

# САНИТАРНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИХЛОРГИДРИНА С ЦЕЛЬЮ ЕГО НОРМИРОВАНИЯ В ВОДОЕМАХ

*В. Н. Федянина*

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Эпихлоргидрин (ЭХГ) поступает в сточные воды производства эпоксидных смол. Ввиду ограниченности данных о степени опасности различных концентраций ЭХГ при пероральном его поступлении в организм проведены комплексные экспериментальные исследования. ЭХГ оказался высокотоксичным веществом, обладающим способностью к кумуляции в организме; в хронических опытах обнаружена недействующая концентрация.

В качестве ПДК рекомендуется 0,01 мг/л по санитарно-токсикологическому признаку вредности.

В процессе производства эпоксидных смол и одного из исходных продуктов их синтеза — эпихлоргидрина (ЭХГ) — возможно загрязнение им открытых водоемов. Это потребовало гигиенического нормирования ЭХГ в них. Экспериментальные исследования проведены по общепринятой методической схеме (С. Н. Черкинский).

ЭХГ (3-хлор-1,2-эпоксипропан) — бесцветная прозрачная летучая жидкость со специфическим запахом, растворимая в воде (около 5%), в эфире, спирту и животных жирах. Проведенные в нашем институте исследования<sup>1</sup> показали, что ЭХГ весьма стабилен в воде<sup>2</sup>. При добав-

<sup>1</sup> Исследования выполнены младшим научным сотрудником Е. М. Трофимовичем и химиком В. П. Ремневой.

<sup>2</sup> ЭХГ определяли аналитическим методом Е. А. Перегуд и Е. В. Гернета с некоторой модификацией для применения в условиях водной среды.

лению его в водопроводную воду в концентрациях 5 и 10 мг/л на 3-и сутки обнаруживается 50% исходного количества вещества, а на 7-е — 30%. Он оказывает выраженное влияние на органолептические свойства воды, придавая ей специфический запах, и вызывает раздражение рецепторов полости рта. Порог восприятия запаха 0,5 мг/л, практический порог 1 мг/л, порог раздражающего действия ЭХГ на уровне 0,1 мг/л. ЭХГ в концентрациях от 0,5 до 5 мг/л не влияет на динамику биохимического потребления кислорода.

Имеющиеся в литературе сведения касаются в основном изучения токсических свойств ЭХГ при ингаляционном способе введения и характеризуют его как высокотоксическое вещество, влияющее на нервную систему, функцию почек и вызывающее сосудистые расстройства (С. Н. Кремнева и М. С. Толгская; А. П. Фомин; Gage). Данные о его токсичности при пероральном поступлении в организм весьма ограничены и относятся лишь к острым отравлениям. В связи с этим мы изучали токсические свойства ЭХГ в условиях острого, подострого и хронического эксперимента при введении животным *per os* ЭХГ в водном растворе.

Верхние параметры токсичности в остром опыте были определены на 4 видах животных (белые мыши, белые крысы, морские свинки, кролики). Результаты опытов (табл. 1) обработаны статистически по методу Беренса и Шлоссера, Миллера и Тейнтера (М. Л. Беленький). Клиническая картина острого отравления мышей характеризовалась симптомами поражения центральной нервной системы (заторможенность, изредка кратковременное возбуждение, тремор, атаксия).

ЭХГ не обладает выраженными кумулятивными свойствами, ибо при введении его в дозе 20 мг/кг ( $1/10$  LD<sub>100</sub>) в течение 30 дней не отмечалось гибели животных.

Особенности токсикодинамики ЭХГ и его влияние на различные системы и функции организма мы изучали в 2-месячном подостром эксперименте на 18 белых крысах и 13 кроликах при пероральном ежедневном введении вещества в дозе 20 мг/кг (крысы) и 80 мг/кг (кролики). При этом ставили задачу наиболее полного выяснения некоторых сторон действия ЭХГ на организм с учетом клинической картины острого действия и литературных данных. В подостром эксперименте наблюдали за поведением, общим состоянием и весом тела животных. У них определяли количество гемоглобина, морфологический состав крови, соотношение форменных элементов лейкоцитов, количество ретикулоцитов и тромбоцитов. У крыс исследовали кислотно-резистентность эритроцитов методом эритрограмм (И. И. Гительзон и И. А. Терсков). У кроликов определяли некоторые показатели жировой (холестерин и лецитин в крови), белковой (общий белок крови, белковые фракции), углеводной (сахар крови, гликоген печени) и протромбинообразовательной (протромбиновое время) функций печени. Функцию почек характеризовало содержание остаточного азота крови, хлоридов в крови и моче кроликов. У крыс и кроликов изучали глутатион крови, по которому судили об окислительных процессах в организме.

В процессе подострого опыта у крыс динамика веса не изменилась, тогда как у кроликов со 2-й недели отравления и на протяжении всего эксперимента наблюдалось достоверное снижение веса по сравнению с контрольными животными. В конце опыта погибло 2 кролика. У подопытных животных обнаружены снижение количества лейкоцитов и не-

Таблица 1

Среднесмертельные дозы ЭХГ (в мг/кг) для лабораторных животных в остром опыте

Вид животного	LD <sub>50</sub> ±m
Мыши . . . . .	194,6±17,6
Крысы . . . . .	141,1±13,5
Кролики . . . . .	345±10,2
Морские свинки	280

Примечание. LD<sub>50</sub> для морских свинок определена по методу Дейхмана и Ле Бланка.

который сдвиг в лейкоцитарной формуле (увеличение содержания эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов). У крыс, получавших ЭХГ, меньше стало ретикулоцитов в конце опыта. У подопытных крыс на 2-м месяце затравок выявилось более высокое, чем у контрольных животных, содержание общего глутатиона крови, в основном за счет его окисленной формы. Однако к концу отравления увеличилось количество восстановленного глутатиона ( $P < 0,01$ ).

У кроликов, получавших ЭХГ в более высокой дозе, чем крысы, содержание восстановленного глутатиона в крови снизилось до 25,4 мг% против 31 мг% в контроле ( $P < 0,02$ ). У этой группы животных на 2-й неделе отравления обнаружилась значительная гиперхолестеринемия ( $P < 0,01$ ) с последующим снижением количества холестерина к концу опыта. Повышение содержания фосфолипидов до 117—123 мг% (в контроле 81—104 мг%,  $P < 0,05$ ) было в течение всего периода введения вещества. У тех же кроликов выявилась умеренная гипергликемия на 2-й и 4-й неделе отравления ( $P < 0,05$ ).

Исследование гликогена печени в конце опыта показало некоторое истощение его запасов. ЭХГ вызвал у подопытных животных снижение содержания  $\beta$ -глобулинов на 4-й и 8-й неделе до 6,3—7,2% (контроль 9,3—10,6%;  $P < 0,05$ ) и более высокое содержание общего белка крови в конце опыта ( $P < 0,02$ ). Весовые коэффициенты печени и надпочечников кроликов, почек крыс и кроликов оказались увеличенными ( $P < 0,01$ ). У кроликов весовые коэффициенты селезенки уменьшились ( $P < 0,01$ ). Остальные исследуемые показатели не отличались существенно от контрольных.

Результаты подострого эксперимента наряду с изучением литературных данных позволили нам более обоснованно подойти к выяснению длительного действия малых доз ЭХГ в условиях хронического санитарно-токсикологического эксперимента. Кроме того, мы учитывали работы многих авторов, свидетельствующие о чувствительности системы гипофиз—надпочечники к токсическому действию малой интенсивности (Е. И. Спыну; Н. А. Минкина), учитывали, что, помимо этой системы, в регуляции гликемии участвует и поджелудочная железа. В связи с этим для нас было интересно установить влияние ЭХГ на инсулярно-надпочечниковые взаимоотношения. Поэтому наряду с общезвестной нагрузкой галактозой (проба на углеводную функцию печени) и бензойнокислым натрием (антиоксическая функция печени) мы применяли нагрузки адреналином и инсулином в начальный период воздействия вещества и в конце эксперимента.

Хронические опыты ставили на 33 кроликах и 49 белых крысах. В I серии опытов на кроликах испытывали дозы ЭХГ 0,5, 0,05 и 0,005 мг/кг. При этом доза 0,005 мг/кг (в пересчете на воду 0,1 мг/л) соответствовала пороговой концентрации по органолептическому показателю.

В течение 6-месячного наблюдения наибольшие изменения изучаемых показателей отмечались у кроликов, получавших ЭХГ в дозе 0,5 мг/кг. Через 15 дней от начала введения вещества у них было более низкое, чем в контроле, содержание восстановленного глутатиона ( $P < 0,01$ ), а к концу опыта — более высокое содержание окисленного ( $P < 0,05$ ). Количество лецитина значительно снизилось на 3-м и 4-м месяце эксперимента с последующим повышением его к концу опыта. В той же группе животных на 2-м месяце затравок достоверно увеличилось содержание альбуминов ( $P < 0,05$ ). У подопытных кроликов на 1-м месяце отравления наблюдалось некоторое повышение уровня ретикулоцитов, которое сменилось достоверным снижением их количества на 3-м месяце введения ЭХГ. Содержание общего белка, SH-групп в сыворотке крови, холестерина крови, а также морфологический состав крови значительно не отличались от аналогичных показателей в контроле.

Несмотря на отсутствие изменений в концентрации сахара крови и гликогена печени, нагрузка галактозой в конце опыта выявила влияние ЭХГ на гликогенообразующую функцию печени, выразившееся в ускорении утилизации галактозы через 2 часа после ее введения ( $P < 0,05$ ). Нагрузка инсулином через месяц от начала введения вещества в дозе 0,5 мг/кг привела у подопытных кроликов к менее выраженной инсулиновой гипогликемии (гипогликемический коэффициент 0,58) по сравнению с контрольными (гипогликемический коэффициент 0,40;  $P < 0,001$ ). На адреналиновую гипергликемию вещество не оказало существенного влияния.

Содержание витамина С в конце эксперимента снизилось в печени, почках и селезенке кроликов. В то же время весовые коэффициенты внутренних органов этих животных существенно не отличались от контрольных.

Введение ЭХГ в дозе 0,05 мг/кг привело к уменьшению уровня окисленного глутатиона в крови кроликов на 3-м и восстановленного глутатиона на 4-м месяце эксперимента, а также оказало влияние на углеводную функцию печени, вызвав такое же изменение, как и у предыдущей группы животных. У кроликов отмечалось снижение содержания витамина С в печени, почках и селезенке.

Доза ЭХГ 0,005 мг/кг, не имевшая существенного влияния на исследуемые показатели подопытных животных, является максимально недействующей для кроликов.

Во II степени опытов мы изучали влияние ЭХГ в дозах 5, 0,05 и 0,005 мг/кг на условнорефлекторную деятельность белых крыс (31) по «ускоренному» варианту двигательного-пищевой методики в камере Л. И. Котляревского (Я. Г. Двоскин).

Наблюдения за выработкой условных рефлексов у животных начинали одновременно с введением вещества и продолжали на фоне отравления крыс в течение 6 месяцев. Наибольшие изменения изучаемого показателя, свидетельствующие об ослаблении процессов возбуждения и торможения, обнаружены у животных, получавших ЭХГ в дозе 5 мг/кг. Сюда следует отнести более позднее закрепление условного рефлекса на свет ( $P < 0,01$ ), увеличение длительности скрытого периода, уменьшение силы рефлекса на звонок и свет, большое число выпадений рефлексов и появлений парадоксальных и уравнивательных фаз, отсутствие закрепления дифференцировки у 5 из 8 крыс (табл. 2). У крыс, получивших ЭХГ в дозе 0,05 мг/кг, идентичные изменения были выражены в меньшей степени. ЭХГ в дозе 0,005 мг/кг вызвал лишь уменьшение силы рефлекса на световой раздражитель на 2, 3 и 4-м месяце воздействия, что позволяет предполагать о пороговом уровне этой дозы.

Таблица 2

Показатели условнорефлекторной деятельности крыс на фоне введения ЭХГ в условиях хронического опыта

Доза ЭХГ (в мг/кг)	Статистический показатель	Положительная реакция			Тормозной процесс	
		закрепление условного рефлекса на свет (число сочетаний)	выпадение положительных условных рефлексов на свет (в %) на 6-й месяц опыта	количество гипотических фаз (в % к общему числу сочетаний)	появление дифференцировки (число сочетаний)	наличие закреплённых реакций (в %)
Контроль	$M \pm m$	11,4 ± 2,38	0,9 ± 0,52	6,5 ± 0,39	9 ± 1,77	100
	$M \pm m$	11,5 ± 1,56	0,28 ± 0,25	5,8 ± 0,54	9 ± 1,73	100
0,005	$M \pm m$	19,1 ± 2,16	7,06 ± 1,31	15,5 ± 0,89	12 ± 2,83	62,5
	$P$	< 0,05	< 0,001	< 0,001		
0,05	$M \pm m$	36,2 ± 5,36	13,36 ± 1,74	24,8 ± 2,63	16 ± 2,66	37,5
	$P$	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,1	

Дополнительное изучение влияния ЭХГ в дозах 0,005 и 0,0005 мг/кг на выработку условных рефлексов с применением несколько другой модификации (условные рефлексы начинали вырабатываться на 5-м месяце введения вещества животным) также показало, что доза ЭХГ 0,005 мг/кг является пороговой. Вещество в этой дозе вызвало некоторое уменьшение латентного периода на свет в IV декаду и снижение силы рефлекса на зуммер в III декаду ( $P < 0,05$ ). Исследование у крыс антитоксической функции печени и функционального состояния почек показало снижение синтеза гиппуровой кислоты при нагрузке бензойнокислым натрием у животных, получавших ЭХГ в дозе 0,005 мг/кг ( $P < 0,02$ ). Количество мочи при водной нагрузке и содержание белка в моче у подопытных крыс достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольных животных. Следовательно, доза вещества 0,005 мг/кг, оказывая влияние на высшую нервную деятельность и антитоксическую функцию печени крыс, находится на уровне порогового действия. Доза 0,0005 мг/кг совершенно не влияла на изучаемые функции.

Исходя из литературных данных о раздражающем эффекте ЭХГ, мы изучали действие препарата на кожу и слизистую оболочку глаз кроликов в концентрации 0,1 мг/л, оказавшей пороговое действие в хроническом токсикологическом эксперименте. В течение 2-недельного наблюдения не отмечено никакого влияния вещества.

## Выводы

1. Острые опыты на различных видах животных свидетельствуют о значительной токсичности ЭХГ при пероральном поступлении в организм.

2. Данные хронического эксперимента указывают на способность ЭХГ к кумуляции при длительном поступлении малых доз его в организм животных. При этом изменяются функции различных органов и систем.

3. Изучение некоторых сторон патогенеза отравления ЭХГ при пероральном способе введения его показало, что это вещество, влияя на центральную нервную систему, вместе с тем оказывает действие на окислительные процессы, функции печени, нейро-эндокринную регуляцию, систему крови, почки.

4. Не действующей на организм теплокровных животных в хроническом санитарно-токсикологическом эксперименте является доза ЭХГ 0,0005 мг/кг (0,01 мг/л).

5. Сопоставляя данные о влиянии ЭХГ на органолептические свойства воды, санитарный режим водоема и организм теплокровных животных, можно считать лимитирующим показателем вредности этого вещества санитарно-токсикологический, а предельно допустимую концентрацию его в водоемах рекомендовать на уровне 0,01 мг/л.

## ЛИТЕРАТУРА

- Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. — Двоскин Я. Г. Гиг. и сан., 1961, № 10, с. 41. — Гительзон И. И., Герсков И. А. Эритрограммы как метод клинического исследования крови. Красноярск, 1959. — Кремнева С. Н., Толгская М. С. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. М., 1961, в. 2, с. 28. — Минкина Н. А. В кн.: Вопросы общей промышленной токсикологии. Л., 1963, с. 62. — Спыну Е. И. В кн.: Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, 1965, с. 73. — Фомин А. Л. Гиг. и сан., 1966, № 9, с. 7. — Черкинский С. Н. В кн.: Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М., 1949, в. 1, с. 5. — Gage J. C., Brit. J. industr. Med., 1959, v. 6, p. 11.

Поступила 6/VI 1967 г.