматозоидов, мин	233,8±12,8*	300,4±17,3	320,7±15,6
Количество резорбций	1,87±0,3*	1,7±0,4	1,1±0,2
Процент хромосомных аберраций:			
через 24 ч	6,03±1,06*	3,82±0,70*	1,3±0,34
через 120 дней	12,77±0,40*	2,76±0,66	2,77±0,70

Примечание: *—статистически достоверное изменение, $P < 0,05$.

матическое пропитывание и гиалиноз оболочек кровеносных сосудов) подтверждают наличие факта поражения печени. Установлено также снижение возбудимости нервной системы, что наряду с морфо-гистохимическими изменениями в коре головного мозга и мозжечке (хроматолит, кариолиз, резкое снижение уровня РНК в нейронах и клетках Пуркинье) указывает на повреждающее действие ТеХБ на центральную нервную систему. В этой серии опытов наблюдались также достоверные изменения длительности плавания, количества потребляемого кислорода, диуреза, удельной массы мочи, количества креатинина в крови и моче, количества хлора в крови и хлоридов в моче, количества креатинина и хлора в крови, массовых коэффициентов легких, фазовые изменения в процентном содержании гемоглобина и др. Приведенные данные позволяют считать концентрацию ТеХБ в 29,9 $мг/м^3$ действующей в хроническом опыте.

Концентрация ТеХБ в 12,8 $мг/м^3$ также оказалась действующей, судя по достоверности сдвигов в функциях некоторых органов и систем. Наименьшая из испытанных концентраций ТеХБ—1,88 $мг/м^3$ не оказывала существенного влияния на функции и морфологический статус органов и систем организма. Следовательно, пороговая концентрация ТеХБ в хронических опытах, вероятно, лежит между концентрациями 12,8 и 1,88 $мг/м^3$, то есть на уровне примерно 7,0 $мг/м^3$.

Гистологическое исследование органов животных, подвергнутых хроническому воздействию ТеХБ, показало, что, помимо отмеченных выше изменений в печени и головном мозге, выраженные структурные нарушения имеют место также в легких (склероз сосудов, утолщение межальвеолярных перегородок) и семенниках (атрофия и некроз зародышевого эпителия).

При исследовании эмбриотоксического действия ТеХБ установлено достоверное увеличение количества резорбированных плодов в первой серии опытов. Во второй серии этот сдвиг оказался недостоверным, однако было снижено количество нормальных плодов, увеличен процент плодов с застойными явлениями в печени и кровоизлияниями в диафрагму, что позволило концентрацию ТеХБ во второй серии опытов считать пороговой по эмбриотоксическому действию.

В опытах по изучению гонадотоксического действия ТеХБ в первой серии установлено достоверное увеличение процента нежизнеспособных сперматозоидов, уменьшение длительности их движения и осмотической резистентности. При действии более низких концентраций ТеХБ вызывал аналогичные сдвиги, которые при статистической обработке оказались недостоверными. Однако однонаправленность сдвигов по нескольким показателям позволила считать эту концентрацию пороговой по гонадотоксическому действию.

При изучении мутагенного действия ТеХБ выявлено достоверное увеличение хромосомных aberrаций с четкой связью между эффектом и временем. При более низкой концентрации ТеХБ ($2,0 \text{ мг/м}^3$) достоверное увеличение хромосомных aberrаций отмечено только при однократном воздействии. Через 30 и 120 дней опыта не было установлено существенного увеличения хромосомных повреждений при этой концентрации. Приведенные данные позволили концентрацию $5,7 \text{ мг/м}^3$ считать пороговой по цитогенетическому действию.

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о высокой токсичности ТеХБ как по показателям острого, так и хронического действия, включая отдаленные последствия. Коэффициент безопасности ТеХБ, рассчитанный по К. К. Сидорову [11], равен 10. Учитывая наименьший цитогенетический порог ($5,7 \text{ мг/м}^3$), ПДК ТеХБ в воздухе рабочей зоны рекомендована и утверждена МЗ СССР на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$ с пометкой «кожа».

Лаборатория промышленной
токсикологии ВНИИ Полимер,
НТО «Наирит»

Поступила 12/II 1985 г.

Մ. Ս. ԳԻՃԻԱՐՅԱՆ, Յ. Ռ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ս. Ա. ԽԵՂՈՒՄՈՎ, Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ,
Ե. Ա. ԴԱՐՈՒՆՅԱՆ, Հ. Խ. ԵՎՐԱՆՅԱՆ, Տ. Ի. ԵԱՐԱՆԻՅԱՆ, Գ. Վ. ԿԱՎՈՍՅԱՆ

ՏԵՏՐԱՔԼՈՐՐՈՒԹԱՆԻ ՍԱՀՄԱՆԱՅԻՆ ԹՈՒՏԼԱՏՐԵԼԻ ԽՏՈՒԹՅԱՆ ՓՈՐՁԱԿԱՆ
ՀԻՄՆԱՎՈՐՈՒՄԸ ԱՇԽԱՏԱՆՔԱՅԻՆ ԶՈՆԱՅԻ ՕՐՈՒՄ

Թունաբանական, կենսաքիմիական, ձևաբանական և հատուկ եղանակներով
ուսումնասիրվել են տետրաքլորոտիթանի թունավոր հատկությունները, որն հան-

դիտանում է բոլորարհեստային կառուցված արտադրության միջանկյալ նյութերից մեկը:

Պարզվել է, որ տետրաքլորբութանը ունի բոլորզանական միացություններին բնորոշ պոլիտրոպ ազդեցություն, առավելապես ախտահարելով գլխուղեղը, լյարդը և երիկամները:

Տետրաքլորբութանի սահմանային թուլատրելի խտությունը աշխատանքային զոնայի օդում հիմնավորվել է հաստատվել է 0,5 մգ/մ³:

M. S. GIZHLARIAN, F. R. PETROSSIAN, S. A. KHETCHUMOV, A. S. KAZARIAN, A. CH. YEVRIANIAN, N. A. DARBINIAN, T. L. NALBANDIAN, G. V. KAVKASIAN

MAXIMALLY PERMISSIBLE CONCENTRATION OF TETRACHLOR-BUTANE IN WORKINGROOM AIR

The toxic properties of tetrachlorbutane have been investigated. It has been found out that it is a highly toxic product, affecting mainly the liver, kidneys and central nervous system. Besides the embryotoxic, gonadotoxic and mutagenic properties of tetrachlorbutane have been observed. On the basis of the results obtained the maximally permissible concentration of tetrachlorbutane in the workingroom air at the level of 0,5 mg/m³ is recommended.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеева О. Г., Петкевич А. И. Гигиена и санитария, 1972, 3, стр. 64.
2. Бронштейн А. И. Вкус и обоняние. М.—Л., 1959.
3. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ 12.1.007—76. М., 1976.
4. Гижларян М. С. Гигиена труда, 1976, 10, стр. 49.
5. Дыбан А. П., Баранов В. С., Акимова И. М. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1970, 10, стр. 89.
6. Каган Ю. С., Стайкевич В. В. В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профпатологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. Уфа, 1964, стр. 48.
7. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Л., 1969.
8. Прозоровский В. В. Фармак. и токсикол., 1962, 1, стр. 115.
9. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. М., 1964.
10. Санюцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М., 1979.
11. Сидоров К. К. Гигиена труда, 1980, 3, стр. 17.
12. Сперанский С. В. Фармакол. и токсикол., 1965, 1, стр. 123.
13. Тодоров И. Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1968.
14. Шумская Н. И., Карамзина Н. М. В кн.: Токсикология новых промышленных веществ. М., 1966, вып. 8, стр. 14.
15. Ford E. H., Wollam D. H. Exp Cell. Res., 1963, 32, 320.