

112,208 а.

О НОВОМЪ МЕТОДѢ  
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДѢЛЕНІЯ  
КРЕАТИНИНА

ВЪ НОРМАЛЬНОЙ И ДИАБЕТИЧНОЙ ЧЕЛОВѢЧЕСКОЙ МОЧѢ.

(Изъ медицинской клиники проф. С. М. ВАСИЛЬЕВА.)

ДИССЕРТАЦІЯ  
НА СТЕПЕНЬ  
ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

СОЛОМОНА ШНЕЕРСОНА

Доктора медицины Кенигсбергскаго Университета.

CENSORES:

Доц. д-ръ Ф. К. Крюгеръ, проф. д-ръ Е. К. Дегіо и  
проф. д-ръ С. М. Васильевъ.



Юрьевъ.

Печатано въ типографіи К. Маттисена.

1894.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Император-  
скаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 24-го Февраля 1894 г.  
№ 151.

Деканъ: С. Васильевъ.

Посвящаю  
моей дорогой женѣ.



Д 122463

## Введение.

Предлагаемая работа заключается въ себѣ два отдѣла, изъ которыхъ первый содержитъ изслѣдованія, произведенныя мною надъ нормальной мочей въ 1885 и 1886 г. въ лабораторіи по медицинской химіи профессора М. Jaffé въ Кенигсбергѣ и обнародованныя на нѣмецкомъ языкѣ въ моей диссертации (*Untersuchungen über eine neue Methode der quantitativen Kreatininbestimmung im Harn. Inaug.-Diss. Königsberg. 1886*); второй же отдѣлъ заключаетъ изслѣдованія надъ мочей диабетиковъ, произведенныя мною въ Юрьевѣ по предложенію профессора С. М. Васильева въ химической лабораторіи при завѣдываемой имъ медицинской клиникѣ.

Для контроля результатовъ, получаемыхъ при предлагаемомъ методѣ количественнаго опредѣленія креатинина, я всегда бралъ изъ изслѣдуемой мочи особую порцію и опредѣлялъ: въ Кенигсбергѣ по обыкновенному способу Neubauer'a <sup>1)</sup>, а въ Юрьевѣ по модификаціи Salkowski'аго <sup>2)</sup>.

Не вполне точные результаты, получаемые при количественномъ опредѣленіи креатинина по методу Neubauer'a, въ чемъ я лично убѣдился, и на что также указываютъ многіе авторы, какъ Hammarsten <sup>3)</sup>, Loebisch <sup>4)</sup>, Huppert <sup>5)</sup> и Salkowski <sup>2)</sup>, а также и нѣкоторые другіе недостатки, которые ниже описаны, вызвали во мнѣ стремленіе отыскать другой способъ, болѣе точный и несопряженный съ подобными недостатками. Принципъ, руководившій мною заключается въ слѣдующемъ: выделить изъ цѣлой массы со-

ставныхъ частей мочи требуемый для опредѣленія креатининъ, осадивъ его помощью пикриновой кислоты, а затѣмъ, отдѣливъ послѣднюю, поступить по указанію Neubauer'a. Но и послѣ такого рода обработки результаты, полученные при моихъ опредѣленіяхъ въ нормальной мочѣ, не смотря на совершенную чистоту получаемого хлористаго цинкъ-креатинина, не удовлетворили меня, такъ какъ образующійся при этомъ пикриновокислый креатининъ не совершенно нерастворимъ, вслѣдствіе чего явилась необходимость въ опредѣленіи его растворимости и въ исправленіи получаемыхъ результатовъ.

При опредѣленіяхъ же въ діабетичной мочѣ мнѣ, кажется, удалось помощью пикриновой кислоты избѣгнуть броженія сахара со всѣми сопряженными съ нимъ неудобствами и затрудненіями, какъ въ отношеніи большой потери времени, такъ и въ отношеніи кропотливости самой обработки, между тѣмъ какъ при способѣ Neubauer'a безъ броженія обойтись невозможно.

Я говорю „кажется“, потому что препараты хлористаго цинкъ-креатинина, полученные въ 4 опытахъ съ помощью пикриновой кислоты и безъ броженія, хотя и оказались микроскопически совершенно чистыми, но провѣрочныхъ опытовъ по способу Neubauer-Salkowsk'аго былъ всего сдѣланъ одинъ, что слишкомъ недостаточно для того, чтобы высказаться объ этомъ болѣе или менѣе положительно.

Кромѣ того, при обработкѣ пикриновой кислотой я получалъ въ діабетичной мочѣ немного большія количества, чѣмъ по способу Neubauer'a, и въ то же время самые препараты хлористаго цинкъ-креатинина оказались также болѣе чистыми и свободными отъ различныхъ загрязненій и примѣсей.

При моихъ опредѣленіяхъ въ діабетичной мочѣ я, кромѣ испытанія годности самого способа, имѣлъ еще въ виду опредѣлить также и абсолютное количество креатинина, выдѣляемаго мочей въ теченіи 24 часовъ.

## Историческій и химическій очеркъ.

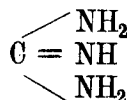
**Креатининъ =  $C_4H_7N_3O$ .**

До сороковыхъ годовъ креатининъ вообще еще не былъ извѣстенъ. Въ 1844 г. Heintz<sup>6)</sup> и одновременно съ нимъ Rettenkofer<sup>7)</sup> нашли въ мочѣ какое-то азотистое вещество, которое даетъ съ хлористымъ цинкомъ трудно растворимое соединеніе. Въ 1847 г. Liebig<sup>8)</sup> впервые съ точностью отличилъ креатининъ отъ креатина и опредѣлилъ, что найденное Heintz'омъ и Rettenkofer'омъ вещество представляетъ собой смѣсь изъ креатинина и креатина. Такъ какъ въ этой смѣси количество креатинина преобладаетъ, то Heintz<sup>9)</sup> уже въ 1848 г. пришелъ къ заключенію, что находимый въ мочѣ креатинъ образуется отъ креатинина при обработкѣ мочи щелочнымъ гидратомъ окиси свинца. Въ 1862 г. Ph. Munk<sup>10)</sup>, а въ 1863 г. Neubauer<sup>11)</sup> своими изслѣдованіями дѣйствительно подтвердили, что въ нормальной человѣческой кислото реагирующей мочѣ обыкновенно креатина не содержится. Въ мочѣ же собакъ, въ особенности послѣ кормленія мясомъ, Meissner<sup>12)</sup> и Voit<sup>13)</sup> часто находили кромѣ креатинина также и присутствіе креатина. По Socoloff'y<sup>14)</sup>, Maly<sup>15)</sup> и Voit'y<sup>13)</sup> моча коровъ и лошадей также содержитъ креатининъ. Voit<sup>13)</sup> нашелъ замѣтные количества креатинина въ крови коровъ, а Weyl<sup>16)</sup> открылъ слѣды его въ молокѣ. По Neubauer'y<sup>1)</sup> суточное количество мочи здороваго человѣка при хорошей смѣ-

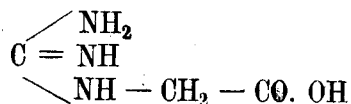
шанной пищѣ содержитъ отъ 0,6 до 1,3 креатинина или же среднее количество равно 1,0.

### Химическое строение.

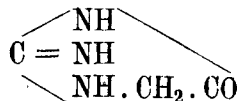
Креатининъ представляетъ собой производное гуанидина:



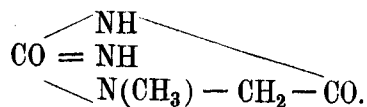
Замѣщеніемъ одной группы  $\text{NH}_2$  гликоломъ образуется гуанидино-ацетиловая кислота или гликоциаминъ:



Изъ гликоциаминъ при выдѣленіи воды образуется гликоциамидинъ:



Креатининъ же есть метильное производное гликоциамидина:



### Свойства креатинина.

Креатининъ представляетъ собой безцвѣтные, сильно-блестящіе ромбическіе столбы, растворяется въ 11 частяхъ холодной воды, въ 100 частяхъ холоднаго алкоголя, гораздо легче растворимъ въ горячей водѣ и въ горячемъ алкоголѣ, почти нерастворимъ въ эфирѣ.

По Salkowsky<sup>17)</sup> чистый креатининъ имѣетъ очень слабую щелочную реакцію, сильная же щелочная реакція указываетъ на присутствіе примѣсей неорганическихъ

основаній. Но креатининъ вытѣсняетъ аммоніакъ изъ его соединенийъ съ кислотами и даетъ съ ними нейтральныя соли, какъ напримѣръ, солянокислый креатининъ, который очень легко растворимъ въ водѣ, въ эфирѣ же нерастворимъ. Съ фосфорно - молибденовой и фосфорно - вольфрамовой кислотой креатининъ даетъ трудно растворимыя соли. Изъ послѣдней соли можно по Hofmeister'у<sup>18)</sup> добыть креатининъ въ чистомъ видѣ.

Креатининъ даетъ соединенія съ нѣкоторыми солями тяжелыхъ металловъ, образуя двойныя соли. Изъ этихъ солей для насъ важна двойная соль хлористаго цинкъ-креатинина  $(\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O})_2 \text{ZnCl}_2$ , получаемая при смѣшеніи алкогольнаго раствора хлористаго цинка, не содержащаго свободной кислоты, съ насыщеннымъ воднымъ или алкогольнымъ растворомъ креатинина въ видѣ тяжелаго кристаллическаго порошка желтоватаго цвѣта. Эти кристаллы отличаются своей характерной микроскопической формой. Изъ чистыхъ растворовъ хлористый цинкъ-креатининъ кристаллизуется въ видѣ красивыхъ группъ призматическихъ иглъ, пучкообразно расположенныхъ и часто образующихъ настоящія розеты; добытый же изъ алкогольнаго экстракта мочи онъ представляетъ собой бородавчатые кристаллическія образования съ замѣтной радиальной полосатостью (при увеличеніи въ 400). Соль эта въ алкоголѣ почти не растворима (1 часть растворяется приблизительно въ 5700 частяхъ 87 % алкоголя), мало растворима въ холодной, легче въ горячей водѣ, легко растворима въ минеральныхъ, не растворима въ органическихъ кислотахъ. На свойствѣ нерастворимости этой соли въ алкоголѣ основанъ способъ количественнаго опредѣленія креатинина Neubauer'a<sup>1)</sup>, который будетъ дальше описанъ (этотъ методъ модифицированъ Salkowsky'мъ<sup>2)</sup>, и его модификація описана во 2-мъ отдѣлѣ). Въ растворахъ же солянокислаго креатинина хлористый цинкъ не производитъ никакого осадка.

Въ щелочномъ растворѣ креатининъ при продолжительномъ стояніи (нѣсколько недѣль), принимая элементы воды,

переходить уже при обыкновенной температурѣ въ креатинъ. При высокой же температурѣ этотъ переходъ совершается гораздо быстрѣе.

Креатининъ обладаетъ восстанавливающими свойствами: онъ редуцируетъ сѣрнистую окись мѣди въ щелочномъ растворѣ, но при этомъ закись мѣди не выдѣляется, а остается въ растворѣ (Worm-Müller<sup>19</sup>).

### Реакціи на креатининъ.

Самыми чувствительными и надежными реакціями для распознаванія креатинина служатъ реакція Weu'я<sup>16</sup>) и реакція Jaffé<sup>20</sup>). Первая заключается въ слѣдующемъ: если разведенный водный растворъ креатинина смѣшать съ нѣсколькими каплями очень разведеннаго, едва только замѣтно окрашеннаго въ желтоватый цвѣтъ, свѣжеприготовленнаго воднаго раствора нитропруссиднаго натрія (специфическаго вѣса 1,003) и прибавлять къ смѣси нѣсколько капель разведенной натронной щелочи, то жидкость принимаетъ интенсивный рубиново-красный цвѣтъ, который впрочемъ не долго держится и скоро переходитъ въ соломенно-желтый. Эта реакція можетъ быть произведена и въ мочѣ, и присутствіе сахара и бѣлка ей не мѣшаютъ. Послѣ появленія желтаго окрашенія эта жидкость при нагреваніи съ избыткомъ уксусной кислоты становится сначала зеленоватой, а потомъ синей (Salkowski<sup>17</sup>). Реакція же Jaffé будетъ описана дальше въ первомъ отдѣлѣ. Характерны также для распознаванія креатинина описанные раньше кристаллы двойной его соли съ хлористымъ цинкомъ.

## Первый отдѣлъ.

Для количественнаго опредѣленія креатинина въ мочѣ съ 1861 г. до сихъ поръ еще пользуются исключительно методомъ Neubauer'a<sup>1)</sup>, по которому сперва выдѣляются фосфаты известковымъ молокомъ и хлористымъ кальціемъ, а затѣмъ алкогольная вытяжка выпареннаго филтраты осаждается алкогольнымъ растворомъ хлористаго цинка; полученное такимъ образомъ количество хлористаго цинкъ-креатинина опредѣляется посредствомъ взвѣшиванія\*). При такомъ способѣ, само собой понятно, экстрагируются и нѣкоторыя другія составныя части мочи, растворимыя въ алкоголь, которыя при дальнѣйшей обработкѣ выпадаютъ вмѣстѣ съ выдѣляющимся хлористымъ цинкъ-креатининомъ и даютъ различнаго рода загрязненія и примѣси, влекуція за собой неточные результаты, какъ показало микроскопическое изслѣдованіе и количественное опредѣленіе цинка; кромѣ того, очень часто встрѣчается, что послѣ осажденія алкогольной вытяжки мочи алкогольнымъ растворомъ хлористаго цинка получается не кристаллическая, а липкая, вязкая, медообразная масса, крѣпко прилипающая къ стѣнкамъ и ко дну сосуда, такъ что нѣтъ никакой возможности перенести ее на филтъръ. Такимъ образомъ, несмотря на точное и тщатель-

\*) Прим. Предложенный Salkowski'мъ<sup>20</sup>) способъ количественнаго опредѣленія креатинина въ аммоніакальной мочѣ помощью концентрированной сѣрной кислоты и баритовой воды оказался при примѣненіи къ свѣжей мочѣ, по изслѣдованіямъ въ его же лабораторіи, произведеннымъ д-ромъ Ken Taniguti, — неудовлетворительнымъ.