

УДК 616—002.5—053.2:615.724.8

В. Г. ГРИГОРЯН, И. З. КИРОШКА

О НЕКОТОРЫХ ПРЕВРАЩЕНИЯХ ФТИВАЗИДА В ОРГАНИЗМЕ
ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Наряду с другими производными ГИНК фтивазид получил широкое распространение в лечении детского туберкулеза. Метаболизму фтивазида посвящено много работ, однако некоторые вопросы еще не изучены. В частности, остался невыясненным вопрос о том, выделяется ли в свободном виде фтивазид с мочой у детей, принимавших фтивазид. Этому и посвящена настоящая статья.

В нашей работе мы использовали метод ультрафиолетовой спектрофотометрии. Ультрафиолетовые спектры поглощения производных ГИНК изучались рядом авторов [4, 5], которые установили, что этот метод может быть использован при биохимических исследованиях ГИНК и его производных.

По данным Гольдмана [4], ГИНК в 0,1N NaOH имеет характерный спектр поглощения ультрафиолетовых лучей с максимумом при 298 мк, однако Л. И. Гребенник [1, 2] установил, что максимум поглощения ГИНК в указанном растворе происходит при 260 мк. Кроме того, им было показано, что фтивазид в 0,1N NaOH имеет максимум поглощения при 356 мк, что дает возможность определить фтивазид в моче. В доступной нам литературе данных об ультрафиолетовых спектрах поглощения ИНХ-17 и ацетилированного ГИНК мы не нашли. Между тем ИНХ-17 представляет интерес как лечебный препарат, а ацетилированный ГИНК—как продукт метаболизма.

В связи с этим, принимая во внимание также, что в литературе имеются противоречивые указания в отношении некоторых веществ, мы проверили ультрафиолетовые спектры поглощения ГИНК, ацетилированного ГИНК, метазида, растворимого салюзид, ларусана, фтивазида, глюкуронил-фтивазида и ИНХ-17 в кислых, щелочных и спиртовых растворах.

Причем, поскольку по данным Л. И. Гребенника имеется отличие в светопоглощении в 0,1N и 1N растворах, мы все вещества растворяли в 0,1—1N растворах серной кислоты и гидроокиси натрия. Содержание исследуемых препаратов составляло 10 мгк/мл. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СФ-4 А в односантиметровых кюветках. В табл. 1 приведены результаты исследований. Из таблицы видно, что ГИНК, ацетилированный ГИНК, салюзид, метазид, фтивазид и глюкуронил-фтивазид в кислой среде имеют максимум светопоглощения при 265—270 мк. ИНХ-17 имеет максимум оптической плотности при

290 мк. Характер светопоглощения ларусана существенно отличается от остальной группы веществ, имея максимум при 320 мк. В растворе гидроокиси натрия максимум светопоглощения метазида такой же, как и в растворе кислоты. У остальных веществ максимум светопоглощения изменяется в сторону видимой части света. Причем у фтивазида это выражено сильнее.

При растворении в спирте тубазид имеет максимум поглощения такой же, как и при растворении в кислоте.

Характер светопоглощения глюкуронил-фтивазида аналогичен такому при растворении в щелочи. Что касается фтивазида, то максимум поглощения его находится при 335 мк, т. е. отличается и от кислого и от щелочного раствора.

Таблица 1

Максимумы светопоглощения производных ГИНК в ультрафиолетовых лучах в тм в различных растворителях (концентрация препаратов — 10 г/мл)

Препараты	Растворители				Спирт этиловый
	H ₂ SO ₄		NaOH		
	0,1 раствор	1 раствор	0,1 раствор	1 раствор	
ГИНК	265	265	300	300	265
Ацетилованный ГИНК	265	265	305	305	—
Метазид	265	270	270	270	—
Салюзид	270	270	335	335	—
Ларусан	325	325	325	325	—
Фтивазид	275	275	356	356	335
Глюкуронил-фтивазид	270	—	335	—	330
NH ₄ —17	290	280	330	330	—

Имеются разноречивые данные в отношении максимума светопоглощения ГИНК в децинормальном растворе щелочи. Гольдман [4] нашел, что максимум находится при 298 мк, в то время как Л. И. Гребенник [1, 2] определил при 260 мк.

В наших опытах оказалось, что максимум светопоглощения находится при 300 мк.

Необходимо отметить, что концентрация кислот и щелочи не влияет на максимум светопоглощения. Таким образом, данные Л. И. Гребенника о том, что концентрация растворителя изменяет характер светопоглощения, мы не смогли подтвердить. Наибольшим светопоглощением в 0,1N растворе серной кислоты обладает тубазид. Ларусан и ИНХ-17 поглощает свет одинаково и в несколько меньшей степени, остальные вещества располагаются в следующем убывающем порядке: салюзид, фтивазид и глюкуронил-фтивазид.

В 1N растворе серной кислоты величина светопоглощения этих веществ остается такой же, за исключением ларусана, оптическая плотность которого повышается в 1,5 раза, причем характер кривой остается неизменным.

Результаты наших исследований подтвердили данные Л. И. Гребенника о том, что ларусан можно определить в присутствии остальных производных ГИНК. В то же время полученные нами данные позволяют сделать вывод, что ИНХ-17 в кислых растворах, обладая спектром поглощения, отличным от других препаратов, также может быть выявлен, если находится в смеси с ними.

Характер поглощения фтивазида в щелочных растворах позволяет определить его наличие в биологических жидкостях в тех случаях, если имеются также и другие производные ГИНК.

Для того чтобы выяснить, выделяется ли фтивазид с мочой у детей, мы исследовали ультрафиолетовые спектры поглощения мочи детей, принимавших фтивазид. Мочу разводили децинормальной гидроокисью натрия в 100 раз. Контролем служила моча до приема препарата.

Максимум светопоглощения мочи после приема фтивазида находится при длине волны 295—305 мкм. При 355 мкм оптическая плотность мочи минимальная. Это говорит о том, что фтивазида в моче нет. Характер кривой, представленной на рис. 1, показывает, что спектр поглощения мочи сходен со спектром поглощения смеси тубазида и глюкуронил-фтивазида.

КРИВЫЕ СВЕТОПОГЛОЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГИНК В УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧАХ в 0,1% РАСТВОРЕ NaOH КОНЦЕНТРАЦИЯ 10 мкг

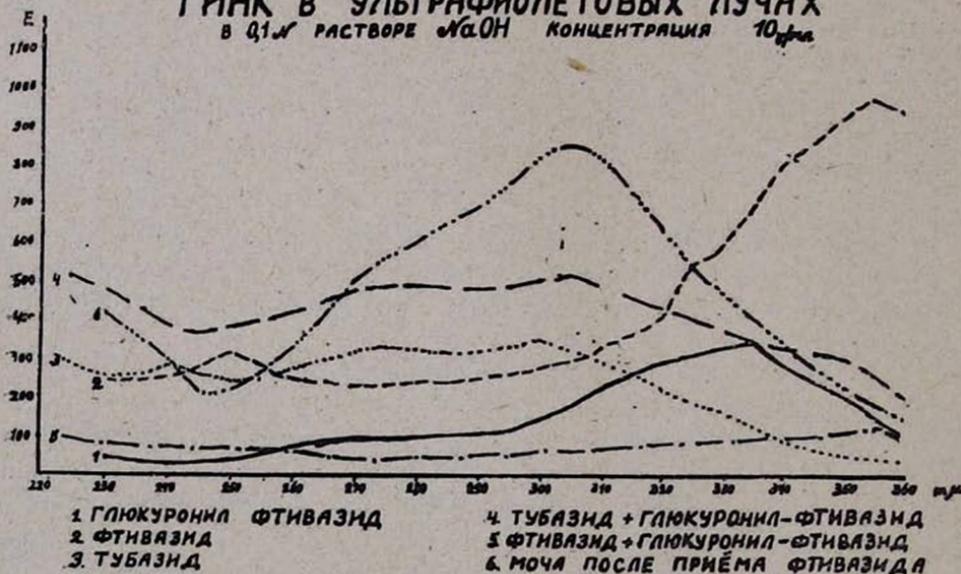


Рис. 1.

В пользу того, что с мочой у детей выделяется глюкуронил-фтивазид, говорит также факт, что после назначения фтивазида у детей повышается выделение с мочой уроновых кислот. Наши исследования, проведенные у 39 детей, показали, что после приема фтивазида выделение уроновых кислот увеличивается в среднем на 40% (табл. 2).

Таблица 2
Выделение уроновых кислот с мочой
за 24 ч в мг

Без приема фтивазида	С приемом фтивазида
786,8±55,4	1103,5±65,4
t = 3,695	P < 0,01

Эти данные подтвердили наличие в моче детей глюкуронил-фтивазида только косвенным путем.

Для доказательства проведены следующие опыты. Было отобрано четверо детей, слабо инактивирующих фтивазид (эти дети выделяли с мочой 30—35% введенного фтивазида в виде активной фракции). Им была назначена максимально допустимая доза фтивазида (40 мг/кг), после чего собиралась суточная моча, которая слегка подкислялась серной кислотой и помещалась в холодильник; на следующий день из нее выпадал осадок слабо-желтого цвета, который отделялся центрифугированием и перекристаллизовывался из горячего спирта. Это вещество, реагируя на карбозолом образованием темно-вишневого цвета (что свидетельствует о наличии в нем гексуруновой кислоты), давало положительную реакцию на активную фракцию ГИНК с ванадиевокислым аммонием, а также на гидразинсодержащие вещества с парадиметил-аминобензальдегидом.

Кроме ультрафиолетовой спектрофотометрии, мы провели также хроматографию на бумаге. При этом мы использовали то обстоятельство, что глюкуронил-фтивазид в воде растворяется, а фтивазид нет, в то время как в ацетоне растворяется фтивазид, а глюкуронил-фтивазид нет.

На полоску хроматографической бумаги наносили мочу детей, принимавших фтивазид, а рядом растворы свидетелей (фтивазид, тубазид, ацетилтубазид, глюкуронил-фтивазид). Конец бумаги опускали в воду, на дно хроматографической камеры. После того как вода поднималась вверх, бумагу вынимали, высушивали и опрыскивали раствором ванадиевокислого аммония (1 г ванадиевокислого аммония, 2,2 мл уксусной кислоты, 4 мл серной кислоты, воды до 100 мл).

При этих условиях фтивазид остается на месте, глюкуронил-фтивазид, тубазид и ацетилтубазид двигаются вместе с движением воды.

При использовании ацетона в качестве растворителя глюкуронил-фтивазид остается на месте нанесения, а фтивазид двигается с движением растворителя.

В этих опытах фтивазид в моче мы не могли обнаружить, между тем глюкуронил-фтивазид обнаруживается неизменно.

Таким образом, результаты наших опытов показывают, что в моче детей, принимавших фтивазид, фтивазида нет. В организме детей образуется глюкуронил-фтивазид. Поскольку гидразинсодержащих ве-

ществ выделяется с мочой больше, чем активного ГИНК, можно полагать, что фтивазид, кроме вышеописанного превращения, подвергаются гидролизу с образованием тубазида, часть которого подвергается ацелированию.

Синтез парных уроновых соединений является одним из механизмов обезвреживания токсических для организма веществ, обезвреживание тубазида происходит главным образом путем ацелирования, при этом образуется ацетил-тубазид, который в 500 раз менее активен, чем тубазид.

Была испытана бактериологическая активность глюкуронил-фтивазида методом серийных разведений по О. О. Макеевой. В различные разведения глюкуронил-фтивазида на среде Школьниковой засеивалась 3-недельная культура микобактерий туберкулеза штамма «Академия». Результаты читались на 10-ый день. Наши опыты показали, что глюкуронил-фтивазид задерживает рост исследуемой культуры в концентрации 0,6 мкг/мл.

Таким образом, глюкуронил-фтивазид является высокоактивным бактериостатическим веществом.

В ы в о д ы

1. В моче детей, получавших фтивазид, методом ультрафиолетовой спектрофотометрии и бумажной хроматографии фтивазид не обнаруживается.

2. После приема фтивазида выделение уроновых кислот увеличивается в среднем на 40%.

3. Из мочи детей, получавших фтивазид, выделено вещество, идентичное глюкуронил-фтивазиду.

Молдавский научно-исследовательский
институт туберкулеза

Поступило 11/VI 1969 г.

Վ. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ի. Զ. ԿԻՐՈՇԿԱ

ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԼՅՈՉՈՎ ՀԻՎԱԼԻ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ՖՏԻՎԱԶԻԴԻ
ՄԻ ՔԱՆԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ
Ա. մ. փ. n. փ. n. մ.

Աշխատանքում օգտագործել ենք ուլտրամանուշակագույն սպեկտրոֆոտոմետրիայի մեթոդը:

Մեր հետազոտությունների հիման վրա հանգել ենք հետևյալ եզրակացություններին.

1. Ուլտրամանուշակագույն սպեկտրոֆոտոմետրիայի ու թղթային խրոմատոգրաֆիայի մեթոդով ֆտիվազիդ ստացած երեխաների մեզի մեջ ֆտիվազիդ չի հայտնաբերվում:

2. Ֆտիվազիդը ընդունելուց հետո ուսունային թթուների արտադրությունը ավելանում է միջին հաշվով 40%-ով:

3. Ֆտիվազիդ ստացած երեխաների մեզից անջատվել է գլյուկուրոնիլ-ֆտիվազիդին նույնանման նյութ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гребенник Л. И. Фармакология и токсикология, 1958, 2, стр. 65.
2. Гребенник Л. И. Фармакология и токсикология, 1961, 2, стр. 233.
3. Макеева О. О. Проблемы туберкулеза, 1963, 5, стр. 14.
4. Goldman D. S. Science, 1954, 120, 414.
5. Hughes H. B. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1953, 109, 444.