Г. Б. БАРСЕГЯН

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ 1,3-ДИХЛОР-
 БУТЕНА-2 В ВОЗДУХЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

1,3-дихлорбутен-2 (дихлор-1,3-бутен-2 или дихлорид) — $\begin{matrix} \text{H} & \text{Cl} \\ | & | \\ \text{HC} & - & \text{C} = \\ | & & \text{H} \end{matrix}$

$\begin{matrix} \text{H} & \text{Cl} \\ | & | \\ \text{C} - & \text{CH} - \end{matrix}$ хлорпроизводный углеводород жирного ряда. Он получается

при производстве ацетиленового синтетического каучука в процессе гидрохлорирования моновинилацетилена в виде побочного продукта и является исходным материалом для синтеза гербицида кротилина.

Воздух цехов гидрохлорирования моновинилацетилена и синтеза кротилина загрязняется парами 1,3-дихлорбутена-2, выделяющимися из аппаратов при загрузке, выгрузке и ремонте их, а также из имеющихся в них неполностей и при взятии проб для химических анализов.

Отсутствие узаконенной предельно допустимой концентрации 1,3-дихлорбутена-2 в воздухе рабочих зон производственных помещений и скудность литературных данных относительно токсичности, в частности малых концентраций его паров, послужили основанием для проведения настоящей работы.

1,3-дихлорбутен-2 представляет собой бесцветную прозрачную с резким запахом жидкость, нерастворимую в воде и хорошо растворимую в органических растворителях (бензин, бензол, ацетон, спирт).

Молекулярный вес 1,3-дихлорбутена-2 равен 125, удельный вес при 20°C—1,1591, температура кипения при 760 мм рт. ст.—127°, упругость пара при 20°C—7,482, насыщающая воздух концентрация при 20°C—51,1 мг/л, коэффициент распределения между оливковым маслом и водой—107,2 (расчитан по удельному весу по формуле, предложенной Е. И. Люблиной и А. А. Голубевым [2]), плотность пара по отношению к воздуху—4,3, показатель преломления при 20°C—1,4725.

Токсичность 1,3-дихлорбутена-2 исследовалась в однократных и хронических опытах.

При однократном действии 1,3-дихлорбутена-2 на белых мышах и крысах определены параметры токсичности (выведены LC₅₀ и NC₅₀), пороговая концентрация раздражающего действия по изменению частоты дыхания—на кроликах, порог суммационной способности централь-

ной нервной системы—на крысах и порог раздражающего действия—на людях (добровольно).

Параметры токсичности определены на белых мышах и крысах обоего пола (мыши весом 18—25 г, крысы—170—240 г). Опыты ставились в 20-литровых стеклянных бутылках (в каждой бутылки по 2 мыши) и в 100-литровых камерах (в каждой камере по 2 крысы) статическим способом при 2-часовой экспозиции для мышей и 4-часовой—для крыс. Животные подвергались ингаляционному действию яда в концентрациях от 3 мг/л до 5,5 мг/л с интервалами 0,5 мг/л. Каждая концентрация испытывалась на 8 животных. Созданные нами концентрации проверялись нефелометрическим способом, предложенным Д. П. Сендерихиной [6].

При острых опытах картина отравления сначала характеризовалась раздражающим, в конце угнетающим действием.

Результаты однократных опытов были обработаны по методу наименьших квадратов [4]. Найденная при этом величина с доверительными границами была равна для мышей 4,4 (4,8508 + 3,9422) мг/л при $S=1,23$, для крыс—3,93 (4,225 + 3,65) мг/мл при $S=1,14$. Средняя наркотическая концентрация у мышей, вычисленная по вышеуказанному методу с доверительными границами, равнялась 10,60 (11,448 + 9,81) мг/л при $S=1,19$.

Макроскопическое исследование внутренних органов погибших животных выявило полнокровие и кровоизлияние в паренхиматозных органах. При микроскопическом исследовании в печени подопытных мышей обнаружена жировая дистрофия и расширение сосудов с явлениями гемостаза. Дегенеративные изменения были отмечены и в других паренхиматозных органах.

Для выявления кожно-резорбтивного действия 1,3-дихлорбутена-2 были поставлены опыты на 12 белых мышах (12 же были контрольными). На второй день опыта одна из 12 подопытных мышей погибла, у остальных выживших животных развился некроз кончика хвоста с дальнейшим отторжением омертвевших частей.

С целью определения порога раздражающего действия 1,3-дихлорбутена-2 в однократных опытах нами было проведено исследование на кроликах при 40-минутной экспозиции. Пороговая концентрация, меняющая частоту дыхания, находилась в пределах 0,8—1,6 мг/л—чаще всего—0,8 мг/л.

Для определения раздражающего действия 1,3-дихлорбутена-2 на человека проводилось испытание на 12 добровольцах [1]. Пороговая концентрация, вызывающая только чувство запаха, была равна 0,01 мг/л, оказывающая раздражающее действие на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей—0,02 мг/л. Пороговая же концентрация, оказывающая наименьшее угнетающее действие на способность центральной нервной системы и суммации подпороговых импульсов, для крыс была равна 0,5 мг/л.

Вышеприведенные данные свидетельствуют об узкой зоне острого действия (7,86—для крыс, 8,8—для мышей). При этом коэффициент возможного ингаляционного отравления (КВИО) равен 13,0 для крыс и 11,6 для мышей [5].

С целью выявления кумулятивного свойства яда нами были поставлены повторные опыты в концентрациях 0,28 (0,34 + 0,22) мг/л и 0,85 (0,8795 + 0,8205) мг/л, что составляет, примерно 1/20 и 1/5 части LC_{50} . Действию этих концентраций подвергались крысы по четыре часа в день в течение пяти недель динамическим способом затравки. В каждой серии находилось по 15 крыс; столько же животных имелось и в контрольной группе.

В первой серии опытов с концентрацией 0,28 (0,34 + 0,22) мг/л учитывалось: изменение веса животных, потребление кислорода, «работоспособность», суммация подпороговых импульсов, протромбиновое время и анализ периферической крови. Получены следующие результаты: у подопытных крыс обнаружено достоверное снижение потребления кислорода и угнетение способности центральной нервной системы к суммации подпороговых импульсов; полученные по остальным показателям изменения оказались недостоверными.

По ходу опытов второй серии, где животные подверглись влиянию 1,3-дихлорбутена-2 в концентрации 0,85 (0,8795 + 0,8205) мг/л, выявлено: отставание нарастания веса, уменьшение потребления кислорода, снижение «работоспособности» (определяли по плаванию), угнетение способности центральной нервной системы к суммации подпороговых импульсов. Кроме того, отмечались определенные изменения в периферической крови, причем количество гемоглобина у подопытных крыс в конце опыта снизилось, а число лейкоцитов увеличилось. Наблюдалось также достоверное снижение активности холинэстеразы сыворотки крови и количества гиппуровой кислоты в моче подопытных крыс; увеличилось протромбиновое время; положительной оказалась тимоловая проба. Полученные биохимические сдвиги в сыворотке крови подопытных животных говорят о значительном поражении печени. При микроскопическом исследовании органов животных обнаружены дегенеративные изменения.

В ходе повторных опытов при воздействии 0,85 мг/л 1,3-дихлорбутена-2 из 15 животных погибли только 3, остальные остались живыми до конца опыта. Одновременно при данной концентрации функциональные изменения нарастали, что объясняется постепенным суммированием вызванных ядом изменений. Все это говорит о том, что 1,3-дихлорбутен-2 обладает слабым кумулятивным действием.

Хроническое действие 1,3-дихлорбутена-2 на животных изучалось в двух сериях опытов с концентрациями 0,1 и 0,01 мг/л. В каждой серии под опытом находилось по 20 белых крыс и по 3 кролика. Такое же количество животных было взято в качестве контроля. Затравка животных производилась в камерах емкостью 750 л динамическим спосо-

бом с ежедневной шестичасовой экспозицией на протяжении 4,5—5,5 мес. Расчетные концентрации были следующие: для первой серии $M=0,115$ ($0,1267 \div 0,1033$) мг/л, для второй серии $M=0,0103$ ($0,0123 \div 0,0083$) мг/л. Созданные нами концентрации проверялись нефелометрическим методом. Данные химических анализов были следующие: для первой серии $=0,0949$ ($0,1179 \div 0,0719$) мг/л, для второй серии $M=0,0102$ ($0,0122 \div 0,0083$) мг/л.

У подопытных крыс первой серии (0,1 мг/л) по ходу опытов обнаружено некоторое отставание нарастания веса, повышение утомляемости животных при принудительном плавании, снижение способности центральной нервной системы к суммации подпороговых импульсов, снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови, значительное увеличение помутнения сыворотки крови при тимоловой пробе, удлинение протромбинового времени, снижение сульфгидрильных групп в крови и в гомогенатах внутренних органов животных и, наконец, снижение количества гиппуровой кислоты в моче. У кроликов наблюдалось снижение резистентности эритроцитов и активности холинэстеразы в гомогенатах печени. Микроскопическое исследование внутренних органов подопытных животных обнаружило дегенеративные и деструктивные изменения.

Вышеизложенное дает нам основание заключить, что 1,3-дихлорбутен-2 в концентрации 0,1 мг/л при продолжительном воздействии может вызывать развитие хронической интоксикации.

Во второй серии опытов, где концентрация 1,3-дихлорбутена-2 была снижена в 10 раз и составляла 0,01 мг/л, положительной оказалась только тимоловая проба в конце периода затравки. По остальным вышеперечисленным тестам достоверных изменений не обнаружено. Нарушения при воздействии данной концентрации носили функциональный характер, за что говорит отсутствие морфологических изменений при микроскопическом исследовании внутренних органов подопытных животных.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что концентрация 1,3-дихлорбутена-2, равная 0,01 мг/л, в хронических опытах является пороговой.

Изучены также санитарно-гигиенические условия труда и заболеваемость рабочих органических цехов завода имени Кирова, где получается 1,3-дихлорбутен-2 и где он применяется в качестве исходного материала для получения гербицида кротилина. При изучении токсичности 1,3-дихлорбутена-2 нами были проведены исследования, на основании которых, нам кажется, можно сделать заключение о его предельно допустимой концентрации.

В табл. 1 приводятся данные о токсичности 1,3-дихлорбутена-2 на разных уровнях. Пороговой концентрацией 1,3-дихлорбутена-2 в хроническом опыте является 0,01 мг/л. Снизив эту концентрацию в 10 раз,

можно рекомендовать предельно допустимую концентрацию, равную 0,001 мг/л.

Таблица 1

Токсичность 1,3-дихлорбутена-2 на разных уровнях

Биологический эффект	Концентрация в мг/л	Метод
Гибель 50% мышей в течение трех недель после 2-часовой экспозиции	4,4 (4,884 ÷ 3,964)	Прозоровский, 1962
Гибель 50% крыс в течение трех недель после 4-часовой экспозиции	3,93 (4,225 ÷ 3,65)	"
Наркоз 50% мышей	10,60 (11,448 ÷ 9,81)	"
Порог по изменению частоты дыхания у кроликов	0,8	Ван-Вэнь-Янь, 1956
Порог по изменению суммации подпороговых импульсов у крыс	0,5	"
Порог действия в хроническом опыте	0,01	"
Порог восприятия запаха человеком	0,01	С. Л. Данишевский, 1948
Порог раздражающего действия на человека	0,02	"

Для дальнейшего уточнения предельно допустимой концентрации желательно сопоставить токсические концентрации и физико-химические свойства изучаемого вещества с таковыми для веществ, предельно допустимые концентрации которых уже узаконены.

В ряду хлоропроизводных непредельных углеводородов жирного ряда, куда относится и 1,3-дихлорбутен-2, как по характеру, так и по силе действия 1,3-дихлорбутен-2 и 2-хлорбутадиен-1,3 стоят довольно близко, о чем свидетельствует табл. 2.

Таблица 2

Основные данные по токсичности 1,3-дихлорбутена-2 и 2-хлорбутадиена-1,3

Биологический эффект	Концентрация веществ в мг/л	
	1,3-дихлорбутен-2	2-хлорбутадиен-1,3
Гибель 50% мышей в течение 3-недельного наблюдения	4,4 (3,964 ÷ 4,884)	2,30
Наркоз у 50% мышей	10,6 (11,448 ÷ 9,81)	—
Порог по изменению частоты дыхания у кроликов	0,8	0,2
Порог действия в хроническом опыте	0,01	
Порог раздражения у человека	0,02	1,8—6,5
Порог восприятия запаха у человека	0,01	0,0009

Для характеристики степени опасности промышленных ядов, кроме показателей биологического эффекта, большое значение имеют их

физико-химические свойства. Сравнительные данные по токсичности этих веществ, а также приведенные в табл. 3 данные, характеризующие двухфазную токсичность и смертельные концентрации в долях от насыщающих, показывают, что токсичность 2-хлорбутадиена-1,3 выше, чем 1,3-дихлорбутена-2.

Таблица 3

Сравнительная двухфазная токсичность и смертельные концентрации, выраженные в долях от насыщающей для 1,3-дихлорбутена-2 и 2-хлорбутадиена-1,3

Вещество	LC ₅₀ в мг/л	Относительная токсичность	Упругость паров при 20°	Относительная летучесть	Двухфазная токсичность	Насыщающая при 20° концентрац. в мг/л	Смертельная концентр. в долях от насыщающей	ПДК
1,3-дихлорбутен-2	4,4	1	7,482	1	1	51,1	0,086	—
2-хлорбутадиен-1,3	2,3	1,91	173,8	23,2	44,312	842,2	0,0027	0,002

По местному раздражающему действию 1,3-дихлорбутен-2 оказался токсичнее 2-хлорбутадиена-1,3 (табл. 1, 2).

Для 2-хлорбутадиена-1,3 утверждена предельно допустимая концентрация, равная 0,002 мг/л. Однако опыты А. В. Мнацаканяна [3] показали, что 2-хлорбутадиен-1,3 в концентрации 0,003 и 0,00056 мг/л при длительном воздействии способен вызвать функциональные сдвиги в деятельности центральной нервной системы подопытных крыс и морфологические изменения в коре головного мозга и в некоторых подкорковых центрах.

Таким образом, рекомендуем предельно допустимой концентрацией 1,3-дихлорбутена-2 для рабочих помещений считать 0,001 мг/л.

Кафедра гигиены труда
Ереванского медицинского института

Поступило 31/І 1969 г.

Գ. Ք. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ

1,3-ԴԻՔԼՈՐԲՈՒԹԵՆ-2-Ի ՍԱՀՄԱՆԱՅԻՆ ԹՈՒՅԼԱՏՐԵԼԻ ԿՈՆՑԵՆՏՐԱՑԻԱՆ ԱՐՏԱԴՐԱԿԱՆ ՇԵՆՔԵՐԻ ՕԴՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է 1,3-դիքլորբութեն-2-ի թունավոր ազդեցությունը սպիտակ մկնբրի և սպիտակ առնետների վրա: Որոշվել են նրա մահացու կոնցենտրացիաները փորձնական կենդանիների 50%-ի մոտ, որոնք համապատասխանորեն կազմել են.

4,4/4,8508—3,9492 մգ/լ, երբ S=1,23 (մկնբրի համար),

3,93/4,225—3,65 մգ/լ, երբ S=1,14 (առնետների համար):

Որոշված է 1,3-դիբլորբութեն-2-ի նարկոտիկ կոնցենտրացիան սպիտակ մկների մոտ, որը կազմել է.

10,6/11,448—9,81 մգ/լ, երբ $S=1,19$:

Որոշված է նրա գրգռիչ ազդեցության շեմքը ճագարների համար՝ 0,8 մգ/լ, սպիտակ առնետների համար՝ 0,5 մգ/լ և մարդկանց համար՝ 0,02 մգ/լ:

Ուսումնասիրված է 1,3-դիբլորբութեն-2-ի թունավոր ազդեցությունը ենթասուր փորձերում 0, 28 մգ/լ և 0,85 մգ/լ սպիտակ առնետների վրա, ապա նաև խրոնիկական փորձերում 0,1 մգ/լ և 0,01 մգ/լ կոնցենտրացիաների դեպքում, սպիտակ առնետների ու ճագարների վրա:

Ուսումնասիրված են այդ նյութի հետ շփվող բանվորների հիվանդության սվլալներն ու նրանց աշխատանքային սանիտարա-հիգիենիկ պայմանները:

Նշված ուսումնասիրությունների հիման վրա առաջարկվում է 1,3-դիբլորբութեն-2-ի սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան արտադրական շենքերի օդում՝ 0,001 մգ/լիտր:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Данишевский С. Л. Сборник работ токсикологической лаборатории Института гигиены труда и профзаболеваний. Л., 1948, стр. 207.
2. Люблина Е. И., Голубев А. А. Материалы научной сессии, посвященной итогам работы Института гигиены труда и профзаболеваний за 1959—1960 гг. Л., 1961, стр. 54.
3. Мнацаканян А. В. В кн.: Предельно допустимые концентрации атмосферных загрязнений, 8. М., 1964, стр. 89.
4. Прозоровский В. Б. Фармакология и токсикология, 1962, 1, стр. 115.
5. Санюцкий И. В. В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1962, стр. 35.
6. Сендерихина Д. П. Гигиена и санитария, 1954, 8, стр. 43.