

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ОБОСНОВАНИЮ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ВОДЕ ВОДОЕМОВ

Т. И. Эзрох

Московский научно-исследовательский институт гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана

При производстве сульфаниламидов образуются сточные воды, в составе которых содержится исходное сырье, полупродукты и конечные препараты, например белый стрептоцид, сульгин и др. Эти воды, поступая в водоем, нарушают санитарные условия пользования ими. В связи с этим возникла необходимость гигиенического нормирования сульфаниламидов в водоемах. Для изучения нами были выбраны белый стрептоцид, сульгин и сульфадимезин, выпускаемые фармацевтической промышленностью в наибольших количествах и имеющие широкое распространение в лечебной практике. Исследование проводилось в соответствии с общепринятой методической схемой, разработанной С. Н. Черкинским. Изучались стабильность препаратов в воде, влияние их на ее органолептические свойства и на санитарный режим водоема, а также действие на организм теплокровных животных.

Растворимость сульфаниламидов в воде составляет около 1 г/л, белого стрептоцида — 3 г/л. Для определения сульфаниламидов в воде мы использовали колориметрический метод (Г. Л. Шкорбатова и А. Г. Захоржевская), основанный на получении окрашенного соедине-

ния при взаимодействии диазотированного продукта с Р-солью. Чувствительность метода 0,05 мг/л.

Изучаемые вещества отличаются высокой стабильностью в воде, из них наиболее стабильны сульфадимезин и сульгин. При концентрации сульгина от 0,1 до 100 мг/л он полностью сохранялся в модельных водоемах более 30 суток. Белый стрептоцид менее стабилен. При концентрации до 1000 мг/л в дистиллированной воде он полностью сохраняется в течение 3 месяцев, однако в модельных водоемах препарат начинает разрушаться после 15 суток, что совпадает с началом процесса нитрификации (данные К. О. Ласточкиной).

Сульфаниламиды не изменяют активной реакции воды, не придают ей постороннего запаха и окраски, но ухудшают ее вкус. При малых концентрациях сульфаниламидов вода приобретает вяжущий привкус, при больших концентрациях — горьковатый (табл. 1).

Таблица 1
Пороговые концентрации сульфаниламидных препаратов (в мг/л) по влиянию на привкус воды

Препарат	Порог	$M \pm m$	Доверительные границы
Белый стрептоцид	Порог ощущения	$114 \pm 3,1$	108 — 120
	Практический предел	$182 \pm 5,4$	171 — 193
Сульгин	Порог ощущения	$90,7 \pm 4$	82,7 — 98,7
	Практический предел	199 ± 8	182 — 215
Сульфадимезин	Порог ощущения	$27 \pm 2,3$	22,3 — 31,5
	Практический предел	70 ± 5	55,3 — 74,7

Изучение влияния сульфаниламидов на санитарный режим водоема показало, что они тормозят процессы биохимического потребления кислорода, аммонификации и нитрификации, что согласуется с литературными данными о бактериостатическом действии этих веществ. Пороговые концентрации сульгина по влиянию на общесанитарный режим водоема составляют 0,01 мг/л, белого стрептоцида — 0,5 мг/л, сульфадимезина — 1 мг/л (табл. 2).

Таблица 2
Пороговые концентрации сульфаниламидов (в мг/л)

Признак	Белый стрептоцид	Сульгин	Сульфадимезин
Органолептический (привкус)	108	82,7	22,3
Общесанитарный (торможение БПК, аммонификации, нитрификации)	0,5	0,01	1
Токсикологический (недействующая доза)	400	—	—
	(20 мг/кг)		

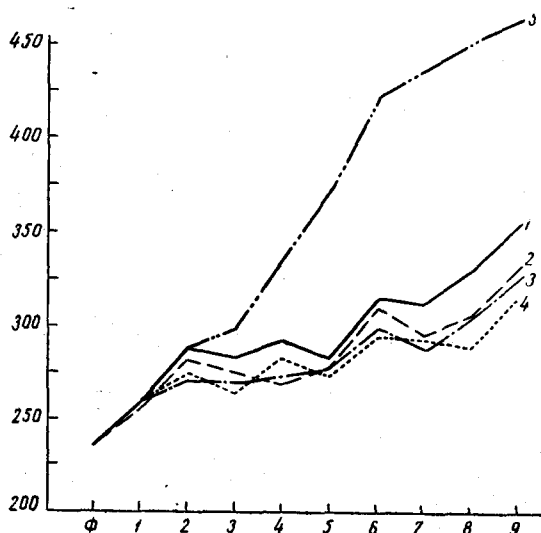
Для изучения биологического действия этих препаратов на теплокровных животных были проведены острые и хронические опыты. Острые опыты на мышах показали, что исследуемые вещества обладают разной токсичностью. Наиболее токсичен белый стрептоцид, его среднесмертельная доза для мышей равна 6000 ± 800 мг/кг. Однократное введение сульгина мышам в дозах от 5 до 20 г/кг не вызывало их гибели (ввести этим животным более 20 г/кг технически невозможно). Клиническая картина отравления не выражена. Однократное введение мышам сульфадимезина в дозах от 12 до 20 г/кг вызвало гибель лишь единич-

ных животных. Даже при максимально возможной для введения дозе погибло 2 из 7 мышей. У всех животных наблюдались явные признаки отравления. Чувствительность разных видов животных (белые мыши, крысы, кролики) к действию белого стрептоцида различна: так, DL_{50} для кроликов составляет $1300 \pm 375,5$ мг/кг, для мышей — 6000 ± 800 мг/кг, для крыс — $10\,500 \pm 500$ мг/кг. У всех животных развивалась однотипная клиническая картина отравления.

Специально поставленные опыты на белых мышах убедили нас в том, что белый стрептоцид не обладает выраженными кумулятивными свойствами (этот вывод совпадает с литературными данными).

Обширные литературные данные о биологическом действии стрептоцида на организм человека, касающиеся лечебных доз препарата и случаев передозировки, свидетельствуют, что сульфаниламиды влияют почти на все органы и системы, а также вызывают ряд функциональных сдвигов в организме. В хроническом опыте с применением белого стрептоцида как наиболее токсичного вещества из всей изучаемой нами группы сульфаниламидов мы выбрали те системы и органы, которые чаще всего поражаются в лечебной практике и производственных условиях. Длительное действие малых доз белого стрептоцида изучали на кроликах (1 серия опытов на 20 животных) и белых крысах (2 серии опытов на 50 животных). В опыте на кроликах были взяты дозы стрептоцида 0,5, 20 и 200 мг/кг, выбранные с учетом токсикодинамики действия вещества и данных санитарно-химических исследований. Крысы получали растворы белого стрептоцида в концентрациях 10, 1 и 0,1 мг/л, что соответствует дозам 0,5, 0,05 и 0,005 мг/кг. Одна группа крыс получала белый стрептоцид в дозе 300 мг/кг.

Все подопытные животные остались живы и по внешнему виду не отличались от контрольных. Вес подопытных кроликов существенно не отличался от того, который был у контрольных животных. Крысы же, получавшие белый стрептоцид в дозе 300 мг/кг, с 3-го месяца затравки значительно прибавили в весе (причем результаты оказались статистически достоверными) (см. рисунок). Вес крыс, получавших меньшие дозы вещества, не отличался от веса животных контрольной группы. Такое действие белого стрептоцида на вес крыс согласуется с литературными данными о снижении уровня основного обмена и нарушении функции щитовидной железы под влиянием сульфаниламидов. Так, А. А. Войткевич, изучавший у животных изменения функции щитовидной железы при введении им сульфаниламидов с кормом, отмечал гораздо большую эффективность приема ими препаратов с пищевой водой. Изучая содержание пировиноградной кислоты в крови как один из показателей углеводного обмена, мы установили, что у крыс, получавших белый стрептоцид в дозе 300 мг/кг, оно находилось на более высоком уровне, чем в контрольной группе. Повышение веса крыс, кото-



Динамика веса крыс в хроническом опыте (нивелированные данные).

По оси ординат — вес животных (в г); по оси абсцисс — сроки наблюдения (в месяцах): 1 — контроль; 2 — доза белого стрептоцида 0,005 мг/кг; 3 — доза 0,05 мг/кг; 4 — доза 0,5 мг/кг; 5 — доза 300 мг/кг.

рым вводим наибольшую дозу вещества, можно связать также и с накоплением недоокисленных продуктов обмена.

Состав периферической крови у обоих видов животных в ходе опыта колебался в физиологических пределах; только у кроликов, получавших белый стрептоцид в дозе 200 мг/кг, содержание гемоглобина на 2-м месяце опыта снизилось с 10,8 до 9,8 г%, у контрольных животных в те же сроки оно составляло 10,7 и 11,2 г%. Содержание сульфгидрильных групп сыворотки крови (общих, остаточных, белковых) у подопытных животных колебалось в тех же пределах, что и у контрольных. У кроликов, принимавших 200 мг/кг белого стрептоцида, на 2-м месяце опыта отмечалось снижение общего белка сыворотки крови с 6,65 до 5,9 г%; в те же сроки содержание общего белка у контрольных животных составляло 6,8 г%. Несмотря на то что разница была статистически недостоверна, все же следует отметить некоторое снижение уровня общего белка сыворотки у данной группы животных. Содержание нуклеиновых кислот в крови обоих видов животных не отличалось заметно от показателей контрольных групп. Под влиянием белого стрептоцида в испытанных дозах функциональное состояние желудка существенно не изменилось. Активность холинэстеразы крови подопытных и контрольных кроликов колебалась в одних и тех же пределах. Активность оксидазы сыворотки крови кроликов изменялась незначительно. Активность альдолазы сыворотки крови значительно повысилась у кроликов, получавших белый стрептоцид в дозе 200 мг/кг, на 4-м месяце опыта: у контрольных животных она составляла $18,5 \pm 2,52$ ед., а у подопытных варьировала от 38,5 до 135 ед. Параллельно в той же группе животных возросла активность аланиновой трансаминазы: у контрольных животных она равнялась $11,8 \pm 3,78$ ед., у подопытных — 20,5 и 21 ед. Активность аспарагиновой трансаминазы мало отличалась от контроля во всех группах. Параллельные изменения активности альдолазы и аланиновой трансаминазы свидетельствуют о нарушениях функции печени, развившихся в результате токсического действия белого стрептоцида в дозе 200 мг/кг.

Специально проведенные исследования выявили наличие стрептоцида в крови животных. Количественное определение сульфаниламида мы производили по колориметрической методике с Н-кислотой (Л. А. Жигулина и С. Ф. Кисляков). Содержание белого стрептоцида в крови было пропорционально введенной дозе его. У кроликов, получавших сульфаниламиды в дозе 200 мг/кг, содержание их в крови составило 0,47 мг%, у кроликов, получавших те же препараты в дозе 20 мг/кг, — от 0,055 до 0,17 мг%, а у кроликов, получавших эти препараты в дозе 0,5 мг/кг, — от 0,017 до 0,04 мг%. Было обращено также внимание на содержание сульфаниламида в моче. В мочевом осадке мы определяли наличие кристаллов белого стрептоцида, могущих служить причиной поражения почек. У кроликов, получавших вещество в дозе 200 мг/кг, кристаллы в моче обнаруживались с 1-го месяца опыта. У 1 из кроликов, которым вводили препарат в дозе 20 мг/кг, на 5-м и 6-м месяце опыта найдены единичные кристаллы стрептоцида.

Из литературы известно, что белый стрептоцид, вводимый большими дозами (100—1000 мг/кг), влечет за собой значительные нарушения условнорефлекторной деятельности животных (М. С. Рязанова-Солнцева). Наши опыты показали, что тот же препарат в примененных дозах (0,005—0,5 мг/кг) не вызывал каких-либо отклонений в условнорефлекторной деятельности. Например, начатая на 4-м месяце опыта выработка положительных условных рефлексов у подопытных животных протекала так же, как и у контрольных. Положительный условный рефлекс на звонок появлялся на 5—15-м сочетании и сразу же закреплялся, а рефлекс на свет появлялся с 5—17-го сочетания и также быстро закреплялся. Величина латентного периода и сила реакции на положи-

тельные раздражители существенно не различались у крыс опытных и контрольной групп. Немногочисленные выпадения рефлексов наблюдались как у тех, так и у других. В зависимости от типа высшей нервной деятельности у некоторых подопытных крыс отмечались нарушения силовых взаимоотношений в коре головного мозга, но они соответствовали аналогичным изменениям у крыс контрольной группы.

Таким образом, действующими дозами белого стрептоцида в хроническом опыте надо считать 200 мг/кг для кроликов и 300 мг/кг для крыс. У кроликов, получавших указанную дозу стрептоцида, несколько снижалось количество гемоглобина и общего белка сыворотки крови, повышалась активность альдолазы и аланиновой трансминазы. У крыс, подвергавшихся воздействию стрептоцида в дозе 300 мг/кг, резко повышался вес и увеличивалось содержание пировиноградной кислоты в крови. У животных, которым вводили меньшие дозы препарата, никаких изменений не выявлено (см. табл. 2).

Выводы

1. Белый стрептоцид, сульгин и сульфадимезин не оказывают выраженного влияния на органолептические свойства воды, но вызывают отчетливое тормозящее действие на процессы самоочищения ее от бытового органического загрязнения (БПК и процессы аммонификации и нитрификации).

2. Вследствие высокой стабильности сульфаниламидов влияние сточных вод, содержащих эти соединения, будет продолжительным, причем даже на значительных расстояниях от места выпуска.

3. Сульфаниламиды не обладают выраженным биологическим действием на организм теплокровных животных. Так, действующая в хроническом опыте доза белого стрептоцида в 8000 раз превышает пороговую по влиянию на санитарный режим водоема.

4. В качестве предельно допустимых можно рекомендовать концентрации белого стрептоцида на уровне 0,5 мг/л, сульгина — на уровне 0,01 мг/л и сульфадимезина — на уровне 1 мг/л, основываясь на лимитирующем признаке их вредности — влиянии на санитарный режим водоема.

ЛИТЕРАТУРА

Войткевич А. А. Антииреодное действие сульфаниламидов и тиоуретанов. М., 1957. — Жигулина Л. А., Кисляков С. Ф. В кн.: Вопросы профпатологии. М., 1964, с. 89. — Рязанова-Солнцева М. С. Фармакол. и токсикол., 1955, № 3, с. 14. — Шкорбатова Г. Л., Захоржевская А. Г. Гиг. и сан., 1962, № 4, с. 49.

Поступила 2/XI 1965 г.

EXPERIMENTAL DATA TO SUBSTANTIATE THE MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATION OF SULFANILAMIDE PRODUCTS IN WATER BODIES

T. I. Ezrokh

For the purpose of determining the hygienic standards the author studied the effect of white streptocide, sulgin and sulfadimezin on the organoleptic properties of water, the sanitary regime of the water body and on warm-blooded animals. White streptocide, sulgin and sulfadimezin at concentrations from 20 to 100 mg/l impart to water a foreign taste; at concentrations from 0.01 to 1 mg/l they produce a definite disturbance in the process of selfpurification of water from organic domestic contamination. These substances have no pronounced biological effect on warm-blooded animals. The effective doses in chronic tests, carried out with white streptocide, as the most toxic substance of the investigated sulfanilamide group, amounted to 200 mg/kg for rabbits and 300 mg/kg for rats. On comparing the findings of the sanitary-chemical and sanitary-toxicologic investigations, it was possible to conclude that the limitative noxious effect produced by the sulfanilamides is their effect on the sanitary regime of the water body. The maximal permissible concentrations are recommended to be set for white streptocide at the level of 0.5 mg/l, that for sulgin — at the level of 0.01 mg/l and that for sulfadimezin — at the level of 1 mg/l.