

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ботвиньева В. В., Баранова Н. Ф., Стерлигов Л. А. Вестник АМН СССР, 1978, 7, с. 24.
2. Михайлова З. М., Середа Е. В., Михеева Г. А., Фокина Т. В., Кокке В. Я. Педиатрия, 1976, 5, с. 9.
3. Поляк А. И., Сафроненко Л. А., Павленко В. Д., Летифов Г. М. Тез. докл. Всесоюз. научн. конф.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. М., 1983, с. 115.
4. Beard L. J., Maxwell G. M., Thong J. H. Arch. Dis. Childr., 1981, 56, 2, 101.
5. Boyd A. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, 21, 97, 77.
6. Jondal M., Holm G., Wigzell H. J. Exp. Med., 1972, 136, 207.
7. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. E. Immunochemistry, 1965, 2, 235.
8. Prusek W., Jankowski A. Arch. Immunol. Ther. Exp., 1980, 1, 53.
9. Stevens W. J., de Backer W., Vermelre P. A. Clin. Allergy, 1983, 13, 1, 11.
10. Strannegard L. L., Lindholm L., Strannegard O. Int. Arch. Allergy w. Appl. Immunol., 1976, 50, 684.
11. Wang S. S. M., Mcgeardy S. J., Manstmann H. C. Clin. Allergy, 1983, 13, 4, 323.

УДК 615.91 : 614.7

М. С. ГИЖЛАРЯН, А. С. КАЗАРЯН, А. Х. ЕВРАНЯН, С. А. ХЕЧУМОВ

### ТОКСИЧНОСТЬ ДИМЕРОВ ХЛОРОПРЕНА В ОСТРЫХ И ПОДОСТРЫХ ОПЫТАХ

Изучены токсические свойства димеров хлоропрена, сопутствующие хлоропрену в условиях производства. Полученные результаты свидетельствуют об умеренной токсичности, слабом кумулятивном действии изученных соединений и возможности хронического отравления рабочих в условиях производства. Разработан ориентировочный безопасный уровень воздействия.

Димеры хлоропрена (ДМ ХП) встречаются на производстве хлоропренового синтетического каучука и представляют собой удвоенную молекулу хлоропрена с эмпирической формулой  $C_8H_{10}Cl_2$ . В отличие от хлоропрена димеры имеют преимущественно циклическое строение. По данным литературы [9], в стабилизированном хлоропрене димерообразование не прекращается, следовательно, димеры всегда сопутствуют хлоропрену. Их количество увеличивается в условиях повышенной температуры, в частности при сушке ленты каучука.

В литературе имеются данные относительно токсичности ДМ ХП в однократных и повторных опытах, в основном по влиянию на кожу и волосяной покров животных [7, 8]. Целью настоящей работы явилось изучение токсичности ДМ ХП с разработкой допустимых норм его в воздухе рабочей зоны.

### Материал и методы

Токсичность ДМ ХП в однократных опытах изучали при ингаляции, введении в желудок и нанесении на кожу. Мышей затравляли ингаляционно в 20-литровых бутылках, крыс — в 750-литровых камерах с экспозицией 2 и 4 часа соответственно. Вещество в желудок крыс и мы-

шей вводили в 0,2 мл растительного масла и в чистом виде через 3—4 часа после лишения их корма. При исследовании действия ДМ ХП на кожу 2/3 хвостов крыс и мышей опускали в сосуд с веществом, термостатированный при постоянной температуре (28—29°C). После затравки за животными наблюдали в течение 2 недель. Погибшие и дожившие до конца срока наблюдения животные вскрывались, органы взвешивались и исследовались макро- и микроскопически. Статистическая группа животных в острых опытах состояла из 6—10 особей обоего пола поровну. Для расчета среднесмертельных параметров токсичности данные острых опытов обрабатывали по методу наименьших квадратов [10]. Для исследования аллергенных свойств применяли 10% раствор ДМ ХП в ацетоне и в виде взвеси в подсолнечном масле [17]. Испытывали также растворы ДМ ХП в ацетоне [1] и в полном стимуляторе Фрейнда [16]. Пороги однократного действия ДМ ХП определяли на белых крысах по суммационно-пороговому показателю [15], потреблению кислорода [13], гонадотоксическому действию [14], гексеналовой пробе и массовым коэффициентам печени [12]. Пороги по запаху и раздражающему действию определяли на людях-добровольцах [4]. Пороговой считали наименьшую концентрацию, вызывающую достоверные изменения в определяемом показателе. Затравку животных производили в статических условиях с экспозицией 4 часа. Для каждой концентрации использовали отдельную группу животных. Оценку достоверности производили по критерию Стьюдента-Фишера [2]. Расчет показателей по определению порогов запаха и раздражающего действия производили по методу Г. Н. Красовского [6]. Возможность кумуляции ДМ ХП при повторном введении их масляных растворов на уровне 1/5, 1/10, 1/20, 1/50 LD<sub>50</sub> определяли по методу Ю. С. Кагана, В. В. Станкевича [5].

В нашем распоряжении было 7 фракций ДМ ХП, в опытах применяли первые две с температурой кипения 234 и 246°C. Концентрация ДМ ХП в затравочных камерах контролировалась хроматографически [3].

### Результаты и обсуждение

Клиническая картина отравления животных при всех путях введения в основном была аналогична: в ингаляционных опытах в начале экспозиции наблюдалось возбуждение центральной нервной системы, слезотечение, учащенное дыхание и двигательное беспокойство. Через 30—40 минут у животных развивались вялость, апатичность и малоподвижность. Начиная со второго часа животные попадали в боковое положение и находились в этом состоянии до конца экспозиций и в течение нескольких часов после прекращения затравки. Насыщающие концентрации ДМ ХП не вызывали гибели животных в условиях четырехчасового воздействия.

При введении ДМ ХП в желудок после некоторого беспокойства животные впадали в дремотное состояние, в дальнейшем часть животных погибала в основном в течение 2—4 суток. Динамика изменения массы затравленных животных показала, что прирост массы живот-

ных за весь период наблюдения отставал от контроля. Среднесмертельная доза ( $LD_{50}$ ) ДМ ХП для крыс оказалась на уровне  $2700 \pm 390$ , для мышей —  $1040 \pm 86,5$  мг/кг.

Клиника отравления при исследовании местного и резорбтивного действия ДМ ХП при нанесении на кожу напоминала картину при ингаляции и введении в желудок. В течение 6 часов контакта ДМ ХП с кожей гибели животных во время и после экспозиции не наблюдалось. Через 24 часа кожа, находящаяся в контакте с ДМ ХП, воспалялась, изъязвлялась и некротизировалась с дальнейшим отторжением кончиков хвостов у мышей. В первые два дня после затравки масса животных снижалась с восстановлением к концу затравки до уровня контрольных животных.

Таблица

Результаты опытов по определению сенсибилизирующего действия димеров хлоропрена.

| Доза вещества при сенсибилизации                                  | Время постановки кожных проб от нач. опыта в сутк. | Реакция в баллах по А. С. Рабину и соавт. [11] | Методика определения                                   |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 40 мг ДМ ХП в 0,02 мл ацетона                                     | 11                                                 | отсутствие реакции                             | Алексеева О. Г., Петкевич А. И. [11]                   |
| 500 мг ДМ ХП в 0,2 мл раствора полного стимулятора Фрейнда        | 14                                                 | отсутствие реакции                             | Фрейн [16]                                             |
| Однократная аппликация 0,1 мл ДМ ХП в нативном виде               | 11                                                 | отсутствие реакции                             | Шумская Н. И., Мельникова Л. В., Загидуллин Ш. З. [17] |
| 5 ежедневных аппликаций по 3 капли 10% раствора ДМ ХП в ацетоне   | 18                                                 | I балл                                         | —                                                      |
| 15 ежедневных аппликаций по 3 капли раствора ДМ ХП в масле (1:10) | 22                                                 | I балл                                         | —                                                      |

Примечание. Число животных в группе—6. В качестве общего контроля использовано 6 морских свинок.

При вскрытии затравленных животных наблюдали полнокровие внутренних органов и мозга. Печень у большинства животных с мускатным рисунком, в легких местами кровоизлияние. При микроскопическом исследовании обнаружены застойные явления в органах при всех путях введения. Кроме того, выявлены дистрофические изменения в печени, распад фолликулов селезенки, белковая дистрофия печени, почек и миокарда, перикапиллярный и периваскулярный отек в легких, серозный экстракапиллярный гломерулонефрит.

Результаты исследования по выявлению аллергенных свойств ДМ ХП (таблица) показали, что слабой сенсибилизирующей активностью обладают растворы ДМ ХП в ацетоне и подсолнечном масле (один балл по шкале А. С. Рабена и соавт. [11]).

Интегральный порог острого действия определялся на уровне  $172 \text{ мг/м}^3$  (потребление кислорода и гексеналовая проба). Порог гондотоксического действия оказался на уровне  $109 \text{ мг/м}^3$ , пороги запаха и раздражающего действия—32 и  $56,4 \text{ мг/м}^3$  соответственно.

По критерию смертности кумулятивные свойства ДМ ХП выражены слабо, при действии наивысшей дозы ( $1/5 \text{ ЛД}_{50}$ ) после тридцатикратного введения ( $6 \text{ ЛД}_{50}$ ) погибли всего две крысы. Несмотря на это масса крысы находилась в обратно пропорциональной зависимости от введенной дозы. Кроме того, по мере возрастания дозы увеличивались массовые коэффициенты печени. Приведенные данные свидетельствуют о слабых кумулятивных свойствах димеров хлоропрена в организме.

Результаты однократных и повторных опытов с ДМ ХП позволяют заключить, что они являются умеренно токсичными соединениями, обладающими наркотическим типом действия и политропностью. При нанесении на кожу ДМ ХП показывают выраженное местное и слабое резорбтивное действие. Слабое кумулятивное действие ДМ ХП указывает на возможность хронического отравления рабочих в условиях производства.

До окончательной разработки ПДК ДМ ХП с учетом хронического общетоксического, а также отдаленных последствий, рекомендуется ориентировочный безопасный уровень воздействия на уровне  $0,2 \text{ мг/м}^3$ .

Лаборатория промышленной  
токсикологии НПО «Наирит»

Поступила 13/VI 1985 г.

Մ. Ս. ԳԻԶԼԱՐԻԱՆ, Ա. Ս. ԽԱԶԱՐԻԱՆ, Հ. Խ. ԵՎՐԱՆԻԱՆ, Ս. Ա. ԽԵՇՈՒՄՈՎ

ՔԼՈՐՈՊՐԵՆԻ ԴԻՄԵՐՆԵՐԻ ՏՈՔՍԻԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՈՒՐ ԵՎ  
ԵՆԹԱՍՈՒՐ ՓՈՐՁԵՐԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Սուր և ենթասուր փորձերի պայմաններում քլորոպրենի դիմերները ցուցաբերում են չափավոր տոքսիկոլոյուն: Նրանց ազդեցության մեխանիզմը նրան է քնաբեր նյութերի առաջացրած երևույթներին, ունեն պոլիտրոպ հատկություն: Մաշկային ճանապարհով ներազդելու պայմաններում առաջացնում են տեղային և ընդհանուր թունավորման երևույթներ: Ստամոքսաղիքային ճանապարհով բազմակի ներմուծման ժամանակ ցուցաբերում են օրգանիզմում կուտակման թույլ հատկություններ: Առաջարկվում է քլորոպրենի դիմերների մոտավոր անվտանգ քանակ աշխատանքային զոնայի օդում  $0,2 \text{ մգ/մ}^3$ -ի մակարդակին:

M. S. GIZHLARIAN, A. S. KHAZARIAN, H. Kh. YEVRANIAN, S. A. KHETCHUMOV  
TOXICITY OF CHLOROPRENE DIMERS  
IN CONDITIONS OF ACUTE SUBACUTE EXPERIMENTS

The chloroprene dimers are moderate toxic substances with narcotic effect and poliotropic action.

According to the lethality criterion their cumulation in the organism is low. The approximate safety level in the air of working zones is recommended to be  $0,2 \text{ mg/m}^3$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О. Г., Петкевич А. И. Гигиена и санитария, 1972, 3, с. 64.
2. Белецкий М. Л. Элементы качественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
3. Гизлярян М. С., Аветисян Д. П., Арустамова М. С. Гигиена и санитария, 1976, 1976, 1, с. 64.
4. Данишевский С. Л. В кн.: Исследования в области промышленной токсикологии. Л., 1948, с. 207.
5. Казан З. С., Станкевич В. В. В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. Уфа, 1964, с. 48.
6. Красовский Г. Н. В кн.: Санитарная охрана водоемов от загрязнения пром. сточными водами, вып. 5. М., 1962, с. 387.
7. Левина Э. Н. В кн.: Исследования в области промышленной токсикологии, вып. 5. Л., 1948, с. 141.
8. Левина Э. Н. В кн.: Исследования в области промышленной токсикологии, вып. 5. Л., 1948, с. 123.
9. Назаров И. Н., Кузнецов А. И. Ж. органич. химии, 1960. т. XXX, вып. 1, с. 135.
10. Прозоровский В. Б. Фармакол. и токсикол., 1962, 1, с. 115.
11. Рабен А. С., Алексеева О. Г., Дуева Л. А. Экспериментальный аллергический контактный дерматит. М., 1970.
12. Розин Д. Г. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 5, с. 613.
13. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 1964, с. 155.
14. Саноцкий И. В., Сальникова Л. С., Фоменко В. Н., Чиркова Е. М., Пашкова Г. А. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию. М., 1969.
15. Сперанский С. В. Фармакол. и токсикол., 1965, 1, с. 123.
16. Фрейнд. Методические указания к постановке исследований по выявлению сенсibiliзирующих свойств и установлению порогов аллергенного действия промышленных ядов. Секция по установлению ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М., 1973.
17. Щумская Н. И., Мельникова Л. В., Загидулин Ш. З. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ, вып. 13. М., 1973, с. 150.