

Министерство здравоохранения СССР
К И Е В С К И Й
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Р. Е. СОВА

На правах рукописи

**ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ГИГИЕНЫ ТРУДА
В ПРОИЗВОДСТВЕ АЛЬДЕГИДОВ И СПИРТОВ
МЕТОДОМ ОКСОСИНТЕЗА**

**14.756 – Гигиена и профессиональные
заболевания**

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

КИЕВ – 1969

Министерство здравоохранения СССР

**К И Е В С К И Й
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

Р. Е. СОВА

На правах рукописи

**ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ГИГИЕНЫ ТРУДА
В ПРОИЗВОДСТВЕ АЛЬДЕГИДОВ И СПИРТОВ
МЕТОДОМ ОКСОСИНТЕЗА**

**М.756 - Гигиена и профессиональные
заболевания**

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

КИЕВ - 1989

Работа выполнена в Киевском научно-исследовательском институте гигиены труда и профессиональных заболеваний

Директор – доктор медицинских наук КУНДИЕВ Ю.И.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Ю.И.КУНДИЕВ

доктор медицинских наук,
Э.Н.ЛЕВИНА

кандидат медицинских наук
В.В.ПАУСТОВСКАЯ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
И.М.ТРАХТЕНБЕРГ

кандидат медицинских наук, доцент Г.И.МОСКОВКО

Отзыв о научно-практической значимости дает
Харьковский научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний.

Автореферат разослан 17. декабря 1969 г.

Защита состоится "___" _____ 1970 г.
на заседании Ученого Совета Киевского государственного института усовершенствования врачей /Киев, ул. Дорогожичская, 9/.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.

Ученый секретарь
Совета

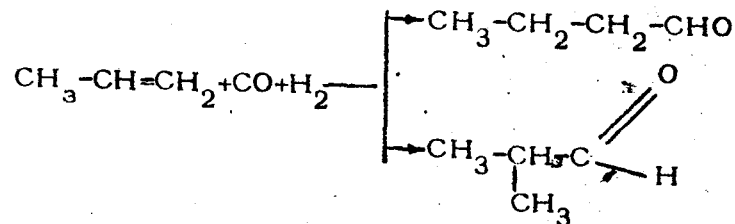
Е.М.АВЦИНОВА

Производство альдегидов и спиртов методом оксосинтеза – одно из новых направлений современной нефтехимической промышленности. Оксосинтез позволяет перейти от дешевых, получаемых в громадном количестве продуктов переработки нефти – олефинов к ценным кислородсодержащим соединениям – пропионовому и масляному альдегидам, бутиловым, высшим и многоатомным спиртам.

В СССР и зарубежных странах /США, Франции, ФРГ, Австралии и др./ имеется ряд действующих и осуществляется широкая программа строительства новых предприятий по выпуску продуктов оксосинтеза, получившая особенный размах в последнее десятилетие. Это вызвано тем, что продукты оксосинтеза применяются в производстве пластических масс и моющих средств, резино-технических изделий и красителей, в фармацевтической, горной, металлургической и других отраслях промышленности /В.В.Кедринский, Д.М.Рудковский, 1968/.

ОКСОСИНТЕЗ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГИГИЕНЫ ТРУДА

В настоящее время существует несколько технологических схем оксосинтеза. Все они основаны на реакции окисления, которая заключается в каталитическом взаимодействии окиси углерода и водорода с олефинами с образованием альдегидов. В простейшем виде может быть выражена уравнением:



Реакция катализируется карбонилами кобальта, растворенными в жидкой реакционной среде. Для обеспечения жидкой фазы используются различные растворители: пентан – гексановая фракция прямогонного бензина, бутиловые спирты и др. В растворе присутствуют, в основном, два карбонила кобальта: дикобальтоктакарбонил $\text{Co}_2/\text{CO}/8$ и гидрокарбонил $\text{HCO}/\text{CO}/4$. Основными факторами, определяющими успешное протекание реакции окисления, являются давление 150–300 атм, температура 120–170°, концентрация карбониллов кобальта в реакционной массе в пределах 0,05–0,20% /в расчете на кобальт/.

Окисрование осуществляется в колоннах синтеза, которые располагаются в блоках высокого давления – отдельных бетонированных отсеках. При всех существующих технологических схемах управление реакцией дистанционное. Поэтому наиболее важными с гигиенической точки зрения являются форма введения кобальта в реакционную зону /стадия кобальтизации/ и последующее разложение карбонила по окончании реакции /стадия декобальтизации/.

Известно несколько способов введения кобальтового катализатора в реакционную зону в виде:

- 1/ растворов карбониллов кобальта /триадная схема/;
- 2/ тонкодисперсного кобальта /порошковая схема/;
- 3/ кобальта, нанесенного на кизельгур или другой носитель, /суспендированная схема/;
- 4/ солей кобальта и органических кислот, растворенных в органических продуктах /солевая или нефтенатная схема/ и др.

По способу извлечения кобальта из оксопродукта различают схемы термической и кислотной декобальтизации. В первом случае карбонилы кобальта разлагаются в токе водорода, нагретого до 100° и выше. Кислотная декобальтизация заключается в обработке продукта карбонилирования водными растворами кислот при температуре 60–70°С.

И.М. Богдель и соавторы /1966/ при гигиенической оценке проекта производится бутиловых спиртов по

триадной схеме отметили как неблагоприятные следующие моменты: цикличность процессов получения растворов карбониллов кобальта, ручная загрузка катализатора, использование несовершенного оборудования /полочные сушилки, сальниковые насосы для перекачивания токсических жидкостей/ и др. Сведений об условиях труда и состоянии здоровья работающих в производствах альдегидов и спиртов методом оксосинтеза в доступной литературе нами не найдено.

Основным неблагоприятным фактором в большинстве производств нефтехимической промышленности является комбинированное загрязнение воздушной среды токсическими веществами /М.Т.Фонгауз, 1960; В.В.Станкевич, 1964; Э.А.Капкаев, Л.В.Трофимова, 1965; Д.Н.Лазинцев, 1967/. При этом нередко вещества, не являющиеся в ходе реакций основными, могут оказаться ведущим токсическим компонентом газовой смеси вследствие высокой летучести или выраженной ядовитости. В качестве наиболее существенных источников выделения токсических веществ указываются пропуски сальников насосов и нарушения герметичности аппаратов при отборе проб.

Осуществление технологического процесса оксосинтеза связано с применением и образованием ряда токсических веществ – окиси углерода, предельных и непредельных углеводородов, карбониллов кобальта, альдегидов. Окись углерода, альдегиды и углеводороды достаточно известны как промышленные яды /Н.В.Лазарев, 1931, 1940; З.Х.Филиппова, 1959, 1964; С.М.Улоян, 1965; И.А.Дашенко, 1957, 1966; Ван Вэн-янь, 1957; Baader, 1936; La Bell et al., 1955; Petry, 1957; Skog, 1952, и др./.

Один из катализаторов оксосинтеза – гидрокарбонил кобальта – в нормальных условиях газ. Под воздействием кислорода он полностью разлагается за очень короткий промежуток времени – от нескольких секунд до двух минут – с образованием дикобальтоктакарбонила /оранжевые кристаллы, уд. вес 1,73, Т. пл. 51°С, упругость паров при 15° – 0,07 мм рт. ст./.

ся значительно медленнее. Конечными продуктами распада карбониллов являются по-видимому, карбонат и окислы кобальта. Средний диаметр частиц распада - 0,1 микрон, диаметр по наибольшей оси - 0,3 м /Н.А.Белозерский, 1958; Г.П.Высокинский, 1966/.

Исследованиями *Palmes et al* /1959/, Н.Я.Матюхина /1967, 1968/ показана высокая токсичность гидрокарбонила кобальта. Среднесмертельная концентрация для белых крыс составила 165 мгСо/м³ при 30-минутной и 45,2 при двухчасовой экспозиции. В течение трехмесячной ингаляционной затравки при концентрации 9-1,2 мг/м³ погибло 11 из 70 подопытных белых крыс, две из 35 морских свинок и ни одна из 4 собак. Концентрация 0,5 мгСо/м³ оказалась токсичной для белых крыс при воздействии в течение месяца.

Первое исследование токсических свойств дикобальтокарбонила /ДОК/ было предпринято *Armit* в 1909 году. Кролик вдыхал воздух, проходящий со скоростью 0,3 л/мин. через слой кристаллов ДОК. При экспозиции в течение часа автор не отметил признаков токсического эффекта. Как показали опыты, проведенные *Carbide & Carbon Chemical Co* /цит. по *Palmes et al.*, 1959/ пропускание воздуха через трубку с кристаллами Со₂ /СО/ не дает возможности получить устойчивые концентрации.

Kincaid, Strong, Sunderman /1954/ изучали действие вещества при подкожном введении его раствора в этаноле и нанесении на кожу раствора в метилэтилкетоне. При этом не было учтено, что ДОК образует со спиртами и кетонами комплексные соединения типа /Со (В)₆/ /Со(СО)₄/₂, где В - спирт или кетон. Обнаруженный авторами раздражающий эффект, по-видимому, следует отнести на счет указанных соединений. Таким образом, имеющиеся данные далеко недостаточны для суждения о биологическом действии дикобальтокарбонила.

Наши исследования были направлены на гигиеническую оценку технологического процесса, изучение условий труда и состояния здоровья работающих. Учитывая отсутствия данных о биологическом действии одного из катализаторов процесса оксосинтеза - дикобальтокарбонила, были изучены токсические и аллергизирующие свойства этого соединения.

УСЛОВИЯ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ

Объем гигиенических исследований включал определение метеорологических параметров /температуры, относительной влажности и скорости движения воздуха/ и уровня шума /использовался шумомер Ш-ЗМ/. Преимущественное внимание было уделено изучению характера и степени загрязнения воздушной среды окисью углерода, предельными и непредельными углеводородами, альдегидами, карбонилами кобальта и продуктами их распада.

Концентрации окиси углерода определялись экспресс-методом с помощью индикаторных трубок и на кондуктометрической установке КУ-1. С помощью этой установки анализировалось и содержание углеводородов /суммарно по С/. Нахождение масляного альдегида основывалось на реакции его с фуксинсернистым реактивом и колориметрическом определении полученной окраски /М.С.Быховская, С.Л.Гинзбург, О.Д.Хализова, 1966/.

Содержание карбониллов кобальта и продуктов их распада определялось методом, основанным на разрушении карбониллов, растворении полученных соединений азотной кислотой с образованием азотнокислого кобальта. Отдельное нахождение карбониллов кобальта основывалось на разрушении молекулы карбонила подом с образованием иодистого кобальта. В обоих случаях ион Со⁺⁺ определялся колориметрически с нитрозо-Р-солью /методы предложены ВНИИНЕФТЕХИМ/. Для определения аэрозоля

неорганических соединений кобальта пробы воздуха отбирались на фильтры АФА-В-18 с последующим анализом на ион Co^{++} /Е.А.Перегуд, Е.В.Гернет, 1985/. Чувствительность всех методов $0,5 \text{ } \mu\text{Co}$ в анализируемом объеме раствора.

Гигиенические исследования были проведены на экспериментальной установке оксосинтеза во Всесоюзном научно-исследовательском институте нефтехимических процессов /ВНИИНЕФТЕХИМ/ и в первом в СССР опытно-промышленном производстве бутиловых спиртов методом оксосинтеза на одном из химических предприятий. В обоих случаях оксирование велось по нафтенатной схеме, на основе которой осуществляется проектирование и строительство ряда новых предприятий...

В колонны синтеза, наряду с олефинами и синтез-газом $[\text{CO} + \text{H}_2]$ вводится нафтенат кобальта, получаемый непрерывным методом за счет обменного разложения нафтената натрия и сульфата кобальта. Образование карбониллов кобальта происходит непосредственно в колоннах, что крайне важно с гигиенической точки зрения, так как исключается попадание паров карбониллов в воздух производственных помещений на стадии кобальтизации. Декобальтизация осуществляется по непрерывной сернокислотной схеме. Таким образом, весь технологический процесс оксосинтеза является непрерывным.

Метеорологические условия в производственных помещениях во все периоды года, в основном, соответствовали санитарным нормам СН 245-63. Наиболее высокая температура $24-27^\circ$ зарегистрирована в отделении оксирования при температуре наружного воздуха 22° , отмечена также повышенная скорость движения воздуха /более $0,5 \text{ м/сек}$ / на отдельных участках вследствие высоких кратностей воздухообмена и малого сечения приточных патрубков. Превышение допустимого уровня шума примерно в 1,5 раза об-

наружено только в машинном зале при работе компрессоров /82 дБс, высокочастотный шум/.

Обнаружено, что воздух рабочей зоны загрязнен химическими веществами. Наибольшие концентрации кобальта, масляного альдегида и углеводородов найдены в машинном зале у насосов для перекачивания оксопродукта. Средняя концентрация кобальта на данном участке составила $0,065 \text{ мгCo/м}^3$, неорганических его соединений - $0,014 \text{ мгCo/м}^3$, т.е. примерно 22% от суммарного. Концентрация альдегидов /в пересчете на масляный/ 15 мг/м^3 , что в три раза выше предельно допустимой, равной 5 мг/м^3 . Источником выделения этих веществ являются проливы продуктов и газообразные выделения через сальники центробежных и плунжерных насосов.

Карбонилы кобальта и продукты их распада зарегистрированы в отделении оксирования у сепаратора высокого давления, в среднем, $0,009 \text{ мг/м}^3$, наибольшая концентрация - $0,020 \text{ мг/м}^3$, в отделении декобальтизации - в пределах $0,012-0,015 \text{ мг/м}^3$.

Наиболее высокие концентрации окиси углерода найдены на всех трех этажах отделения оксирования, в среднем $13,8-22,8 \text{ мг/м}^3$, а при нарушении герметичности аппаратов и коммуникаций 125 мг/м^3 . Пары масляного альдегида обнаружены на всем пути следования оксопродукта: у сепаратора высокого давления, в среднем, $7,0 \text{ мг/м}^3$, у промежуточного сборника оксопродукта - $5,2 \text{ мг/м}^3$, в отделении декобальтизации - $6,7 \text{ мг/м}^3$. Концентрации углеводородов во всех случаях не превышали 300 мг/м^3 .

В помещении центрального пульта управления, расположенном на 2-м этаже здания цеха, суммарная концентрация токсических веществ /по формуле А.Г.Аверьянова/ находилась на уровне предельно допустимой.

В настоящее время все большее применение в промышленности, особенно на участках, где используются высокотоксичные вещества, находят бессальниковые насосы. Концентрации токсических ве-

шесть при их работе в десятки раз ниже, чем у обычных сальниковых насосов /В.Г.Мацак и О.Н.Сыровадко, 1967/. Положительная оценка должна быть дана выделению машинного зала, где расположена основная масса насосов, в отдельное обособленное помещение.

Источниками выделения химических веществ, кроме отмеченных выше, являются периодические нарушения герметичности аппаратов при отборе проб для аналитического контроля производства, неплотности фланцевых соединений аппаратов и коммуникаций, стеклянных уровнемеров, а также ремонтные работы, связанные с продувкой и пропаркой продуктопроводов и аппаратов, разбалчиванием фланцевых соединений, сливом продукта и др.

Все помещения обследованного производства бутиловых спиртов оборудованы общеобменной приточно-вытяжной вентиляцией в сочетании с местными отсосами от источников газовой выделений. К недостаткам механической вентиляции относились подача приточного воздуха в нижнюю зону помещения, что нежелательно при наличии газов тяжелее воздуха и аэрозолей. Не все источники выделения токсических веществ /в частности, точки отбора проб/ были укрыты, оборудованы местной вытяжкой и дренажем для слива продукта.

Нами был предложен ряд мероприятий по улучшению условий труда, направленных, в основном, на предупреждение попадания карбониллов кобальта и других химических веществ в воздух производственных помещений. Анализы воздушной среды, проведенные после реконструкции цеха и выполнения большинства предложенных мероприятий, показали их эффективность. В частности, концентрация кобальта в воздухе рабочей зоны снизилась в 2 - 4 раза.

Для изучения возможного влияния неблагоприятных факторов процесса оксосинтеза терапевтом, невропатологом, отоларингологом и дерматологом амбулаторно было осмотрено 142 человека, работающих в

производстве бутиловых спиртов, из них 66 человек были обследованы повторно /с интервалом около 2 лет x/. Среди обследованных преобладали лица молодого и среднего возраста со стажем работы на данном производстве, преимущественно, от 6 до 10 лет. Результаты медицинского осмотра показали, что патология внутренних органов отмечалась у 38,1% обследованных, преимущественно, в виде заболеваний органов желудочно-кишечного тракта /22,0%/. У 11,3% обследованных обнаружены заболевания сердечно-сосудистой системы, главным образом, дистрофия миокарда. Почти в половине случаев дистрофическое поражение миокарда развивалось вне связи с другими патологическими процессами. На возможность кардиотоксического действия химических веществ, в том числе соединений кобальта, указывали Г.Х.Шахбазян, И.М.Трахтенберг и др./1963/, окиси углерода - С.И.Ашбель и соавторы /1962/, углеводородов /преимущественно непредельных /Р.С.Островская, А.Х.Саримова /1964/. Заболевания органов дыхания диагностированы в единичных случаях.

Патология нервной системы обнаружена у 45,8% осмотренных. Наиболее часто отмечались функционально-динамические заболевания нервной системы в виде вазо-вегетативной дистонии либо астенического синдрома /28,2%/. Неблагоприятное влияние на нервную систему описано для всех токсических веществ, встречающихся в процессе оксосинтеза /см., например, Ю.П.Фролов, 1944; Л.Н.Грацианская и Г.Э.Розенцвит, 1961; Р.С.Муцуева, 1964; Г.Ф.Амираханова с соавторами, 1964/.

Обращало внимание то, что почти у половины обследованных выявлены изменения слизистой верхних дыхательных путей, наиболее часто /19,8%/ в виде переднего сухого и субатрофического ринитов.

x/ Осмотр проводился кандидатами мед. наук В.Г.Бойко, Л.А.Зарицкой, А.Г.Пинесом и Л.П.Цыркуновым при нашем участии.

в 4 случаях на этом фоне отмечены изъязвления слизистой. Примерно с одинаковой частотой /7-9% / диагностированы хронический субатрофический рино-фарингит, субатрофический фарингит и хронический тонзиллит.

Весьма характерным оказалось наблюдавшееся у 48,9% обследованных повышение порогов обонятельной чувствительности, которое выявлялось даже в случае отсутствия субъективных жалоб и объективных признаков поражения слизистой носа. У большинства обследованных обнаружена гипосмия I-II ст., в 2,9% случаев отмечена аносмия. Следует отметить, что повышенная частота заболеваний верхних дыхательных путей и нарушение обонятельной чувствительности рассматривается как специфичное действие соединений кобальта /Г.М.Пархоменко, 1948; М.М.Тученко и др., 1959/. К такому же выводу приходят и авторы обзора, помещенного в *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1968/.

Заболевания кожи обнаружены в 21,4% случаев, в том числе профессиональные дерматозы - в 2,7%. Последние наиболее характерны для соединений кобальта, обладающих аллергизирующими свойствами /А.С.Рабен и А.А.Кузнецов, 1965/.

Обнаружены некоторые различия в состоянии здоровья лиц отдельных профессиональных групп. Так, в группе слесарей и машинистов насосов, работа которых протекает в наиболее неблагоприятных условиях, патология внутренних органов и верхних дыхательных путей обнаруживалась наиболее часто /соответственно, у 48,5 и 62,2%/. Сопоставление частоты заболеваний у лиц с небольшим стажем /до 5 лет/ и у стажированных рабочих позволило обнаружить тенденцию к возрастанию частоты патологии параллельно стажу, особенно выраженную для заболеваний верхних дыхательных путей - в 33,9 и 57,0% / $\chi^2 = 6,31$, $p < 0,02$ /.

При повторном осмотре 66 лиц отмечено некоторое увеличение числа миокардиодистрофий и хронических гастритов, нарастание клинической симптоматики поражений нервной системы. Наиболее демонстратив-

ной оказалась динамика изменения ЛОР-органов: процент лиц с различной патологией увеличился с 55,0 до 64,7, наблюдалось распространение атрофических изменений слизистой на нижележащие дыхательные пути, появление случаев изъязвления слизистой носа. Частота гипосмии возросла с 46,7 до 63,3%.

Все приведенные материалы свидетельствуют о том, что обнаруженная патология в значительной степени может рассматриваться как следствие комбинированного воздействия на организм работающих химических веществ, обнаруживаемых в воздухе производства.

На основании данных литературы /И.В.Лазарев, 1938; Э.Н.Левина, 1963; Е.Н.Комарова и Е.Г.Робачевская, 1966; Н.К.Кулагина, 1962/ можно отметить аддитивность действия предельных и непредельных углеводородов, синергизм с явлениями потенцирования для смеси углеводородов, альдегидов и окиси углерода. Для комбинации - соединения кобальта и окись углерода - отмечается физиологический антагонизм /*Paulet*, 1963; *Paulet, Bernard*, 1965, и др./ . Однако И.П.Уданова и Г.Н.Заева /1964/ показали, что на уровне предельно допустимых концентраций наиболее универсальным эффектом действия смеси веществ следует считать суммационный.

Высокая частота поражения верхних дыхательных путей, повышение порога обонятельной чувствительности у половины обследованных, достигавшее степени аносмии, наличие профессиональных дерматозов убеждают, что в развитии указанных нарушений значительна роль соединений кобальта.

Таким образом, проведенные гигиенические и клинические исследования дают основание выделить соединения кобальта - карбонилы и продукты их распада как основной неблагоприятный фактор процесса оксосинтеза, что поставило задачу изучения токсических свойств дикобальтокарбонила и гигиенического нормирования предельно допустимого содержания его в воздухе производственных помещений.

ТОКСИКОЛОГИЯ ДИКОБАЛЬТОКТАКАРБОНИЛА

Для изучения биологического действия дикобальтоктакарбонила /ДОК/ были проведены экспериментальные исследования. О токсическом действии ДОК судили по изменению общего состояния животных, динамики веса тела, температуры тела, функционального состояния нервной системы, картины периферической крови, гемопоза, содержания аскорбиновой кислоты в легких, уровня сульфгидрильных групп в крови, а также концентрации кобальта в крови, ткани легких, печени, почек и селезенки. Проводилось рефрактометрическое определение общего белка сыворотки крови, изучалось соотношение белковых фракций методом свободного микроэлектрофореза. Во всех опытах широко использовались патологогистологические методы исследования.^{х/}

Параметры острой токсичности рассчитывались пробитанализом с использованием метода наименьших квадратов по В.Б.Прозоровскому /1962, 1967/. В хронических опытах средневзвешенные концентрации и стандартные отклонения определялись группированием выборки. Динамика веса животных изучалась методом регрессионного анализа /К.А.Браунли, 1949; Б.С.Бессмертный, 1967/. Данные остальных экспериментов обрабатывались методами малой выборки при помощи критерия "t" Стьюдента-Фишера и ряда непараметрических критериев /К.В.Лашков, Л.Е.Поляков, 1965; Розенбаум, 1954/.

Работа выполнена на 50 белых мышах, 242 белых крысах и 24 морских свинках. Исследования проводились при введении вещества в брюшную полость, при ингаляции и нанесении на кожу. Ингаляционные затрав-

^{х/} Морфологические исследования проведены при консультации доктора медицинских наук, профессора М.Б.Раппопорта.

ки осуществлялись динамическим способом: пары ДОК подавались в токе аргона и непосредственно перед затравочной камерой смешивались с кислородом или воздухом. Контроль концентраций соединений кобальта осуществлялся по методикам, описанным выше.

При введении ДОК в брюшную полость доза 1 мА/кг /172 мг Co_2/CO_8 на кг веса/ оказалась частично смертельной: погибли две из семи подопытных белых крыс. Среднесмертельная концентрация ДОК для белых мышей при двухчасовой экспозиции составила 26,9 /16,3 ÷ 37,5/ мгCo/м³. Согласно классификаций, предложенных И.В.Саноцким /1967/, С.Д.Заугольниковым, А.О.Лойтом и А.М.Иваницким /1967/, дикобальтоктакарбонил относится к высоко токсичным соединениям. Максимально переносимая концентрация составила 11,6 мгCo/м³, $\text{CL}_{99} = 65,1 \text{ мгCo/м}^3$.

Функция угла наклона прямой доза - эффект к положительному значению оси абсцисс оказалась равной 2,1, что несколько превышает среднюю $1,6 \pm 0,06$, найденную при анализе прямых смертности мышей при 2-х часовой ингаляции 43 химических веществ /И.П.Уланова, К.К.Сидоров, А.И.Халепс, 1967/. Вариабельность смертельных концентраций $\frac{\text{CL}_{84}}{\text{CL}_{16}} = 4,1$ более средней $2,71 \pm 0,22$, определенной указанными авторами.

Максимально переносимая концентрация для белых крыс при двухчасовой экспозиции составила 12,8 мгCo/м³; 37,8 мг/м³ при двухчасовом и 19,6 мгCo/м³ при четырехчасовом воздействии вызвали идентичный эффект - гибель двух белых крыс из шести, что можно трактовать, как свидетельство хроноконцентрационного действия вещества.

К причинам высокой токсичности ДОК, необходимо, в первую очередь, отнести возможность проявления каталитических и комплексообразующих свойств карбонила при поступлении его в организм. Как отмечает З.И.Благовещенская /1965/, "комплексообразующие свойства химических элементов - твердо установ-

ленная закономерность природы и проявлять себя она будет независимо от того, где эти элементы находятся".

При разложении карбонила кобальта в воздушной среде образуется высокодисперсный аэрозоль неорганических соединений кобальта /средний диаметр частиц порядка $0,1 - 0,3 \text{ мкм}$ /.

В настоящее время накопилось значительное количество сообщений о большей токсичности различных газов и паров при их адсорбции на аэрозоле. Так, И.В.Саноцкий /1965/ объясняет токсичность алюминийтриалкилов тем, что "частицы аэрозоля, образующиеся в данном случае, несут на себе небольшие количества неразложившегося исходного продукта, который, попадая в дыхательные пути и легкие, вызывает непосредственный ожог слизистых оболочек". В нашем случае можно предположить, что на аэрозоле неорганических соединений кобальта адсорбируются окис углерода и неразложившийся ДОК.

В водной и слабощелочной среде ДОК распадается с образованием гидрокарбонила кобальта, который является сильной кислотой /Н.А.Белазерский, 1968/. Этим, в значительной мере, можно объяснить выраженные раздражающие свойства соединения.

Характер токсического действия ДОК в остром опыте подобен описанному для других карбониллов металлов. Наиболее опасным проявлением острой токсичности вещества является в случае высоких концентраций - отек легких. Раздражающее действие на глубокие отделы дыхательного тракта белых крыс при 30-минутной экспозиции отмечено при концентрации $16,1 \text{ мг/м}^3$ и выше.

При воздействии концентрации $8,1 \text{ мг/м}^3$ отмечалось только достоверное повышение количества ретикулоцитов и незначительные изменения количества эритроцитов, что позволяет рассматривать ее как LD_{50} - пороговую в остром опыте.

В течение подострого ингаляционного воздействия /26 двухчасовых экспозиций при концентрации $11,6 \pm 1,8 \text{ мг/м}^3$ / отмечена гибель трех белых крыс из 16. Зарегистрировано отставание прибавки веса и понижение температуры тела у подопытных животных по сравнению с контрольными. Наблюдалось также снижение содержания SH-групп в крови, изменения в картине периферической крови, некробиотические изменения в центральной нервной системе и др. Таким образом, уже концентрация $11,6 \text{ мг/м}^3$ вызывает при воздействии в течение месяца резкий токсический эффект. Эти данные свидетельствуют о наличии у ДОК выраженных кумулятивных свойств, примерно идентичных таковым у гидрокарбонила кобальта /Palme, et al., 1959/.

В настоящее время в связи с неуклонным снижением содержания токсических веществ в воздухе производственных помещений, большой практический и теоретический интерес представляет изучение процессов, возникающих при взаимодействии организма и химического раздражителя в малых концентрациях /Н.В.Лазарев, 1959; И.М.Трахтенберг, 1967; Б.А.Курляндский и др., 1967/.

В первой серии хронических экспериментов моделировалось воздействие ДОК на уровне регламентированной предельно допустимой концентрации для металлического кобальта и его окиси - $0,8 \text{ мг/м}^3$. Средняя концентрация в нашем эксперименте составила $0,80 \pm 0,22 \text{ мг/м}^3$ при содержании неразложившего ДОК $0,15 \pm 0,05 \text{ мг/м}^3$. Затравки животных проводились пять раз в неделю при 5-часовой ежедневной экспозиции в течение трех месяцев.

Начиная с 4-ой недели затравки, отмечено увеличение количества ретикулоцитов в крови подопытных животных, на 6-й неделе зарегистрировано от-

63516-20

ставание прибавки веса у подопытных животных, по сравнению с контрольными, продолжавшееся до конца эксперимента / уравнение линии регрессии у подопытных крыс $y = 131 + 8,5x \pm 3,4$, для контрольных $y = 147,9 + 11,3x \pm 8,9$.

На 11 неделе эксперимента была зарегистрирована гибель четырех крыс из 30 подопытных после однократного повышения концентраций в воздухе камеры до $3,32 \text{ мгСо/м}^3$. Данная концентрация близка к пороговой в остром опыте, поэтому полученный эффект рассматривается как следствие развившейся повышенной чувствительности организма подопытных животных к ДОК.

Весовые коэффициенты легких, надпочечников и щитовидных желез подопытных крыс достоверно превышали таковые в контроле. Отмечены гемодинамические и воспалительные нарушения в легких, дистрофические и даже некробиотические изменения в различных отделах центральной нервной системы, а также морфологические признаки некоторого увеличения активности щитовидных желез. Таким образом, концентрация $0,80 \text{ мгСо/м}^3$ оказалась токсичной при хроническом воздействии.

Продолжительность второй серии хронических опытов составила 4,5 месяца при средней концентрации $0,11 \pm 0,01 \text{ мгСо/м}^3$. Найдены нерезко выраженные изменения только наиболее чувствительных показателей — количества ретикулоцитов в периферической крови, состояния костно-мозгового кроветворения и содержания кобальта в крови, селезенке и почках. Морфологические изменения в паренхиматозных органах носили характер слабовыраженных гемодинамических расстройств. В легких отмечены отдельные очаги эмфизематозного расширения просветов групп альвеол. Таким образом, концентрация порядка $0,1 \text{ мгСо/м}^3$ может рассматриваться как минимально действующая / Lim_{ch} / при хроническом воздействии ДОК.

Характер действия ДОК имеет некоторые особенности по сравнению с другими соединениями кобальта. Так, в наших исследованиях не обнаружено выраженного гемопоэтического эффекта. Имеются наблюдения, показывающие, что для стимуляции эритропоэза необходима достаточно большая доза кобальта. Например, *Butwer* / 1940/ отмечал у собак только незначительное увеличение числа эритроцитов, пока доза не превышала 10 мгСо/кг в день. Такие дозы в случае ДОК обычно не достигаются вследствие его высокой токсичности.

При проведении ингаляционных затравок, а также при нанесении кристаллов ДОК в ланолине на кожу белых крыс показано, что он оказывает выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, дыхательных путей и кожные покровы. Так, прижигающее действие ДОК на конъюнктиву и роговицу глаз белых крыс было отмечено при хроническом воздействии концентрации порядка $0,8 \text{ мгСо/м}^3$. После однократного нанесения вещества в количестве $1,5 \text{ мг/см}^2$ на кожу живота белых крыс отмечена гиперемия, а затем образование корочек на месте аппликации. Морфологически в коже через день после нанесения обнаружены умеренная лимфоидная инфильтрация и некоторая отечность поверхностных слоев дермы. После шести нанесений вещества в количестве $1,0 \text{ мг/см}^2$ у всех восьми подопытных крыс брюшная стенка была покрыта геморрагическими корками, у шести из них отмечались эрозии, изъязвления.

Учитывая данные литературы о возможности развития аллергического дерматоза при контакте с кобальтом и его соединениями / Л.П.Цыркунов, 1967; Ф.И.Колпаков и А.Ф.Колпакова, 1968; *Pizila, Yeier*, 1964/, были поставлены эксперименты для выявления возможных сенсибилизирующих свойств ДОК. После шести нанесений вещества на кожу живота белых крыс и разрешающей аппликации /инкубационный период — 14 дней/ отмечена положительная кожная реакция, а также изменения сосудов кожи, трактуемые как аллергические.

Дальнейшие эксперименты были проведены на 24 морских свинках весом 300-400 г. 14 подопытных животных подвергались дробной /через каждые 3 дня/ семикратной ингаляции ДОК в концентрации, $1,3 \pm 0,23 \text{ мгСо/м}^3$ при экспозиции два часа, т.е. концентрации, значительно меньшей, чем пороговая для белых крыс по токсическому эффекту. Через 14 дней инкубации все животные были разделены на две группы, которые подвергались ингаляционному /I серия/ и накожному /II серия/ разрешающему воздействию.

Через 15-20 минут после начала 30-минутной разрешающей ингаляции ДОК в концентрации $0,4 \text{ мгСо/м}^3$ у 5 подопытных животных отмечены начальные проявления анафилактического шока /реакция +/, у остальных трех наблюдалось заторможенное состояние, вынужденная поза с широко расставленными лапами /реакция ++/. Этих проявлений не отмечено у трех контрольных животных.

Установлено достоверное увеличение абсолютно-го числа эозинофилов до 73 в конце инкубации и 99 - после разрешающей ингаляции-против исходного 38 / $p < 0,05$ /, что является одним из показателей аллергического состояния /И.Лернер, Е.Брусиловский, 1961; Крайп, 1966/. Снижение количества лейкоцитов после разрешающего воздействия до 14,4 против исходного 17,9, $p < 0,05$, также характерно для аллергических проявлений реакции /А.И.Гордиенко, 1961/. Отмечена тенденция к

γ -глобулинемии в течение сенсibilизационного периода и резкое падение количества γ -глобулинов после разрешающего воздействия, параллельно зарегистрировано увеличение количества

β -глобулинов. Эти изменения белкового спектра крови могут рассматриваться как проявление сенсibilизации организма /В.Вайцманас, Б.Падегимас, 1961; А.Монаенков, 1968/.

Морфологические изменения, в частности, скопления гистиоцитов вокруг сосудов легких и брыжков, а также в межуточной кардинальной ткани, наличие плазматических клеток в селезенке, в различной степени выраженные сосудистые нарушения могут быть отнесены за счет аллергенного действия ДОК /Риз, 1962; Л.П.Цыркунов и Ю.С.Козачук, 1968/.

После накожного нанесения разрешающей дозы ДОК /II серия/ у всех подопытных свинок наблюдалась гиперемия, занимающая почти весь участок аппликации, а у одной - три очага микрогеморрагии, что может рассматриваться как положительная кожная реакция.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о умеренно выраженном аллергизирующем действии ДОК.

Учитывая высокую абсолютную токсичность, сравнительно малую вариабельность токсических концентраций, способность вещества к кумуляции токсического эффекта, наличие раздражающих и аллергизирующих свойств, нами был принят коэффициент запаса при переходе от пороговой концентрации в хроническом опыте / $0,1 \text{ мгСо/м}^3$ / к предельно допустимой, равный 10. Таким образом, рекомендована предельно допустимая концентрация диоксида кобальта и продуктов его распада /пары и аэрозоли/ в воздухе производственных помещений - $0,001 \text{ мг/м}^3$ /суммарно по кобальту/. Предложенная ПДК утверждена зам. Главного санитарного врача СССР /№ 778/69 от 12 февраля 1969 г./.

Несомненно важная роль иона Co^{++} в формировании токсического процесса. Поэтому были изучены отдельные стороны кинетики обмена кобальта в ор-

организме. Отмечена неравномерность распределения элемента в организме белой крысы: наибольшая концентрация найдена в селезенке $64,6 \pm 13,8 \%$, наименьшая $14,6 \pm 3,1 \%$ в крови, что соответствует данным Д.Д.Непорядного /1964/, Л.П.Линчевской /1968/. При однократной двухчасовой ингаляции ДОК в концентрации $6,1 \text{ мг Со/м}^3$ в легких подопытных животных задерживалось около 5% "проингалированного" кобальта, которое почти полностью выводилось из организма в течение двух недель. Определенная зависимость между концентрацией в воздухе и содержанием кобальта в организме, отмеченная при хронической ингаляции ДОК, свидетельствует о целесообразности поиска экспозиционных тестов для работающих с кобальтом и его соединениями.

Рекомендации по улучшению условий труда и лечебно-профилактического обслуживания работающих, разработанные на основании настоящих исследований, изложены в "Методическом письме по вопросам токсикологии, промышленной санитарии и медицинского обслуживания работающих в производствах альдегидов и спиртов методом оксосинтеза" /1969/.

ВЫВОДЫ

1. Основным неблагоприятным фактором производства альдегидов и спиртов методом оксосинтеза является комбинированное загрязнение воздушной среды химическими веществами — соединениями кобальта, оксидом углерода, альдегидами, предельными и непредельными углеводородами. Концентрации токсических веществ в воздухе производственных помещений в отдельных случаях превышали соответствующие предельно допустимые. Ведущий токсический компонент — карбонилы кобальта и продукты их распада,

2. В генезе отдельных нарушений в состоянии здоровья работающих /дистрофия миокарда, хронические гастриты, функционально-динамические заболевания нервной системы/ значительная роль отводится комбинированному действию токсических веществ. Ряд изменений /субатрофические и атрофические процессы слизистой верхних дыхательных путей, выраженные нарушения обонятельной чувствительности, профессиональные дерматозы/ характерны для действия на организм соединений кобальта.

3. Дикобальтокарбонил относится к высокотоксичным соединениям. Наиболее опасным проявлением острой токсичности вещества являются отеки легких и поражение центральной нервной системы. ДОК обладает хроноконцентрационным действием и способностью к кумуляции токсического эффекта. Развитие хронической интоксикации в эксперименте характеризовалось снижением прироста веса, нарушением функциональной активности нервной системы, дистрофическими и некробиотическими изменениями в головном мозгу, эндокринных и паренхиматозных органах на фоне резких гемодинамических расстройств, а также повышением концентрации кобальта в крови и внутренних органах. Дикобальтокарбонил оказывает раздражающее и умеренно выраженное аллергизирующее действие.

4. Мероприятия по улучшению условий труда должны быть, в первую очередь, направлены на предупреждение попадания карбонилы кобальта в воздух производственных помещений /уменьшение концентрации карбонилы в зоне реакции, максимальная автоматизация процесса, применение герметичной аппаратуры, в том числе бессальниковых насосов, использование анализаторов в потоке и др./

5. Предельно допустимая концентрация дикобальтокарбонила /пары и аэрозоль/ в воздухе производственных помещений — $0,01 \text{ мг/м}^3$ /суммарно по Со/.

**Список опубликованных работ, отражающих
содержание диссертации:**

1. К токсикологии диоксида хрома. Гигиена и токсикология / материалы городской научной конференции молодых ученых — гигиенистов Киева. Киев, 1987, 1986-1988.

2. О токсичности диоксида хрома при многократном ингаляционном воздействии. Материалы конференции молодых научных работников. Уфа, 1988, 75-77.

3. Материалы гигиенической оценке оксидов хрома. Гигиена труда. Киев, 1989, 18-22. В соавторстве с И.Г.Ткачевой.

4. О влиянии диоксида хрома на организм теплокровных. Врачебное дело, 1989, 2, 114-118. В соавторстве с Р.П.Хаустовой.

5. О сенсибилизирующих свойствах диоксида хрома. Гигиена применения полимерных материалов и изделий из них. Киев, 1989, 294-298. В соавторстве с В.В.Шаустовской и М.Б.Ратопортом.

6. Содержание хрома в организме белых крыс. Материалы конференции молодых ученых. Киев, 1989, 46-47. В соавторстве с Г.К.Хоменко.

7. Основные вопросы гигиены труда в производстве альдегидов и спиртов методом оксидации. Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии, профессиональной патологии и коммунальной гигиены в нефтяной, нефтехимической и химической промышленности. Уфа, 1989, 23-25. В соавторстве с Ю.И.Кундичевым и В.В.Шаустовской.