

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН, А. А. ХАЧАТРЯН

ВСАСЫВАНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛЕЦИНА В ОРГАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Налецин—натриевая соль гемисукцината левомицетина, синтезированный в Институте тонкой органической химии АН АрмССР, является растворимой формой левомицетина.

В предыдущих работах [1, 2] нами было показано, что налецин менее токсичен, чем левомицетин, обладает выраженной химиотерапевтической активностью при бактериальных инфекциях и не оказывает местного раздражающего действия. Препарат передан на клиническое испытание в качестве растворимого производного левомицетина для парентерального введения.

В предлагаемой работе приводятся результаты исследования, полученные при изучении всасывания, выделения и накопления налецина в органах и тканях у кроликов и белых мышей. Работа была проведена с целью выяснения наиболее рациональных условий применения препарата.

Для определения налецина в биологических жидкостях мы воспользовались микробиологическим методом. Этот метод определения концентрации химиотерапевтических препаратов в жидкостях организма дает возможность определить наличие активного вещества, т. е. установить, что после всасывания препарат не утратил антимикробной активности: и выяснить тем самым, всасывается ли препарат в таком количестве, которое обеспечило бы создание терапевтических концентраций в организме.

Налецин в различных дозировках вводили подкожно. Через определенные промежутки времени после введения препарата брали пробы крови и органы животных для определения в них содержания препарата. У кроликов брали кровь из сердца. Сыворотку крови отделяли обычным способом. После взятия крови кроликов забивали, вскрывали их и извлекали органы. Пункцией мочевого пузыря брали мочу. Органы точно взвешивали, измельчали, добавляли равное количество физиологического раствора и отфильтровывали через фильтр Зейца для получения прозрачных тканевых экстрактов. У мышей же на каждое определение брали кровь и органы сразу у четырех-пяти животных. Экстракты из ткани получали, как описано выше.

О наличии определенного количества активного вещества в жидкостях организма мы судили путем определения бактериостатической концентрации испытуемого раствора (сыворотка, тканевые экстракты, моча), методом серийных разведений по сравнению со стандартными

растворами левомецетина, поскольку активным началом в налещине является левомецетин. Поэтому все приведенные нами данные по накоплению водорастворимого производного левомецетина-налещина в жидкостях и тканях организма животных показывают уровень содержания левомецетина в микрограммах. Для опытов был выбран штамм дизентерийной палочки Флекснера с высокой чувствительностью к левомецетину. Чувствителен к 0,62 мкг/мл левомецетина при микробной нагрузке $1 \cdot 10^6$ микробных тел в мл. Исследование проводилось на мясопептонном бульоне, в опытах всегда использовали 18-часовую агаровую культуру. Результаты учитывались через 24 часа инкубации при 37°C.

Прежде чем приступить к определению распределения налещина в организме животных, мы установили, что сыворотка крови и тканевые экстракты кроликов и белых мышей не оказывают влияния на рост тест-микроба. Вместе с этими опытами предварительно были поставлены также опыты с тканевыми экстрактами и сывороткой подопытных животных, к которым *in vitro* добавляли препарат в строго определенном количестве, затем фильтровали через фильтр Зейца и устанавливали наименьшую концентрацию, которая препятствует росту тест-штамма. Антимикробная концентрация этих растворов совпадала с таковой стандартного раствора левомецетина, что указывает на то, что при прохождении через фильтр количество препарата не уменьшалось. В каждом опыте предварительно определялась чувствительность бактериальной суспензии в отношении стандарта левомецетина.

Средние данные (из трех опытов на каждое определение) концентрации налещина в сыворотке мышей после однократного подкожного введения его в трех дозах представлены на рис. 1. Налещин при введении подкожно хорошо всасывается, быстро поступая в кровь. Уже через пять минут после введения препарат появляется в сыворотке крови мышей в высоких концентрациях, зависящих от введенной дозы. При введении налещина в дозах 2, 10 и 20 мг/мышь максимальная концентрация препарата составляет соответственно 20, 80 и 160 мкг/мл. Доза налещина 10 мг/мышь, которая является терапевтической дозой при инфекции мышей, вызванной стафилококком, дизентерийной и брюшнотифозной палочками [2], дает хороший кровяной уровень в течение первых двух часов. В последующие часы концентрация препарата в сыворотке понижается и через 5 часов после введения этой дозы препарат в крови не обнаруживается. При увеличении вводимой дозы наряду с возрастанием концентрации препарата в крови одновременно увеличивается и время, в течение которого он сохраняется в сыворотке. Если учесть и то, что налещин в дозе 60 мг/мышь хорошо переносится при многократном введении подкожно [2], то при лечении можно широко варьировать как дозой препарата, так и интервалами между отдельными введениями.

При многократных введениях налещин вводили в дозе 20 мг/мышь подкожно ежедневно в течение пяти дней подряд. Кровь для исследования брали на 1, 3 и 5 сутки через каждые 1, 3, 5 и 7 часов после введения препарата. Результаты одного опыта приведены на рис. 2. Максималь-

ление препарата в крови не наблюдается. Опыт был повторен и получены аналогичные результаты.

Результаты опытов, полученные на кроликах, также показывают, что налещин при подкожном введении его (в дозе 0,5 г/кг) хорошо всасывается и быстро поступает в кровь (через 10 минут), давая максимум концентрации в течение первого часа после введения препарата.

Следовательно, при лечении налещином немедленно после его подкожного введения может быть достигнута терапевтическая концентрация в крови. В то время как левомицетин после приема внутрь дает максимум концентрации в крови через 2—4 часа [3].

Определение содержания налещина в органах мышей проводилось через 2 часа после однократного подкожного введения препарата в дозе 1,5 мг/г. Средние результаты приведены в табл. 1. Сравнивая концентрации препарата в разных органах и тканях, можно прийти к выводу, что через 2 часа после введения он во всех органах и тканях мышей накапливается в больших концентрациях. Особенно много его в почках. В легких, печени, мышца сердце и селезенке он содержится примерно в одинаковом количестве. В наименьшем количестве он обнаруживается в скелетной мышце и мозгу.

Таблица 1
Содержание налещина в жидкостях и тканях организма животных

Число опытов	Животное	Время между введением налещина и забоем животных (в час.)	Доза налещина	Содержание налещина в мкг на 1 г или 1 мл								
				кровь	мышца сердца	скелетная мышца	селезенка	мозг	легкое	печень	почки	моча
3	Белые мыши		не получали	0	0	0	0	0	0	0	0	—
5	Белые мыши	2	1,5 мг/г	—	265	84	204	45	199	190	380	—
3	Кролик		не получали	0	0	0	0	0	0	0	0	—
4	Кролик	1	0,5 г/кг	90	50	19	61	15	75	29	480	450
2	Кролик	2	.	45	30	7,5	7,5	7,5	22	7,5	235	332
1	Кролик	3	.	45	15	7,5	—	3,7	15	7,5	450	—
1	Кролик	6	.	10	7,5	7,5	21,7	7,5	7,5	—	15	—
1	Кролик	12	.	2,5	3,7	3,7	11,2	3,7	15	—	5	5

Распределение налещина в органах кроликов сходно с распределением его у мышей. В почках происходит более высокое накопление препарата, чем в остальных органах, меньше всего его в мозгу и скелетной мышце. Через 1 час после введения налещина в дозе 0,5 г/кг количество его во всех органах и тканях достигает максимальной величины. Через 2—3 часа наблюдается снижение содержания налещина. Через 12 часов препарат хотя и обнаруживается во всех органах и тканях, но в низких концентрациях.

Как было отмечено, особенно много накапливается препарата в почках, по всей вероятности в результате выделения, однако этот момент может быть использован для лечения больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей.

В ы в о д ы

1. После подкожного введения налечина белым мышам и кроликам препарат быстро поступает в кровь (5—10 минут) и сохраняется в сыворотке крови в зависимости от величины введенной дозы в течение 5—12 часов.

2. Максимальная концентрация препарата в крови наблюдается в течение первого часа после введения.

3. При многократном подкожном введении налечина накопление препарата в сыворотке крови белых мышей не происходит.

4. Налечин хорошо проникает в органы и ткани, накапливается в них в максимальных количествах в течение первых двух часов. В почках препарат обнаруживается в более значительных количествах, чем в других органах, меньше всего его в мозгу и скелетной мышце.

Институт тонкой органической химии
Академии наук Армянской ССР

Поступило 21.1 1965 г.

ЗНАТ. Զ. ՏԵՐ-ԶԱԽԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

ՆԱԼԵՑԻՆԻ (ՆԵՎՈՄԻՑԵՏԻՆԻ ՀԵՄԻՍՈՒԿՑԻՆԱՏԻ) ՆԵՐՄԾՈՒՄՆ
ՈՒ ՏԱՐԱԾՈՒՄՆ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿԱՆ ԿԵՆԴՐԱՆՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո յ մ

Նալեցինը՝ լեոմիցետինի հեմիսուկցինատի նատրիումական աղը, սինթեզված է Հայկական ՍՍՏ գրտությունների ակադեմիայի նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում և հանդիսանում է լեոմիցետինի լուծելի ձևը: Պրեպարատը հանձնված է կլինիկական փորձարկման՝ որպես լեոմիցետինի լուծելի միացությունը (ածանցյալը) պարենթերալ ներմուծման համար, և ներկայումս ուսումնասիրվում է կլինիկայում:

Տվյալ աշխատության մեջ բերված են նալեցինի ներծծման, արտաթորման և օրգաններում ու հյուսվածքներում վերջինիս կուտակման ուսումնասիրության արդյունքները: Փորձերը կատարվել են սպիտակ մկների և ճագարների վրա: Մեր նպատակն է եղել պարզել նալեցինի օգտագործման առավել ուղիղնալ պայմանները:

Նալեցինի տարբեր քանակությունները ներմուծվել են կենդանիներին ենթամաշկային ճանապարհով և որոշ ժամանակից հետո կենդանիների արյան և օրգանների մեջ որոշվել է նալեցինի քանակությունը:

Նալեցինի բակտերիոստատիկ կոնցենտրացիան փորձարկման ենթակա հեղուկներում (շիճուկում, հյուսվածքային էքստրակտների մեջ) որոշվել է սերիական նոսրացումների մեթոդով (տեստ միկրոբ-ֆլեքսների դիֆֆուզիայի ցուպիկը շուրջ 114 դրայուն լեոմիցետինի նկատմամբ) և համեմատվել է լեոմիցետինի ստանդարտ լուծույթների հետ, քանի որ նալեցինի ակտիվությունը կրող մասը լեոմիցետինն է: Օրգանիզմի հյուսվածքներում և հյուսվածքներում նալեցինի կուտակման տվյալները ցույց են տալիս լեոմիցետինի պարունակության մակարդակը՝ արտահայտված միկրոգրամներով:

Մեր ուսումնասիրությունները մեզ հիմք են տալիս անհիու հետևյալ եզրակացությունները.

1. Սպիտակ մկներին և ճագարներին ենթամաշկային ճանապարհով նալեցինի ներմուծման դեպքում պրեպարատն արագ անցնում է արյան մեջ (5—10 րոպե) և արյան շիճուկի մեջ պահպանվում է 5—12 ժամվա ընթացքում:

2. Պրեպարատի մաքսիմալ կոնցենտրացիան արյան մեջ պահպանվում է ներմուծումից հետո առաջին ժամվա ընթացքում:

3. Ենթամաշկային ճանապարհով նալեցինի բազմանվազ ներմուծման դեպքում պրեպարատի կուտակում սպիտակ մկների արյան շիճուկի մեջ չի նկատվում:

4. Նալեցինը արագ թափանցում է օրգանների ու հյուսվածքների մեջ և կուտակվում այնտեղ մաքսիմալ քանակություններով առաջին երկու ժամվա ընթացքում, երկամյների մեջ պրեպարատը հայտնաբերվում է ավելի զգալի քանակությամբ, քան մյուս օրգաններում: Առավել սակավ քանակությամբ պրեպարատ է հայտնաբերվում ուղեղում և կմախքային մկաններում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Тер-Захарян Ю. З. Изв. АН АрмССР, биол. науки, 1962, 15, 4, 13.
2. Тер-Захарян Ю. З. Антибиотики, 1963, VIII, 4, 499.
3. Першин Г. Н. В кн.: Руководство по фармакологии. Л., 1961.