

Перетворення сульфаніламідів в організмі при експериментальній гіпотермії

Ф. П. Трінус

Порушення фізіологічних процесів може зумовити ряд змін у перетворенні ліків, що позначається на силі, характері і тривалості їх дії.

Вивчення умов перетворення лікувальних речовин при різних станах організму розширює і поглиблює наші уявлення про механізм дії цих речовин, а практичній медицині дає можливість розробити найбільш раціональні методи фармакотерапії того чи іншого захворювання.

Численні дослідження, в тому числі спостереження кафедри фармакології Київського медичного інституту (Черкес, Городиńska, Каган, 1953; Трінус, 1955) показали, що перетворення сульфаніламідів змінюється залежно від стану людини або тварини.

Відомо, що гіпотермія супроводжується різноманітними змінами в організмі (зниження обміну речовин, зрушення в картині крові, функції нервової і серцево-судинної систем, в ендокринному апараті тощо). На фоні гіпотермії значно варіюють характер, сила впливу і токсичність деяких ліків і отрут (Гроссе-Брокгоф і Шедель, 1943; Майстрах, 1955; Бухтіяров, 1955; Дмитрієва, 1956).

Ураховуючи все це, ми поставили своїм завданням вивчити динаміку циркуляції в крові та ацетилювання сульфаніламідів під час гіпотермії.

Методика досліджень

Досліди провадилися на кроликах вагою 1,5—2 кг. Білий стрептоцид вводили всередину з розрахунку 0,5 г/кг. На тій самій тварині вивчали динаміку концентрації і ступінь ацетилювання в нормі і на фоні гіпотермії. Зниження температури тіла досягали введенням аміназину (5 мг/кг) або гексонію (внутрішньо 35 мг/кг) з наступним охолодженням тварини при температурі від 0 до -5° . Через годину з початку гібернації вводили стрептоцид і досліджували перетворення.

Ацетилювання норсульфазолу ізольованою печінкою кроликів вивчали в гострих дослідях. У контрольних і піддослідних тварин через годину або чотири години після введення аміназину чи гексонію розтинали черевну порожнину й у ворітну вену вставляли канюлю, з'єднану з посудинами Маріотта, з яких одна була наповнена розчином Рінгер-Локка, а друга — тим же розчином, який містив 20 мг% норсульфазолу. Печінку промивали розчином Рінгер-Локка, потім переносили в камеру для ізольованих органів і перфузували розчином норсульфазолу, насиченим киснем.

Температура розчину при виході із змійовика в контрольних дослідях була $38-39^{\circ}$. В експерименті з гіпотермією температуру перфузійної рідини підтримували на таких величинах, які були виявлені у тварини при житті.

Сульфаніламід в крові і рідині визначали за модифікованим нами методом Пребстінг і Гаврилова з допомогою електрофотокolorиметра. В кожній серії дослідів було по п'ять кроликів, а в контрольній групі — сім.

Результати досліджень

Спостереження, проведені на кроликах, показали, що після введення аміназину (5 мг/кг) та охолодження ректальна температура на протязі п'яти годин у більшості тварин (4 з 5) знижується з 38—38,8° до 23—25°. При цьому концентрація загального і вільного стрептоциду в крові після перорального його введення нижча, ніж у нормі; підвищення її сповільнене. Це видно з того, що максимальна (24 мг%) кон-

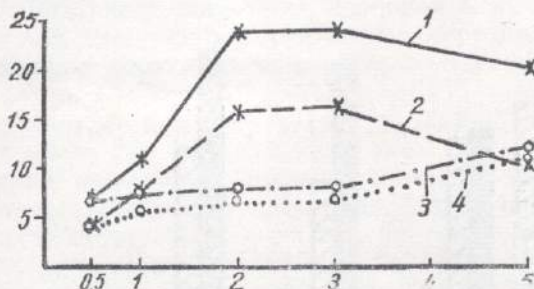


Рис. 1. Вплив гіпотермії на концентрацію білого стрептоциду в крові (кролик № 32): 1 — загальний; 2 — вільний стрептоцид (норма); 3 — загальний; 4 — вільний стрептоцид (гіпотермія). По осі абсцис — години, по осі ординат — концентрація стрептоциду в мг%.

центрація звичайно виявляється між двома-трьома годинами, тоді як під час гіпотермії вміст стрептоциду в крові збільшується до п'яти годин з моменту введення. Все ж концентрація його в досліді (12,8 мг%) не досягає контрольних величин (рис. 1).

Вміст ацетильованого продукту (загальний сульфаніламід мінус вільний — в процентах до загального) в контрольних спостереженнях після введення стрептоциду наростає в середньому з 7,7% (30 хв.) до 37,8% (5 год.). На фоні гіпотермії (рис. 2) вміст ацетильованого сульфаніламідного препарату становить 24,4% через 30 хв., а до двох годин з часу введення ця кількість зменшується до 16,1%, потім спостерігається незначне збільшення вмісту ацетоформи (23,6%).

Таким чином, при гібернації спостерігається зниження концентрації стрептоциду в крові, зменшення швидкості її наростання; процент ацетильованого продукту на початку досліді більший, а потім менший у порівнянні з контрольними величинами.

Дані про вплив гіпотермії на ацетилювання мають важливе значення, бо цей процес є однією з реакцій детоксикації сульфаніламідів і може бути показником здатності організму до їх знешкодження. Вміст ацетильованої форми в крові кроликів при пероральному введенні стрептоциду зазнає значних коливань, оскільки він відображає швидкість перебігу багатьох процесів: всмоктування, ацетилювання, деацетилювання, а також виділення. Для з'ясування питання про зміни ацетилювання сульфаніламідів під час гіпотермії були поставлені досліді на ізольованій печінці. Результати спостережень наведені на рис. 3.

Як виявлено, вміст загального норсульфазолу в перфузійній рідині в нормі в середньому становить 14,5 мг%. Концентрація вільного сульфаніламідів прогресивно зменшується з 12,2 до 8,7 мг% через 2,5 години з початку перфузії. Відповідно процент ацетоформи наростає з 14,7 до 45,7.

Такі ж дослідження при гіпотермії (ректальна температура за годину гібернації знижувалась до 29—34°) показали, що ступінь ацети-

лювання норсульфазолу має тенденцію до збільшення. Наприклад, якщо в нормі в двогодинній пробі виявляється 37,9%, а після 2,5 години — 45,7%, то при охолодженні відповідні величини становлять 46 і 55,5% (середні дані).

Подовження гібернації до чотирьох годин супроводжується зниженням ректальної температури до 18—25°. На цьому фоні вміст ацето-

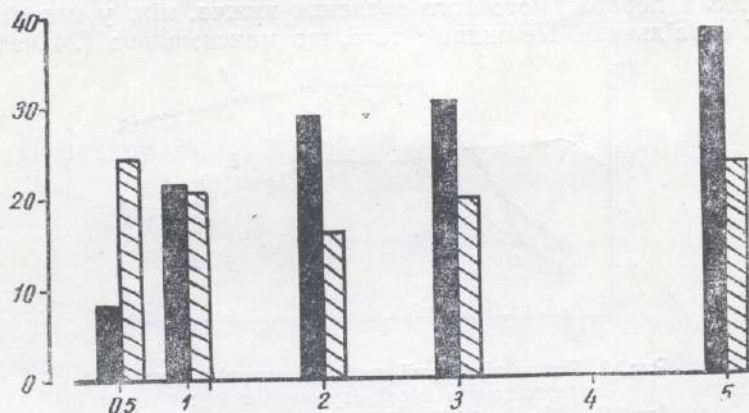


Рис. 2. Вміст (в %) ацетильованого стрептоциду в крові кроликів при пероральному введенні — в нормі і на фоні гіпотермії (середні величини). Чорні стовпці — контроль. По осі абсцис — години, по осі ординат — вміст ацетоформи (в %).

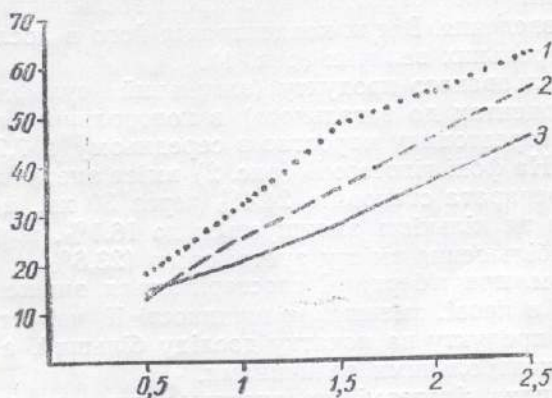


Рис. 3. Ацетилювання норсульфазолу ізольованою печінкою кроликів в нормі та при гіпотермії, створеній введенням аміназину або гексонію з наступним охолодженням протягом години (середні величини). 1 — контроль; 2 — аміназин + охолодження; 3 — гексоній + охолодження. По осі ординат — вміст ацетоформи (в %), по осі абсцис — години.

форми в рідині залишається трохи підвищеним у порівнянні з контрольними показниками у більшості тварин (4 з 5). Проте підвищення це менше, ніж у спостереженнях з годинним охолодженням, особливо в кінці досліду. Через 2,5 години з початку перфузії вміст ацетильованого норсульфазолу становить у контролі 45,7%, при гібернації на протязі години — 55,5%, а на фоні чотиригодинної гіпотермії — 47,5%. Склалося враження, що підвищення ацетилювання при одногодинному охолодженні узгоджується з літературними вказівками про підвищен-

ня обміну речовин, викликане збудженням адреналової системи з початку охолодження. Це знаходить деяке підтвердження в дослідях, в яких гіпотермію викликали введенням гексонію (гангліоблокуюча речовина). Виявилось, що при такій формі гіпотермії ацетилювання норсульфазолу значно більше від такого при гіпотермії, викликаній аміназином (рис. 3). Ректальна температура в цих дослідях коливалась в межах 33—34° С, тобто знижувалась також менше.

Виходить, що динаміка ацетилювання норсульфазолу ізольованою печінкою в загальних рисах відповідає коливанням вмісту ацетоформи в крові кроликів при введенні їм стрептоциду всередину: з початку гібернації ацетилювання посилюється, а потім знижується.

Обговорення результатів досліджень

Ацетилювання — важливий біохімічний процес у життєдіяльності організму. З ним зв'язані синтез медіаторів, дія гормонів, вітамінів і ряду ліків, а також знешкодження сполук, що мають вільну аміногрупу. Ацетилюванню, крім сульфаніламідів, підпадають ароматичні аміни, холін, гістамін, глюкозамін, амінокислоти, новокаїн тощо. В цьому процесі можна виділити дві фази: утворення ацетату і сполучення його з аміногрупою сульфаніламідів. Одним з головних джерел утворення ацетату є окислення пірвіноградної кислоти, яке відбувається під впливом ферменту пірвіооксидази. Сполучення утвореного ацетату з аміногрупою вказаних речовин, в тому числі і сульфаніламідів, здійснюється за допомогою коензиму А (КоА). У зв'язку з наявністю сульфгідрильних груп в КоА ацетат сполучається шляхом утворення ацетилмеркаптану. Енергія для синтезу згаданого продукту утилізується з розпаду аденозинтрифосфорної кислоти або за рахунок енергії окислення. Ацетил КоА реагує з сульфаніламідом:



Внаслідок реакції виникає ацетилсульфаніламід.

Доведено, що, крім тіаміну, який входить до складу пірвіооксидази, в процесі ацетилювання беруть участь інші вітаміни комплексу В: нікотина, пантотенова і фолійова кислоти, біотин. Посилюють ацетилювання адреналін, глюкоза, карбохолін, етиловий спирт, аскорбінова, молочна та ацетатна кислоти. Навпаки, інсулін, атропін, тиреоїдин та яблучна кислота пригнічують ацетилювання (Пономарьов, 1956).

Незважаючи на те, що реакція ацетилювання надзвичайно складна, уже є багато даних, які дозволяють з'ясувати особливості перетворення сульфаніламідів при гіпотермії.

Зокрема, з активацією адреналової системи і відповідним підвищенням вуглеводного обміну на початку охолодження можна поєднати прискорення ацетилювання сульфаніламідів. Ця точка зору підтверджується тим, що такий характер ацетилювання ми спостерігали під час медикаментозного сну, коли, за літературними даними, також посилюється функція адреналового апарата.

Безперечно, що певне значення в посиленні ацетилювання сульфаніламідів при гібернації має ряд інших зрушень у біохімічних системах. При гіпотермії, викликаній аміназином, збільшується вміст АТФ, креатинфосфату і тіаміну в тканинах (Чаговець і співробітники, 1956; Векслер, 1956, та ін.); не спостерігається зниження вмісту небілкових тіолових груп в печінці, як це буває при самому охолодженні (Бартлет і Перістер, 1955).

Щодо відомостей про симпатолітичну дію аміназину (Машковський

і співробітники, 1955; Краузе і Шмідтке-Рунан, 1955), то можна сказати, що в наших дослідах, в яких одночасно з підшкірним введенням аміназину починалось охолодження тварини, спочатку виявлялась реакція на холод: збудження адреналової системи і відповідне підвищення метаболізму, а пізніше приєднувалась симпатолітична дія аміназину. Така думка до певної міри підтверджується більшим ацетилюванням при гібернації, викликаній гексонієм, який не має симпатолітичних властивостей, а також не впливає на процеси фосфорилування (Анічков, 1956).

Важко пов'язати наші дані з відомостями про гальмуючий вплив аміназину на фосфорилування, але така дія аміназину відмічена в мозковій тканині. Печінка в п'ять разів менш чутлива до аміназину, ніж мозок (Дечі, 1956). Крім того, ми мали справу з малими дозами аміназину, які мало впливають на фосфорний обмін.

Зменшення вмісту стрептоциду в крові кроликів при пероральному способі введення пов'язане із сповільненням всмоктування: про це свідчить більш поступове наростання концентрації речовини в крові, що збігається з вказівками Лабора і Гюенара (1956) про порушення всмоктування ліків при гіпотермії взагалі.

Висновки

1. Під час гіпотермії, викликаній аміназином та охолодженням кроликів, спостерігається зниження вмісту стрептоциду і більш повільне наростання концентрації його в крові при пероральному введенні. Процентний вміст ацетоформи препарату незабаром після введення його в організм більший, а через дві години трохи нижчий, ніж контрольні величини.

2. Ацетилювання норсульфазолу ізольованою печінкою кроликів, які перебували протягом години в стані гіпотермії, має тенденцію до підвищення: через чотири години після початку гібернації процентний вміст ацетилюваного продукту трохи вищий від контрольних величин, але нижчий, ніж на фоні короточасного охолодження.

3. Під час гіпотермії, викликаній введенням гексонію, ступінь ацетилювання норсульфазолу вищий, ніж у дослідах з введенням аміназину і короточасним охолодженням.

ЛІТЕРАТУРА

- Аничков С. В., Ежегодник, Изд-во АМН СССР, 1956.
 Бухтияров А. Г., Механизмы патологических реакций, под ред. В. С. Галкина, Медгиз, Л., 1955, с. 234.
 Векслер Я. И., II конференция по биохимии нервной системы. Тезисы докладов, К., 1957, с. 10.
 Дмитриева Н. М., V з'їзд Українського товариства фізіологів, біохіміків і фармакологів. Тези доповідей, К., 1955, с. 103.
 Майстрах Э. В., Механизмы патологических реакций, под ред. В. С. Галкина, Медгиз, Л., 1955, с. 245.
 Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И., Фармакология и токсикология, т. XVIII, № 1, 1955.
 Пономарев Г. А., Научн. конфер. Ин-та фармакологии и химиотерапии, Тезисы докладов, М., 1956, с. 9.
 Трінус Ф. П., Превращение сульфаниламидов в организме животных при повышении и понижении обмена веществ, канд. дисс., К., 1955.
 Чаговец Р. В., Лахно Е. В., Рыбина А. А., Фидман Р. С., Штутман Ц. М., II конференция по биохимии нервной системы. Тезисы докладов, К., 1957, с. 78.
 Черкес А. И., Городинская В. Я., Каган Ю. С., Вопросы физиологии, Изд-во АН УССР № 5, 1953.
 Bartlett R. G. a. Register U. D., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., v. 90, № 2, 1955, p. 500.

F. Grosse-Brockhoff u. W. Schoedel, Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 201, Heft 5, 1943.

Deesi L., Acta physiologica Acad. scien. Hung., t. X, 5, 1956.

Krause D. u. Schmidtke-Ruhnan D., Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 226, 1955, S. 243.

Лабори А. и Гюгенар П., Гибнотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике, Медгиз, М., 1956.

Київський медичний інститут
ім. О. О. Богомольця, кафедра фармакології

Надійшла до редакції
10. VI 1957 р.

Превращение сульфаниламидов в организме при экспериментальной гипотермии

Ф. П. Тринус

Резюме

При изучении всасывания, распределения и выделения сульфаниламидов из организма было показано, что их превращение изменяется во время голодания и В₁-авитаминоза, на фоне экспериментального гепатита и аллергического нефрита. Установлена зависимость процессов превращения сульфаниламидных препаратов от уровня обмена веществ.

Задачей настоящего исследования явилось изучение влияния гипотермии на динамику циркуляции в крови и ацетилирование стрептоцида и норсульфазола.

Подопытными животными служили кролики. Гипотермия вызывалась введением аминазина или гексония с последующим охлаждением животного при температуре от 0 до -5° С. Ацетилирование норсульфазола определялось при помощи перфузии изолированной печени кроликов.

Исследования показали, что при гипотермии, вызванной аминазином, понижается содержание стрептоцида и замедляется повышение его концентрации в крови. Процент ацетоформы в пробах крови, полученных вскоре после перорального введения сульфаниламида, выше, а через два часа ниже по сравнению с контрольными величинами. Ацетилирование норсульфазола изолированной печенью заметно повышается в случаях, при которых гипотермия вызывалась введением гексония или аминазина с последующим охлаждением животного в течение часа. После четырех часов охлаждения процент ацетилированного продукта остается повышенным, но в меньшей степени, чем в опытах с охлаждением кроликов в течение часа.

Как в опытах с пероральным введением стрептоцида, так и при перфузии печени выявлена тенденция к повышению процента ацетилирования в начале гипотермии, а с удлинением времени и углублением гипотермии ацетилирование сульфаниламидов проявляет склонность к понижению.

Conversion of Sulfanilamides in the Organism in Experimental Hypothermia

F. P. Trinus

Summary

The conversion of sulfanilamides during hypothermia was studied in experiments on rabbits and during perfusion, in the isolated liver. Hypothermia was induced by the introduction of aminazine and hexonium with subsequent cooling of the animals at a temperature of 0°—5° C.

The investigations showed that during hypothermia induced by aminazine there is a decrease in the streptocide content, and a delay in the rise of its concentration in the blood. The acetoform percentage in blood samples, taken soon after internal administration of sulfanilamide is higher, and after two hours is lower than the control values.

Acetylation of norsulfazol by the isolated liver rises perceptibly in cases when hibernation was induced by administration of hexonium and aminazine with subsequent cooling of the animal in the course of an hour. After four hours of cooling the percentage of acetylated product remains elevated, but to a lesser degree than in the experiments with one-hour cooling of the rabbits.

3
чергу
чого
поруш
ляньсь
В
гуляц
явища
голов
стеми
можу
нерво
трах.
3
та ін.
стеми
но до
патич
В
сполу
вової
ня пр
і дин
не зн
Д
кають
отруто
менті
С
бітний
холіне
ребігу
приво
введе
у
мерка
жали