

содействия—в 5 случ. *Без болей menses*—до кумысолечения приходили у 28 женщин, после кумысолечения—у 34. Заметного влияния кумысолечения на *продолжительность месячных* мы не обнаружили.

Нужно отметить, что *menses* продолжительностью в 9 дней были обильные, что заставило нас выключить кумыс до конца лечения.

Укорочение менструального периода после кумысолечения в случаях неправальных месячных мы имели у 10 женщ.

Подводя итоги, можно считать, что кумысолечение влияло благоприятно на менструальную функцию. Для того, чтобы дать оценку протекающей менструации, нужно ее оценить суммарно, учтя сравнительное значение отдельных моментов, а не с одной какой-либо точки зрения, так как фиксация внимания на отдельных моментах может дать неправильное впечатление.

Нужно помнить, что менструальная функция женщины заключается не в одной только кровопотере, а в том изменении, которое охватывает весь организм женщины в целом. Поэтому, на менструацию нужно смотреть с общеклинической точки зрения, учитывая общее состояние организма.

Из вышеуказанного материала можно сделать следующее заключение.

1) Кумысолечение не ухудшает течение менструаций, а, по нашим наблюдениям, даже улучшает.

2) Кумысолечение можно продолжать во время нормальной менструации, а в патологических случаях, нужно строго индивидуализировать каждый случай.

3) Особой осторожности требуют те случаи воспалительного состояния женской половой сферы, в которых замечается склонность к обострениям и кровопотерям. В таких случаях кумыс во время менструации может еще более усилить это предрасположение, так как кумыс сам по себе является одним из видов *Reiztherapie*.

Из Токсикологической лаборатории (зав. Н. В. Л а з а р е в) Ленинградского института организации и охраны труда.

О действии на организм бутадиена, псевдобутилена и изопрена.

Л. Ф. Ларионов, Т. А. Штессель и Э. И. Нусельман

Задачей этой работы было изучение силы и характера действия на организм бутадиена, псевдобутилена и изопрена, получающих в настоящее время большое значение, в связи с развертыванием промышленности синтетического каучука. Объектом для исследования были белые мыши и кролики; в отдельных случаях ставились также и опыты на человеке.

Работа сводилась к следующим основным моментам: 1) определение токсических концентраций всех трех углеводородов при остром страдании животных; 2) анализ изменений, наблюдаемых у животных (а отчасти и у человека) при остром отравлении со стороны дыхания, кровообращения и нервной системы; 3) изучение изменений, наблюдаемых при повторных отравлениях животных.

I. Методика отравлений.

Белые мыши отравлялись бутадиеном и псевдобутиленом в проходящей смеси воздуха с этими углеводородами. С этой целью, животные помещались (по одному) в стеклянные трубки-камеры, диаметром 4,5 см. и длиной 22 см. каждая. Через трубки, с помощью водяного насоса, протягивался воздух, предварительно очищенный от H_2O , CO_2 и органических примесей при прохождении через колонки в $CaCl_2$, натронной известию и гелем крамневой кислоты. Через боковое отверстие к струе воздуха присоединялась струя газа из газометра. Перед поступлением в трубки-камеры воздух и газ перемешивались в особом резервуаре-смесителе. Количество протекающего через прибор воздуха и углеводорода определялось приблизительно по показаниям 2-х реометров и регулировалось винтовыми зажимами. Равномерное течение газовой смеси обеспечивалось введением в систему трубок большого резервуара-буфера и регулятора давления, устроенного по принципу Мариоттовского сосуда. Прошедший через прибор углеводород улавливался скипидаром. Трубки камеры снабжались боковыми трубками с кранами для взятия проб воздуха.

В опытах с изопреном *мыши* отравлялись в герметически замкнутых стеклянных бутылках, емкостью 18—25 литров. *Кролики* отравлялись или в замкнутой камере, емкостью в 200 л., или вдыхали газовую смесь через трахеальную канюлю, соединенную со спирометром, в котором была изготовлена смесь воздуха и углеводорода в заданной концентрации.

Последний метод применялся и в опытах на *людях*, при чем вдыхание производилось или через мундштук (при зажатом носе) или через нос.

В опытах на кроликах разделение вдыхаемого и выдыхаемого воздуха достигалось с помощью Мюллеровских водяных клапанов; в опытах на людях применялись слюняные клапаны.

II. Определение содержания углеводородов в воздухе.

Контроль над содержанием углеводородов в воздухе камеры производился с помощью прибора Матвеева, Пронина и Фрост (Журнал прикладной химии, т. VIII), предназначенного для определения углеводородов в воздухе, путем сжигания их в электрической печи и последующего автоматического и кондуктометрического титрования образовавшейся углекислоты. Для определения, боковая трубка камеры соединялась с небольшим сосудом, типа склянок Дрекселя, но снабженным притертými кранами. Сосуд предварительно нацело (без пузырьков воздуха) заполнялся водой, после чего краны закрывались и сосуд взвешивался на аналитических весах. Для забора пробы воздуха оба крана открывались: при этом с помощью сифона, соединенного с доходящей почти со дна сосуда стеклянной трубкой, выпускалось несколько кубиков воды, взамен которых из камеры засасывалось соответствующее количество газовой смеси. После же закрывания кранов, сосуд снова взвешивался для определения веса (resp. объема) вытекшей воды, и, следовательно и объема взятой пробы воздуха. Способ вычисления концентрации углеводорода в воздухе тот же, что и при определении этим методом содержания углеводородов в крови (см. Лазарев, Брусиловская и Лавров „Гигиена, безопасность и патология труда“ 1931 г. № 10—11 и Biochem. Zeitschr. 1931, том 240, стр. 12).

III. Токсические концентрации углеводородов.

Опыты на белых мышках показали, что для этих животных нужны весьма высокие концентрации бутадиена, псевдобутилена и изопрена, чтобы вызвать тяжелое острое отравление этими углеводородами, и, тем более, смерть (см. таблицу 1). Этот результат мог быть предсказан на основании правила Ричардсона, по которому ядовитость в гомологических рядах возрастает с удлинением цепи углеродных атомов. О применимости этого правила к углеводородам см. книгу Лазарева „Бензин, как промышленный яд“ (Соцэкгиз, Ленинград, 1931 г.)

Т а б л и ц а 1.

Токсические и летальные концентрации бутадиена, псевдобутилена и изопрена при отравлении ими белых мышей в течение не свыше 2-х часов.

Углеводород	Минимальные концентрации, вызывающие:			
	Боковое положение		Смерть	
	в мг. на литр	в объемн. %	в мг. на литр	в объемн. %
Бутадиен	200—300	9—14	200—300 и более	9—14 и более
Псевдобутилен	300—350	13—15 $\frac{1}{2}$	120—430	около 19
Изопрен	100—120	3 $\frac{1}{2}$ —4 $\frac{1}{2}$	140	5

К аналогичным результатам привели и опыты на кроликах. Так, в концентрации около 15%, бутадиен в течение 25 мин. еще не вызывал у этих животных наркоза. При вдыхании 25% смеси бутадиена с воздухом у кроликов наступает наркоз и смерть.

IV. Характеристика острого отравления.

У белых мышей, при отравлении всеми тремя углеводородами, прежде всего намечались признаки раздражения конъюнктивы глаз (покраснение) и носа. Еще резче эти явления бросались в глаза при наблюдении за отравлявшимися высокими концентрациями ядов кроликами, у которых заметно было сильное слезотечение, отделение слизи из носа и т. д. У животных с малым калибром трахеи и бронхов—мышей—раздражение слизистых оболочек может даже быть причиной смерти вследствие закупорки трахеи слизью. Правильность предположения, что у мышей часто наблюдаемая смерть при картине острой асфиксии действительно объясняется закупоркой дыхательных путей, была подтверждена у одной мыши и на секции: на продольном срезе через гортань и трахею, залитые в целлоидин, была обнаружена слизистая пробка, закрывавшая весь просвет. Раздражающее действие псевдобутилена было слабее, чем у двух других углеводородов¹⁾.

При дальнейшем действии высоких концентраций углеводородов у животных обнаруживались явления расстройства координации, как и в начальных стадиях наркоза. Так, у кролика, по опытам Г. В. Гершуни, при вдыхании 25% смеси бутадиена с кислородом, через 25 м. опыта наблюдается некоторое ослабление лабиринтного рефлекса на голову, резкое ослабление установочных рефлексов на заднюю половину туловища и отсутствие рефлекса готовности к прыжку („Sprungberitschaft“). Так наз. лифтная реакция резко ослаблена. Далее наступает более глубокий наркоз с исчезанием корнеального рефлекса. Коленный рефлекс исчезает почти одновременно с остановкой дыхания. Если животное не доведено до остановки дыхания, то рефлексы при дыхании чистого воздуха быстро восстанавливаются.

¹⁾ По имеющимся у нас данным, раздражающее действие наблюдается и у рабочих, соприкасающихся с этими веществами.

Опыты на человеке естественно, производились лишь со значительно более низкими концентрациями. При 5-минутном вдыхании 1%-й смеси бутадиена с воздухом наблюдалось некоторое учащение пульса (с 80 до 90 ударов), повидимому рефлекторного происхождения. Кровяное давление и дыхание заметно не изменялись. Субъективные ощущения выражались главным образом в ощущении покалывания и сухости в носу и во рту.

При подкожном введении изопрена кроликам—со стороны красной крови заметных изменений не обнаруживалось (даже при дозе 1-см³ на кг. веса), со стороны белой крови наблюдался переходящий лейкоцитоз, как при отравлении бензином и некоторыми другими ядами.

При морфологическом исследовании органов животных, павших от острого отравления (бутадиеном) или нарочно убитых хлороформом, после такого отравления, никаких заметных изменений обнаружено не было, кроме застойной гиперемии в паренхиматозных органах (печень, почки), которая, очевидно, должна быть отнесена к числу агональных явлений.

V. Изменения в организме, наблюдаемые после многократных повторных отравлений животных.

Мыши, отравлявшиеся бутадиеном, псевдобутиленом и изопреном повторно до 20 раз по 2 часа в день с интервалами в 2—3 дня между отравлениями. Концентрация в этих опытах равнялась: бутадиена около 140 мг. на л. воздуха (около 6,5 объемн. %), псевдобутилена—140 мг. на л. воздуха (около 5,5 объемн. %), изопрена—60 мг. на л. воздуха (около 2,0 объемн. %).

Несмотря на сознательно примененные очень высокие концентрации углеводов в воздухе, ни одно из животных не погибло за все время исследования. Животные почти до конца все сохраняли хороший, здоровый вид, кроме некоторых, многократно отравлявшихся бутадиеном, у которых наблюдалось заметное поредение шерсти, может быть являющееся признаком некоторой кахексии (истощения).

В органах дыхания отравленных животных наблюдались следующие изменения. В *bronхах*—признаки раздражения слизистой оболочки, состоящие в увеличении количества бокаловидных слизистых клеток в эпителии. Иногда наблюдалась более выраженная реакция. Так, у части отравлявшихся изопреном мышей была найдена мелкоклеточная инфильтрация вокруг бронхов, которую, повидимому, можно свести к действию изопрена. Это—были молодые (в возрасте 5 месяцев) мыши, у которых лимфоидных муфт вокруг бронхов, часто наблюдаемых в качестве нормального явления у более старых мышей, обычно не имеется.

Аналогичные изменения наблюдались иногда и при действии бутадиена. При действии псевдобутилена такие скопления клеток не были найдены ни разу. В *легких* многих животных, в особенности отравлявшихся бутадиеном и изопреном, наблюдались эмфизематозные изменения, стенки, образовавшихся на месте альвеол более крупных камер, оказывались значительно утолщенными по сравнению с обычными альвеолярными перегородками. Вероятный механизм явления: затруднение выдоха вследствие закрытия слизью очень узких у мышей бронхов.

В *сердечной мышце* ничего патологического не обнаружено.

В *кроветворных органах*—изменения несколько более выраженные. Специально в костном мозгу (исследовался мозг грудины)—некоторая гиперплазия с относительным увеличением числа молодых форм (миэлобластов, промиэлоцитов, миэлоцитов). Изменения—резче при отравлении изопреном. В *селезенке* также признаки некоторого раздражения красной пульпы: увеличение числа миэлоидных элементов (мегакариоцитов, миэлоцитов). Присутствие некоторого количества миэлоидных элементов в пульпе селезенки у мышей представляет собой нормальное явление. Значительные скопления полихроматофильных эритробластов и проэритробластов. В некоторых случаях, в особенности при отравлении бутадиеном, наблюдался живой миэлопоэз, преимущественно под капсулой. Наиболее типичные и ясные изменения были при отравлении изопреном. При этом были также признаки повышенного распада эритроцитов—большое количество пигмента в ретикулярных клетках и свободных макрофагах. В лимфатических узлах, в мозговом веществе также некоторое раздражение: разрастание ретикулярных клеток с отделением некоторых из них от синцития и образованием скоплений их в *hilus'e*, увеличение числа тучных клеток. В одном случае (отравление изопреном) наблюдался у места вхождения сосудов небольшой очажок к миэлоидной ткани, состоящий из мегакариоцитов и миэлоцитов.

В соответствии с данным исследованием кроветворных органов, и в крови у кроликов, при повторных отравлениях путем подкожного введения изопрена (0,5—1,0 см.³ на кг. веса), наблюдались признаки дегенеративных изменений в эритроцитах (базофильная зернистость), некоторая анемия и проявления раздражения костного мозга (увеличение числа витальнозернистых эритроцитов, полихромазия).

В *печени и почках* тщательное исследование не обнаружило никаких надежных признаков патологических изменений. В моче кроликов, повторно отравлявшихся подкожным введением изопрена,—иногда следы белка. Сильная реакция на уробилин. В осадке—ничего необычного. Гемоглобина нет. Моча темно окрашенная.

В половых железах (семенники)—никаких отчетливых патологических изменений. Сперматогенез выражен хорошо, число интерстициальных клеток без изменений.

VI. Выводы из опытов.

Как поставленные опыты, так и имеющиеся уже данные о действии углеводов на организм (сводку материалов см. в книге Лазарева—„Бензин, как промышленный яд“) указывают, что бутадиеи, псевдобутилен и изопрен являются сравнительно слабо действующими наркотическими ядами. По силе их наркотического действия они могут быть расположены в следующий ряд: псевдобутилен < бутадиеи < изопрен. Наряду с наркотическим действием, эти углеводороды обладают также заметным раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей, глаз и т. д. При повторных отравлениях также на первом плане стоит это раздражающее действие, которое у мышей, вследствие узкого калибра бронхов приводит даже к эмфиземе. Во внутренних органах, как и при отравлении углеводородами ряда метана—нафтенами, советскими натуральными бензинами и т. д., изменений почти нет, за исключением лишь некоторого раздражения кроветворных органов.

VII. Возможность вредного действия бутадиена, псевдобутилена и изопрена на рабочих.

Несмотря на то, что эти углеводороды являются сравнительно слабо действующими на организм веществами, при некоторых особенно неблагоприятных условиях—они, все-же, могут быть причиной острого отравления и даже смерти рабочих (при внезапной порче аппаратуры, трубопроводов и т. д.), почему в обращении с ними необходима известная осторожность. С другой стороны, при хорошей, достаточно герметичной аппаратуре, обеспечивающей низкое содержание этих веществ в воздухе, их действие на рабочих может быть практически сведено к нулю, т. е. их ядовитость в общем не велика. Если концентрации их в воздухе рабочих помещений будет все же значительными, то с известным вероятием можно ожидать у рабочих предрасположения к следующим заболеваниям:

- 1) Функциональные заболевания нервной системы, в особенности у женщин (неврастения, истерия—подобно т. наз. истерии „галощниц“).
- 2) Конъюнктивиты.
- 3) Хронические заболевания дыхательных путей, риниты, фарингиты, бронхиты.
- 4) Анемии (в начальных стадиях может быть гиперглобулия)

Настоящие данные являются лишь предварительными, так как получены по преимуществу лишь на мелких лабораторных животных. Требуется дальнейшая, как экспериментальная проверка, так и тщательное клиническое наблюдение за соответственными группами рабочих. По имеющимся у нас сведениям, уже проведенные медицинские обследования рабочих в общем подтверждают наши выводы.
