

Канд. биол. наук В. Н. Федянина, М. Н. Павленко,
кандидаты мед. наук Н. Г. Курышева и Т. И. Эзрох,
Н. Ю. Рамуль

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ ТЕТРАХЛОРПРОПЕНА В ВОДЕ ВОДЕМОВ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Тетрахлорпропен (ТХП) используется в качестве исходного сырья при получении термостойких полимеров и является промежуточным продуктом синтеза некоторых хлорорганических соединений. В процессе производства вещество может попадать в сточные воды, а с ними — в водоемы, используемые как источник хозяйственно-питьевого водоснабжения. Цель настоящей работы — гигиеническое нормирование ТХП в воде водоемов. Исследования выполнены по заданию Научно-исследовательского института и Проблемной комиссии «Научные основы гигиены населенных мест» АМН СССР. 1,1,2,3-тетрахлорпропен ($\text{CCl}_2=\text{CCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$) — прозрачная жидкость с резким неприятным запахом, температура кипения 167°C , удельный вес 1,54, хорошо растворим в жирах и органических растворителях, слабо растворим в воде.

ТХП ухудшает органолептические свойства воды, придавая ей специфический запах. Пороговые концентрации по запаху: порог восприятия (1 балл) $0,17 \pm 0,08$ мг/л, практический порог (2 балла) $0,3 \pm 0,04$ мг/л. Появление привкуса обнаружено в более высоких концентрациях.

Стабильность вещества определяли по изменению интенсивности запаха в воде, оно оказалось малостабильным. Запах вещества интенсивностью 2 балла (0,3 мг/л) исчезает на 2-е сутки, при 5 баллах (1,0 мг/л) на 2-е сутки снижается до 1 балла.

Влияние ТХП на санитарный режим водоемов изучали путем наблюдения за динамикой биохимического потребления кислорода (БПК). Проведено 6 серий опытов с веществом в концентрациях от 0,1 до 50,0 мг/л. ТХП в концентрациях до 10 мг/л увеличивает этот показатель по сравнению с контролем, в концентрации 50 мг/л вызывает некоторое его торможение. Действие ТХП на организм исследовали в острых и хронических санитарно-токсикологических опытах.

По параметрам острой токсичности (LD_{50} для крыс $1070 \pm 78,3$ мг/кг, для мышей $800 \pm 89,4$ мг/кг) ТХП может быть отнесен к классу умеренно токсичных веществ (III класс токсичности по классификации С. Д. Заугольникова и соавт.). Животные погибали, как правило, в течение первых 3 сут. Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась рядом симптомов, свидетельствующих о поражении центральной нервной системы. Патоморфологические исследования внутренних органов животных после воздействия ТХП на уровне смертельных доз показали наличие выраженных дистрофических изменений паренхиматозных органов, главным образом печени (В. Н. Федянина и соавт.).

ТХП оказывает умеренное кумулятивное действие — коэффициент кумуляции равен 2,8. При этом обнаружены изменение активности ферментов сыворотки крови — аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и оксидазы, количества ионов K^+ в эритроцитах, суммационно-порогового показателя (СПГ).

Проведенные исследования позволили подойти к выбору доз и наиболее адекватных показателей для выявления степени опасности длительного

Изменения функционального состояния центральной нервной системы под влиянием ТХП ($M \pm m$)

показатель	СПП, усл. ед.												
	Число сочетаний при положительном условном рефлексе												
	появление	закрепление	утасание	восстановление	% выпадения	латентный период	через 1/2 мес	через 1 мес	через 2 мес	через 4 мес	через 5 мес	через 6 мес	после нагрузки спиртом
Контроль	5.4 ± 0.34	17.1 ± 1.36	16.0 ± 1.8	3.8 ± 0.45	1.0 ± 0.37	0.67 ± 0.08	36.9 ± 1.7	34.7 ± 0.9	31.6 ± 1.1	32.5 ± 0.7	35.7 ± 0.8	38.3 ± 2.2	33.6 ± 1.0
0.01 мг/кг	5.8 ± 0.34	16.2 ± 2.25	15.8 ± 1.24	3.6 ± 0.56	1.9 ± 0.47	0.87 ± 0.09	38.7 ± 1.9	34.9 ± 1.9	35.0 ± 1.0	34.2 ± 1.0	36.5 ± 1.4	39.1 ± 1.7	36.2 ± 1.9
0.1 мг/кг	6.3 ± 0.34	16.8 ± 1.8	25.9 ± 2.92	6.7 ± 2.02	3.8 ± 1.16	0.91 ± 0.12	42.8 ± 1.6	39.7 ± 1.0	34.6 ± 1.2	36.3 ± 0.9	39.9 ± 1.4	38.5 ± 1.9	38.3 ± 1.0
1.0 мг/кг	6.5 ± 0.41	17.1 ± 1.24	24.9 ± 3.71	5.1 ± 0.72	5.93 ± 1.21	0.93 ± 0.08	41.1 ± 1.7	38.1 ± 0.05	35.5 ± 1.4	37.8 ± 0.9	39.3 ± 0.9	38.6 ± 1.5	39.1 ± 2.2
P	<0.05	<0.025	<0.025	<0.025	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01	<0.01	<0.05

влияния ТХП на организм животных. Хроническое действие ТХП изучали на 120 белых крысах в течение 6 мес в 2 сериях опытов. Каждая серия включала 3 подопытные группы (по 10 животных в каждой) и контрольную.

В I серии экспериментов вещество вводили животным в дозах 5, 1 и 0,1 мг/кг и наблюдали за окислительными процессами, калий-натриевым обменом в эритроцитах, ферментативной, гемокоагуляционной и экскреторной функциями печени, функциональным состоянием почек в динамике (через 2 нед от начала интоксикации и каждый следующий месяц).

Наиболее выраженные сдвиги выявлены у животных, получавших ТХП из расчета 5 мг/кг. У крыс достоверно повышалось число лейкоцитов в крови, увеличивалась активность церулоплазмина. Изменение активности АЛТ носило фазовый характер — повышение активности в первой половине эксперимента сменилось с 4-го месяца его значительным снижением (на 48%), сохранившимся до конца опыта ($P < 0.001$). Активность другого фермента трансаминирования — аспартат-аминотрансферазы — оказалась более стабильной. Длительное поступление препарата в дозе 5 мг/кг в конце опыта привело к сокращению на 32% активности в ткани печени глюкозо-6-фосфатазы — фермента, связанного с эндоплазматическими мембранами.

Следует отметить, что в острых опытах установлено, что ТХП в дозе $1/2 LD_{50}$ является мощным ингибитором всех ферментов эндоплазматического ретикулула (цитохромов В₅ и Р-450, НАДРН-цитохром Р-450-редуктазы и НАДРН-цитохром-С-редуктазы). Поэтому на основании ингибирования глюкозо-6-фосфатазы можно было предположить снижение активности ферментов эндоплазматического ретикулула печени, ответственных за метаболизм чужеродных соединений, что и подтвердилось при исследовании экскреторной функции печени. Бромсульфалеиновая проба показала нарушение процесса элиминации ТБСФ из крови подопытных крыс. Гемокоагуляционная функция печени у животных этой группы также оказалась нарушенной, о чем можно было судить по фазовому изменению протромбинового времени.

ТХП в дозе 5 мг/кг оказал и нефротоксическое действие, судя по увеличению содержания мочевой кислоты в сыворотке

Мутагенная активность ТХП в хроническом эксперименте при пероральном введении крысам

Срок затравки, мес	Доза ТХП, мг/кг	Число животных в группе	Число проанализированных клеток	Количество клеток с нарушениями	
				абс.	$M \pm m, \%$
1	Контроль	8	2422	83	$3,4 \pm 0,2$
	0,01	8	2405	76	$3,16 \pm 0,1$
	0,1	7	2131	85	$3,95 \pm 0,3$
	1,0	7	2108	104	$4,8 \pm 0,3$ $P < 0,01$
6	Контроль	6	1207	58	$3,2 \pm 0,1$
	0,01	5	1505	52	$3,4 \pm 0,3$
	0,1	8	2157	86	$4,0 \pm 0,08$ $P < 0,001$
	1,0	7	2105	90	$4,25 \pm 0,3$ $P < 0,001$

крови в конце эксперимента, что свидетельствовало о затруднении выведения азотных ингредиентов из крови через почки. В этот период также уменьшилось содержание хлоридов в сыворотке крови крыс. Исследования содержания K^+ и Na^+ в эритроцитах показало, что введение ТХП в организм в этой дозе приводит к снижению уровня Na^+ , что, несомненно, является патологическим признаком и может влиять на регуляцию дыхательной функции эритроцитов (А. И. Сокур).

ТХП в дозе 1,0 мг/кг в основном влиял на те же исследуемые функции и системы, но действие было более кратковременным и менее значительным, хотя в ряде случаев нарушения носили патологический характер. Изменения в организме крыс при действии ТХП в дозе 0,1 мг/кг были однократными, не имели патологической направленности, что дает основание считать эту дозу пороговой.

Во II серии опытов определяли влияние вещества в дозах 1, 0,1 и 0,01 мг/кг на функциональное состояние центральной нервной системы крыс методами условных рефлексов (двигательно-пищевая методика) и СПП. Действие ТХП на формирование условнорефлекторной связи изучали через $2\frac{1}{2}$ мес от начала интоксикации, а угасание положительного рефлекса проводили дважды — через 4 и 6 мес. СПП измеряли в динамике в течение всего эксперимента. В конце опыта проводили нагрузку 40% этиловым спиртом в дозе 1,6 г/кг.

Из табл. 1 видно, что наиболее выраженные изменения высшей нервной деятельности наблюдались у животных, получавших ТХП из расчета 1 мг/кг. Характер выявленных нарушений свидетельствовал о слабости обоих нервных процессов — как раздражительного, так и тормозного. У крыс отмечены более позднее появление положительного условного рефлекса, высокий процент выпадения рефлекса, наибольшая продолжительность латентного периода, более позднее угасание рефлекса. Показатели СПП свидетельствовали о фазовом характере изменения возбудимости центральной нервной системы с превалированием фазы снижения возбудимости. ТХП в дозе 0,1 мг/кг вызвал аналогичные изменения со стороны функционального состояния центральной нервной системы, но несколько менее выраженные. Дозу ТХП 0,01 мг/кг можно считать не действующей на нервную систему.

В условиях хронического эксперимента изучали генетическую опасность ТХП. Критерием оценки генетической опасности являлась частота появления клеток костного мозга с хромосомными aberrациями, регистрируемыми

на стадиях поздней анафазы и ранней телофазы митоза (табл. 2). Материал исследовали через 1 и 6 мес после начала затравки. При действии ТХП в дозе 1 мг/кг мутагенный эффект проявляется в оба исследуемых срока интоксикации. ТХП в дозе 0,1 мг/кг повышал частоту клеток с аберрациями по сравнению с контролем ($P < 0,001$) только в конце эксперимента. Доза ТХП 0,01 мг/кг (0,2 мг/л) оказалась недействующей по данному критерию и всем остальным исследованным показателям.

Таким образом, сопоставление пороговых и недействующих концентраций по всем изученным критериям позволило рекомендовать предельно допустимую концентрацию ТХП в воде водоемов на уровне 0,2 мг/л по санитарно-токсикологическому показателю вредности.

ЛИТЕРАТУРА. Заугольников С. Д., Кочанов М. М., Лойт А. О. и др. — «Вестн. АМН СССР», 1975, № 3, с. 78—83. — Сокур А. И. — В кн.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Вып. 9. Киев, 1971, с. 213—216. — Федянина В. Н., Экштат Б. Я., Павленко М. Н. и др. — В кн.: Гигиена и профессиональные заболевания. М., 1975, с. 53.

Поступила 30/VI 1977 г.

HYGIENIC STANDARDIZATION OF TETRACHLORPROPENE IN WATER BODIES

V. N. Fedyanina, M. N. Pavlenko, N. G. Kurysheva, T. I. Ezrokh, N. Yu. Ramul

The threshold concentrations of tetrachlorpropene, that affected the organoleptic properties of water and the sanitary regimen of the water body, were determined. The cumulative property of the compound was revealed. The maximum inefficient dose in a chronic sanitary-toxicologic test amounted to 0.01 mg/kg (corresponding to 0.2 mg/l). The maximum permissible concentration is recommended to be set at a level of 0.2 mg/l, according to the sanitary-toxicologic limiting index of noxiousness.