

## О ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ НЕКОТОРЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРОИЗВОДСТВА КАПРОЛАКТАМА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

*А. А. Добринский*

Кафедра коммунальной гигиены Центрального института усовершенствования врачей (Москва) и Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Принятые в промышленности методы синтеза капролактама связаны с образованием и поступлением в атмосферный воздух и воздух производственных помещений ряда промежуточных продуктов. Этому способствуют высокая температура в процессе синтеза полупродуктов, негерметичность аппаратуры и др. С гигиенической точки зрения важное значение при производстве капролактама имеют два промежуточных продукта: циклогексанон и циклогексанол. Будучи хорошими растворителями, они широко применяются в других областях промыш-

ленности (производство кожи, лаков, красителей и синтетических материалов). Циклогексанон и циклогексанол относятся к группе алифатических углеводородов, ряда циклогексана: циклогексанол — спирт, циклогексанон — кетон.

Экспериментальные данные о токсикологической характеристике этих веществ немногочисленны. При ингаляционном поступлении в организм они вызывают раздражение верхних дыхательных путей, в больших концентрациях обладают наркотическим действием. При вдыхании их паров возникает расстройство центральной нервной системы и изменения в периферической крови. Циклогексанон оказывает выраженное повреждающее действие на кровеносные сосуды и печень, угнетающее действие на функцию коры надпочечников и действие на щитовидную железу. Циклогексанол по степени наркотического действия занимает среднее место между бензолом и хлороформом, он раздражает верхние дыхательные пути (А. П. Воронин<sup>1</sup>; Б. Бернард, С. Палладе и др.).

В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения о токсическом влиянии относительно высоких концентраций циклогексанола и циклогексанона. Концентрации этих веществ на уровне изучавшихся не встречаются не только в атмосферном воздухе, но и в воздухе производственных помещений. Поэтому мы провели исследования для обоснования предельно допустимых концентраций циклогексанона и циклогексанола в атмосферном воздухе и их сравнительной токсичности. В исследованиях были использованы колориметрический метод, предложенный А. С. Масленниковым и модифицированный нами под руководством М. В. Алексеевой. Было разработано спектрофотометрическое определение циклогексанола и циклогексанона в видимой области спектра с максимумом поглощения для первого из них при длине волны 510 мкм и второго — 550 мкм. Это позволило значительно увеличить чувствительность методов при определении циклогексанона до 0,05 мкг/мл (вместо 2 мкг/мл) и циклогексанола до 0,4 мкг/мл (вместо 5 мкг/мл).

Ввиду того что оба вещества обладают преимущественно ольфактивным характером действия, мы начали обоснование предельно допустимых концентраций с определения порогов обонятельного ощущения. Было установлено, что пороговыми для наиболее чувствительных лиц являются концентрации паров циклогексанола 0,24 мг/м<sup>3</sup> и циклогексанона 0,21 мг/м<sup>3</sup>. Неощутимыми по запаху концентрациями были соответственно 0,20 и 0,14 мг/м<sup>3</sup>. Полученные нами данные расходятся с показателями А. П. Воронина, который установил порог обонятельного ощущения для циклогексанона на уровне 15 мг/м<sup>3</sup>. Расхождения, видимо, объясняются причинами методического характера. Мы стремились установить нижний предел ощущения у наиболее чувствительных лиц. А. П. Воронин же ориентировался на ощущения большинства испытуемых, порог запаха у которых определял статическим методом.

Учитывая близость порогов обонятельного ощущения двух веществ, мы решили для обоснования порога рефлекторного действия на функциональное состояние нервной системы методом темновой адаптации экспериментировать с одним веществом — циклогексаноном, имеющим наименьший порог обонятельного ощущения. Исследования проведены на адаптометре АДМ по общепринятой методике. В эксперименте участвовало 3 человека. Порог обонятельного ощущения у 1 из них был на уровне 0,21 мг/м<sup>3</sup>, у остальных — 0,37 мг/м<sup>3</sup>.

Пороговой для всех испытуемых оказалась концентрация циклогексанона 0,11 мг/м<sup>3</sup>, подпороговой — 0,06 мг/м<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В ряде работ показана высокая чувствительность электроэнцефалографического метода для обоснования порогов рефлекторного действия различных химических веществ. В электрофизиологии изучаются и биоэлектрические показатели в условиях предъявления мозгу функциональной нагрузки (М. Н. Ливанов и др.). О показателях состояния головного мозга в этих исследованиях судят по особенностям энцефалографических реакций на раздражители. Мы применили метод выработки электрокортикального условного рефлекса и метод энцефалографии с функциональной нагрузкой. Электроэнцефалографические исследования проведены на 8-канальном электроэнцефалографе фирмы «Кайзер», снабженном интегратором системы инженера Б. Н. Балашова. Исследования по выработке электрокортикального условного рефлекса осу-

Действие циклогексанола и циклогексанона на электрическую активность мозга

Метод	Концентрация (в мг/м <sup>3</sup> )			
	циклогексанол		циклогексанон	
	пороговая	подпороговая	пороговая	подпороговая
Усиление ритма . . . . .	0,2	0,14	0,09	0,06
Условный рефлекс . . . . .	0,11	0,06	0,06	0,04

ществлены по методике, примененной К. А. Буштуевой, Е. Ф. Полежаевым и А. Д. Семененко. Принцип метода с функциональной нагрузкой заключался в записи у испытуемых энцефалограммы при действии ритмического светового раздражителя в оптимальном ритме меняющейся интенсивности (диапазон

от 0,1 до 0,6 дж) на фоне вдыхания чистого воздуха или определенной концентрации изучаемого вещества; экспозиция продолжалась 3 мин. (А. Д. Семененко). В исследованиях с циклогексанолом участвовало 6 человек, с циклогексанолом — 5. У 2 человек из каждой группы выработывался электрокортикальный условный рефлекс.

Результаты исследования представлены в таблице.

Наблюдения показали, что при действии циклогексанола и циклогексанона более чувствительным оказался метод электрокортикального условного рефлекса.

Изменения амплитуды потенциалов мозга мы наблюдали лишь при вдыхании циклогексанола в концентрации 0,2 мг/м<sup>3</sup>, тогда как при концентрациях 0,14 и 0,11 мг/м<sup>3</sup> у обоих испытуемых был выработан электрокортикальный условный рефлекс. Подобное явление наблюдалось и при действии циклогексанона. Действующая концентрация по методу условного рефлекса оказалась в 1½ раза ниже действующей по методу усиления потенциалов мозга.

На основании данных наиболее чувствительного электроэнцефалографического метода можно рекомендовать максимальные разовые предельно допустимые концентрации циклогексанона на уровне 0,04 мг/м<sup>3</sup> и циклогексанола — 0,06 мг/м<sup>3</sup>.

С целью обоснования среднесуточных предельно допустимых концентраций обоих веществ была проведена хроническая круглосуточная затравка белых крыс-самцов с исходным весом 90—100 г парами циклогексанола и циклогексанона в течение 87 суток. Животных распределили на 4 опытные группы в соответствии с концентрациями циклогексанона ( $0,46 \pm 0,15$  и  $0,042 \pm 0,006$  мг/м<sup>3</sup>) и циклогексанола ( $0,61 \pm 0,12$  и  $0,59 \pm 0,008$  мг/м<sup>3</sup>), одна группа была контрольной.

Мы наблюдали за общим состоянием животных, их весом, соотношением моторной хронаксии мышц-антагонистов, активностью холинэстеразы цельной крови, содержанием сульфгидрильных групп белков сыворотки крови, содержанием аскорбиновой кислоты в печени и мозгу подопытных животных. На 3-м месяце затравки была применена функциональная нагрузка — голодание в течение 6 суток. За это время жи-

вотные получали  $\frac{1}{5}$  суточного рациона. Питьевой режим оставался обычным.

В процессе затравки животные были здоровы, активны, хорошо прибавляли в весе. На 3-м месяце эксперимента вес крыс снизился после голодания равномерно во всех группах в среднем на 15—20% (по отношению к предыдущему взвешиванию). В последующем животные равномерно прибавляли в весе.

Исследования хронаксии мышц-антагонистов показали (рис. 1), что у крыс 1-й группы (т. е. подвергавшихся воздействию паров циклогексанона в концентрации  $0,46 \pm 0,15 \text{ мг/м}^3$ ) уже с 6-й недели затравки наблюдались изменения правильного соотношения хронаксии разгибателей и сгибателей (0,95). До затравки оно было равно 1,26—1,24. Это явление значительно усилилось после экспериментального голодания (0,75). Аналогичные изменения мы наблюдали и у животных 3-й группы (т. е. подвергавшихся воздействию паров циклогексанола в концентрации  $0,61 \pm 0,12 \text{ мг/м}^3$ ), однако они были выражены несколько слабее, чем у животных 1-й группы, и наступили в конце 7-й недели затравки. Во 2-й группе (т. е. подвергавшейся воздействию паров циклогексанона в концентрации  $0,042 \pm 0,006 \text{ мг/м}^3$ ) и 4-й группе (т. е. подвергавшейся воздействию циклогексанола в концентрации  $0,059 \pm 0,008 \text{ мг/м}^3$ ), а также в контрольной группе соотношение хронаксии сгибателей и разгибателей в ходе хронического отравления было нормальным.

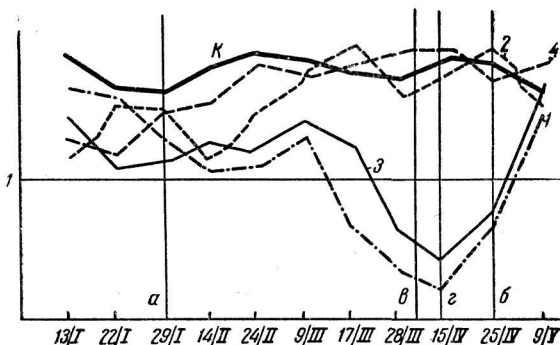


Рис. 1. Динамика изменения коэффициента отношения хронаксии мышц-антагонистов у животных. К — контрольная группа; 1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа; 4 — 4-я группа; сплошная горизонтальная линия соответствует величине коэффициента соотношения, равной единице; а — начало затравки; б — конец затравки; в — начало голодания; г — конец голодания. По оси абсцисс — дата исследования.

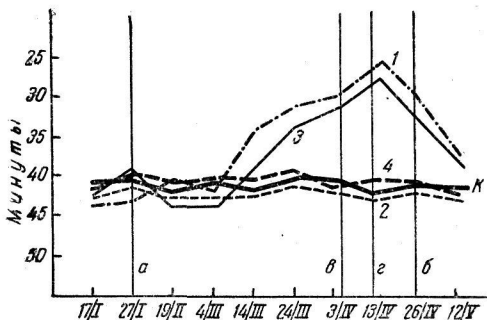


Рис. 2. Изменение активности холинэстеразы у животных в процессе хронического эксперимента.

По оси ординат — время гидролиза ацетилхолина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

ных: время разложения ацетилхолина в тот период составило 25 мин. Активность холинэстеразы у крыс этой группы повышалась до конца затравки и пришла к норме на 3-й неделе восстановительного периода. В 3-й группе подопытных животных изменения наступили позднее и были выражены слабее, чем в 1-й группе. Однако и здесь отчетливое

увеличение активности холинэстеразы сохранилось до конца затравки. Во 2-й и 4-й группах достоверных изменений активности холинэстеразы по сравнению с контрольной группой животных не наблюдалось.

Действие циклогексанола и циклогексанона на реактивные группы белков сыворотки крови мы изучали методом амперометрического титрования. Исследование сыворотки крови производили у 5 крыс каждой группы 1 раз в 20 дней. Количество сульфгидрильных групп в среднем на 25% снизилось только у крыс 1-й группы к концу затравки, после голодания. Никаких изменений в других группах не было. Таким образом, действие циклогексанона на сульфгидрильные группы проявилось на фоне экспериментального голодания животных, вызвавшего ослабление защитных свойств организма.

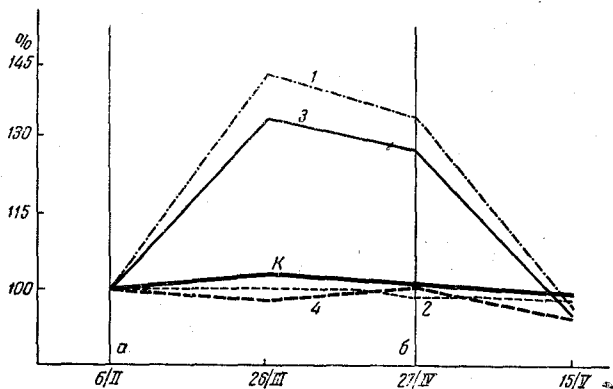


Рис. 3. Изменение содержания аскорбиновой кислоты в печени животных в процессе эксперимента (в процентах к дозатравочному периоду).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

Нами была предпринята попытка выяснить действие обоих веществ на содержание аскорбиновой кислоты в мозгу и печени подопытных животных. В начале затравочного периода были исследованы органы 8 крыс из полученной для эксперимента партии животных. Установлено, что содержание аскорбиновой кислоты в их органах согласуется с известными литературными данными. В последующем результаты всех опытов мы сравнивали с фоновыми исследованиями, а также с содержанием аскорбиновой кислоты в органах животных контрольной группы. В конце 2-го месяца затравочного периода в каждой группе было забито по 3 крысы, а затем по 5 крыс в конце затравки и восстановительного периода.

За время хронического эксперимента мы не наблюдали изменений содержания аскорбиновой кислоты в мозгу у животных всех групп. Изменения наступили лишь в печени (рис. 3). Уже к концу 2-го месяца затравки количество аскорбиновой кислоты возросло в 1-й группе в среднем на 40%, а в 3-й группе — на 30%. Так продолжалось до конца затравки. Количество аскорбиновой кислоты в печени крыс 3-й и 4-й групп на протяжении всего эксперимента оставалось нормальным.

Таким образом, циклогексанол в концентрации  $0,61 \text{ мг/м}^3$  и циклогексанон в концентрации  $0,46 \text{ мг/м}^3$  оказали отчетливое действие на экспериментальных животных, концентрации  $0,059$  и  $0,042 \text{ мг/м}^3$  оказались недействующими. Следовательно, предельно допустимые среднесуточные концентрации обоих веществ в атмосферном воздухе могут быть установлены на уровне их максимальных разовых концентраций.

## Выводы

1. При ингаляционном пути поступления в организм циклогексанон и циклогексанол оказывают выраженное рефлекторное действие. Концентрации веществ 0,04 и 0,06 мг/м<sup>3</sup> при кратковременном воздействии не вызывают образования электрокортикального рефлекса.

2. Длительное вдыхание паров циклогексанола в концентрации 0,61 мг/м<sup>3</sup> и циклогексанона в концентрации 0,46 мг/м<sup>3</sup> вызывает у животных ряд функциональных изменений, которые не обнаруживались при концентрациях соответственно 0,059 и 0,042 мг/м<sup>3</sup>.

3. На основе рефлекторного и резорбтивного действия веществ и их подпороговых концентраций максимальные разовые и среднесуточные предельно допустимые концентрации циклогексанона в атмосферном воздухе могут быть приняты на уровне 0,04 мг/м<sup>3</sup> и циклогексанола — на уровне 0,06 мг/м<sup>3</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

Буштуева К. А., Полежаев Е. Ф., Семененко А. Д. Гиг. и сан., 1960, № 1, стр. 57.—Ливанов М. Н. Изв. АН СССР. Серия биол., 1944, № 6, стр. 331.—Масленников А. С. Гиг. и сан., 1959, № 12, стр. 71.—Семененко А. Д. Там же, 1963, № 7, стр. 49.—Бернард Б., Палладе С. и др. В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1962, стр. 133.

Поступила 23/VII 1964 г.

## HYGIENIC STANDARDS FOR CERTAIN INTERMEDIATE COMPOUNDS OF KAPROLAKTAM PRODUCTION IN THE ATMOSPHERIC AIR

A. A. Dobrinsky

In order to substantiate the maximal permissible single concentrations of cyclohexanon and cyclohexanol, the author determined their threshold values of smell, changes of the ocular light sensitivity after inhalation of small concentration of cyclohexanon, the threshold values of their action on the electric cerebral activity by the method of obtaining electrocortical conditioned reflexes and by the method of augmenting the cerebral potentials.

For substantiating the average daily maximal permissible concentrations, round-the-clock chronic poisoning of albino rats with vapours of cyclohexanon and cyclohexanol was carried out for a period of 87 days. The animals' general condition and weight, the chronaxy correlation of muscle-antagonists, the kinetics of the cholinesterase activity, the content of the sulphydryl-group proteins in the blood serum and ascorbic acid content in the brain and the liver were studied.

The author suggests the maximal single and daily average permissible concentrations in the atmospheric air of cyclohexanon to comprise 0.04 mg/m<sup>3</sup> and that of cyclohexanol — 0.06 mg/m<sup>3</sup>.