

А. Г. НУРАЗЯН

ВСАСЫВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СОХРАНЕНИЕ НЕОМИЦИНА В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ КРОЛЬЧИХ И ИХ ПЛОДОВ

В статье приведены данные по циркуляции неомидина в организме беременных крольчих и их плодов. Препарат в значительных концентрациях выявляется почти во всех органах матери и плода уже спустя 30 мин после однократного введения и сохраняется в некоторых органах до 23-го дня.

Предыдущими нашими исследованиями установлено, что стрептоидин, моноидин, неомидин, пенициллин и антибиотики тетрациклиновой группы переходят через плацентарный барьер беременной крольчихи и в значительных концентрациях обнаруживаются почти во всех органах, тканях и жидкостях плода [1—8].

В настоящей работе приведены данные исследования закономерности и сроков проникновения, распределения и продолжительности сохранения неомидина в органах, тканях и жидкостях беременных крольчих и их плодов.

Материал и методика. Опыты проводились на беременных крольчихах. Неомидин вводили внутримышечно, однократно, в дозе 50000 ед/кг живого веса. Крольчихи, достигшие 29—30-дневной беременности, забивались через 0,5—1—1,5—2—3—4—6—12—24 час. и 2—3—4—5—6—8—10—13—16—20 и 23 дней после введения препарата. Каждая экспозиция опытов до 24 часов проводилась на 2—3 крольчихах, а после 24 часов — на 1—2. В органах, тканях и жидкостях концентрация антибиотика определялась методом диффузии в агар. Для получения гомогената ткани растирали в фарфоровой ступке в смеси с кварцевым песком и 5% раствором хлористого калия. Гомогенат нагревали в автоклаве при 0,5 атм. 15 мин. В качестве тест-микроба использовали споры культур *Subtilis L₂* в количестве 5 млн за 1 мл расплавленного агара (среда № 27). При необходимости опыты с некоторыми органами или тканями повторяли 2—3 раза.

Из табл. 1 видно, что спустя уже 30 мин после введения неомидина в различных концентрациях обнаруживается в большинстве органов, тканей и жидкостей матери и плода. Он не был обнаружен у матери в головном мозге и хрусталике глаза, а у плода — в головном мозге, печени, сердце, коже и мышцах. Спустя 1 час после введения в органах, тканях и жидкостях матери и плода наблюдается значительное нарастание концентрации антибиотика, которая во много раз превышает бактерицидные концентрации. Кроме того, препарат обнаруживается во всем исследуемом материале, за исключением печени и мозга плода и хрусталика матери.

В органах, тканях и жидкостях матери неомидин достигает максимальной концентрации через 1,5—2 часа после его введения. Самая высокая концентрация выявлена у матери в моче, корковом слое и мозговом слое почек, в стенках лоханки почек, сыворотке крови, желчи, плаценте, легких, матке, мышцах сердца, коже (кутис), подкожной клетчатке (субкутис), селезенке, вымени, молоке, яичниках, белочной оболочке глаза (склера), костном мозге, надпочечнике, мышцах скелета, трубчатых костях конечностей, стенках тонких кишок, печени, поджелудочной железе, стекловидном теле глаза, сетчатке глаза, роговице глаза, спинном мозге и головном мозге.

В течение шести часов концентрации препарата в органах, тканях и жидкостях матери постепенно снижается (от 4 до 20 раз), а в некоторых органах исчезает полностью. В печени препарат не был обнаружен через 2 часа, головном и спинном мозге—3, в мышцах скелета—через 4 часа. Сравнительно дольше сохраняется он в легких, коже, молоке и селезенке (12 час.), а еще дольше в половых и выделительных органах. В вымени препарат не был обнаружен только через 4 дня, плаценте матери (кантидон) и моче—через 6, в матке—через 8 дней.

Заслуживает внимания тот факт, что в моче неомидин не обнаруживается через 6 дней, в стенках лоханки почек—через 10, мозговом слое почек—через 20 дней, а в корковом слое почек на 23-й день еще выявляется 4,5 ед/г.

Нам кажется, такое расхождение, на первый взгляд противоречивое, объясняется только тем, что неомидин прочно связывается с белками или коллоидами тканей почек и медленно отщепляется от них, а ничтожное количество препарата, постепенно выделяемое с мочой, не удастся обнаружить существующими методами. Кроме того, спустя 30 мин он больше выявляется в мозговом слое почек матери, а в дальнейшем почти 1,5—2 раза больше выявляется и значительно дольше сохраняется в корковом слое, что тоже можно объяснить еще более прочной связью его с белками корковой части почек.

Интересно, что в желчи неомидин обнаруживается в гораздо большем количестве и сохраняется несравнимо дольше, чем в паренхиме печени. Если в паренхиме печени наивысшая концентрация его составляет всего 7,3 ед/г, то в желчи она составляет 124,8 ед/мл, т. е. в 17 раз больше. Кроме того, в паренхиме печени уже через 2 час. неомидин не обнаруживается, а в желчи спустя 6 час. концентрация препарата еще составляет 24 ед/мл. Очевидно, в паренхиме печени не происходит связывания антибиотика с белками и коллоидами, и он быстро проходит в желчь, или же оставшаяся часть препарата в паренхиме печени, которая является естественной мощной защитной и «химической лабораторией» в организме, быстро разрушается. В желчи концентрация неомидина сильно уменьшается с четвертого дня после введения (до 2 ед/мл), но эта малая концентрация с незначительными колебаниями сохраняется до 23-го дня (0,4 ед/мл). Такой длительный срок сохранения неомидина в желчи, нам кажется, можно объяснить тем, что в организме мате-

Таблица 1

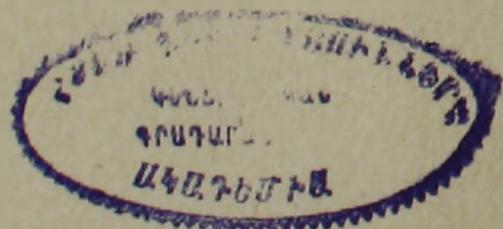
Сохранение неомидина в организме беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата ед/г и ед/мл через час и дней																			
	0,5 час	1 час	1,5 час	2 час	3 час	4 час	6 час	12 час	24 час	2 дня	3 дня	4 дня	5 дней	6 дней	8 дней	10 дней	13 дней	16 дней	20 дней	23 дней
Головной мозг	0	сл	1,0	3,1	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Спинальный мозг	сл	3,1	3,8	3,2	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Костный мозг	3,6	5,8	11,3	6,5	4,3	6,3	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Поджелудочная железа	—	—	5,4	—	7,0	—	2,2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Надпочечники	—	—	10,5	—	6,0	—	4,0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Яичники	—	—	15,0	—	5,0	—	5,0	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Мышцы	2,8	9,3	4,9	3,2	1,0	сл	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Подкожная клетчатка	—	—	28,0	—	22,0	—	2,0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кожа	—	—	40,0	—	28,0	—	11,8	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Кость	—	—	7,5	—	8,0	—	3,5	0	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Стекловидное тело глаза	—	—	7,0	—	3,0	—	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Хрусталик	—	—	0	—	0	—	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сетчатка глаза	—	—	6,0	—	5	—	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Белочная оболочка глаза	—	—	15,0	—	10,0	—	сл	сл	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Роговица глаза	—	—	6,0	—	3,0	—	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Селезенка	20,2	22,2	23,9	15	15,6	16,9	5,2	сл	0	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сердце	28,9	30,3	29,7	43,5	9,6	8,4	4,3	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Легкие	50,7	63,3	66,3	66,0	28,0	26,7	15,0	3,8	сл	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Печень	0,3	7,3	4,8	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Стенки тонкой кишки	9,6	7,3	5,4	7,9	3,2	3,7	2,3	0	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Вымя	6,9	18,4	18,6	10,8	8,5	6,8	6,2	3,0	4,2	4,8	сл	0	—	—	—	—	—	—	—	—
Молоко	15,0	—	14,2	9,6	3,4	—	—	сл	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Плацента плода	13,5	30,0	34,6	53,4	25,4	15,0	13,1	12,6	10,6	13,0	13,7	5,1	5,2	5,7	2,0	0	0	—	—	—
Плацента материи	16,7	27,2	36,8	84,6	34,5	18,2	6,96	6,0	7,2	2,4	2,0	1,0	сл	0	0	0	0	—	—	—
Матка	22,2	28,7	42,1	44,1	31,7	30	18,9	15,0	12,7	16,3	12,7	7,1	6,9	5,6	0	0	0	—	—	—
Стенки лоханки почек	200,0	—	170,7	—	165,0	—	—	—	30,0	—	—	—	—	11,0	10,5	сл	0	0	—	—
Мозговой слой почек	300,0	300,0	226,9	534,0	247,0	162,5	97,9	98,0	119,7	79,5	52,2	43,9	35,0	27,8	30,4	4,0	2,5	сл	0	0
Корковый слой почек	193,5	315,0	294,9	672,0	461,5	240,0	169,2	174,0	180,4	168,3	199,0	143,9	80,0	63,6	66,2	14,6	7,9	6,2	4,0	4,5
Сыворотка крови	81,0	117,8	142,5	172,5	61,2	45,5	9,5	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Желчь	17,2	120,0	108,0	124,3	60,2	36,0	24	49,9	11,9	13,6	7,5	2,0	2,4	3,5	1,1	1,24	0,44	0,8	—	0,4
Моча	2388,0	2553,0	3976,0	4260,0	4500,0	2049,0	1086,9	108,6	24,4	23,2	19,8	7,9	1,2	сл	0	0	—	—	—	—

Сохранение неомидина в организме плодов беременных крольчих

Содержание препарата, ед/г и ед/мл через час. и дней

Исследуемый материал	Содержание препарата, ед/г и ед/мл через час. и дней																			
	0,5 час	1 час	1,5 час	2 час	3 час	4 час	6 час	12 час	24 час	2 дня	3 дней	4 дня	5 дня	6 дней	8 дней	10 дней	13 дней	16 дней	20 дней	23 дней
Головной мозг	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
Печень	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
Мышцы	0	4,2	5,3	5,7	8,9	7,2	сл	сл	0											
Сердце	0	7,9	8,1	10,0	15,0	10,0	6,2	сл	0											
Кожа	0	4,4	6,8	7,5	10,2	8,6	6,5	сл	0											
Сыворотка крови	2,2	3,2	3,1	3,5	5,0	10,1	8,9	0	0											
Глаза	—	—	1,5	—	7,0	—	6,0	4,2	сл	сл	0									
Легкие	3,0	5,7	5,8	6,2	12,2	20,8	17,2	7,4	5,3	7,5	0	0								
Мочевой пузырь	—	—	1,5	—	7,2	—	8,4	8,1	—	—	—									
Моча	—	—	0	—	8,1	—	9,6	12,0	—	—	—									
Околоплодная жидкость	4,1	18,0	23,2	23,8	25,4	31,6	29,0	15,0	15,0	8,0	3,0	—	0	0						
Кость черепа	—	—	6,0	—	7,0	11,9	8,6	7,0	—	2,2	—	—	—	—						
Сустав конечностей	4,6	27,9	26,7	23,9	25,8	65,1	50,4	20,8	8,8	8,2	9,1	0,5	0	0						
Позвоночник	1,5	8,9	13,8	16,5	23,9	52,2	36,3	16,1	13,4	13,0	11,0	2,0	1,8	0	0					
Кость трубчатая	1,5	3,0	9,9	19,6	20,7	53,4	35,7	23,0	20,1	19,2	22,4	6,9	5,6	сл	0	0				
Стенки желудка	—	—	3,5	—	6,3	—	28,0	—	19,0	—	—	—	—	—						
Содержимое желудка	—	—	—	—	18,1	—	25,9	—	50,8	—	—	—	—	—						
Кишки тонкие	сл	2,8	8,9	9,8	10,8	12,4	11,9	12,3	16,6	32,2	33,0	5,9	6,0	0	0					
Кишки толстые	0	сл	5,2	7,5	7,5	9,7	12,0	15,0	18,0	45,6	57,6	10,0	7,9	сл	0	0				
Почки	2,5	13,6	14,7	14,8	24,1	44,0	58,7	7,7	71,0	70,4	89,4	28,2	20,3	7,6	3,0	сл	сл	0	0	
Амниотическая оболочка	22,5	—	50,7	—	40,0	—	—	36,0	32,4	41,1	27,6	25,2	15,5	14,2	1,7	2,3	сл	0	0	
Хориональная оболочка	17,7	—	65,7	—	75,7	—	—	70,2	75,6	77,4	71,5	56,9	46,8	42,6	36,0	28,2	20,0	12,4	сл	0



ри и плода, в частности в почках матери и околоплодных оболочках плода, долго сохраняется связанный антибиотик, который ничтожными количествами, постепенно отщепляясь от белков и коллоидов, переходит в кровь, оттуда в печень и выделяется в желчь.

Заслуживает внимания тот факт, что в течение первых 2—3 час. после введения неомицина больше обнаруживается в большинстве органов, тканей и жидкостей у матери. После 3—4 час. наблюдается уравнивание концентрации препарата в организме матери и плода, а спустя 4—6 час. он больше выявляется в органах, тканях и жидкостях плода, за исключением мочи и ткани почек матери. Это говорит о несколько позднем проникновении препарата в организм плода, но концентрация его на высоком уровне сохраняется значительно дольше. Если в мышцах скелета матери неомицин не обнаруживается через 4 час., в коже и мышцах сердца—через 12 час., в легких—через 24 час., то у плода соответственно не обнаруживается через 12—24—24 час. и 2 дня.

Интересно, что по сравнению с мышцами скелета неомицин больше накапливается и дольше сохраняется в легких и мышцах сердца матери и плода. Если в мышцах сердца матери наивысшая концентрация его—13,5 ед/г, у плода—15 ед/г, то в мышцах скелета соответственно—9,3 и 8,9 ед/г. По сравнению с сердцем, в легких плода концентрация неомицина медленно нарастает, но больше и дольше обнаруживается в высоких концентрациях. Если в сердце плода он достигает максимальной концентрации через 3 час. после введения и не обнаруживается через 12 час., то в легких максимальной концентрации достигает через 4—5 час. и не обнаруживается только на третий день исследования. В сердце матери концентрация неомицина нарастает медленно, достигая максимума через 2 час. и не обнаруживается через 12 час., а в легких он обнаруживается в больших концентрациях уже спустя 30 мин, максимума достигает через 2 час. и не обнаруживается через 24 час.

Самая высокая концентрация неомицина при разных сроках исследования у плода выявлена в почках, хориональной оболочке, суставах конечностей, толстых кишках, трубчатых костях конечностей, плаценте, позвоночнике, содержимом желудка, амниотических оболочках, тонких кишках, околоплодной жидкости, стенках желудка, легких, мышцах сердца, моче, костях черепа, коже, сыворотке крови, мышцах скелета, мочевом пузыре и в глазах. Ни в одной экспозиции опытов неомицин не был обнаружен в головном мозге и печени плода. По сравнению с матерью он во много раз больше обнаруживается и намного дольше сохраняется в кишках плода. Если в стенках толстых кишок у матери максимальная концентрация препарата (9,6 ед/г) выявляется через 30 мин и не обнаруживается через 12 час., то в кишках у плода максимальной концентрации (57,6 ед/г) он достигает через 3 дня и не обнаруживается только на шестой день после введения. Такую резкую разницу в концентрации неомицина в стенках тонких кишок матери и кишках плода мы объясняем тем, что в определенное время, в частности в последние дни беременности, происходит поглощение плодом околоплодной жидкости,

содержащей очень высокую концентрацию препарата. Об этом свидетельствует и большая концентрация неомидина в слизистой содержимого желудка плода (через 24 час. — 50,8 ед/мл). Кроме того, предыдущими нашими исследованиями [9] установлено, что антибиотики группы моноидина плохо всасываются через стенки желудочно-кишечного тракта. Известно также, что из желудочно-кишечного тракта плода жидкость всасывается в организм, а образующийся меконий выделяется после рождения. Иначе говоря, в кишках плода за счет поглощенной околоплодной жидкости, содержащей высокую концентрацию неомидина, происходит концентрирование препарата, вследствие чего там он выявляется в больших концентрациях и сохраняется значительно долгое время.

В первые сроки исследования неомидин больше выявляется в тонких отделах кишечника плода, с 6-го по 24-й час. наблюдается приблизительно уравнение концентрации его в тонких и толстых отделах кишечника, а начиная с 48-го часа в толстых отделах кишечника препарат выявляется в больших количествах примерно в 1,7 раза. В кишечнике плода концентрация препарата достигает максимума на 2—3-й день исследования, затем наблюдается спад, а на 6-й день он не обнаруживается.

Привлекает внимание еще и то, что в течение 4 час. после введения неомидина заметно больше обнаруживается в плаценте матери, а с шестого часа — почти в 2 раза больше выявляется в плаценте плода. Кроме того, заметно высокая концентрация его выявляется в плаценте плода и матке до третьего дня после введения, а в плаценте матери со второго дня наблюдается резкое понижение количества препарата. Неомидин не был обнаружен в плаценте матери через 6 дней после введения, в матке — через 8 дней, а в плаценте плода — через 10 дней. Эти данные свидетельствуют о том, что неомидин легко переходит в плаценту плода, но обратный процесс происходит медленнее.

В значительных концентрациях неомидин обнаруживается в склере, роговице, сетчатке, стекловидном теле глаз и трубчатых костях конечностей у матери, а у плода — в костях, суставах конечностей, костях черепа, яблочке глаз, мочевом пузыре и в моче (содержимом мочевого пузыря). Мочу плода не всегда нам удавалось выделять, только через 3,5 и 12 час. Поэтому самая высокая концентрация препарата в наших опытах в моче плода — лишь 12 ед/мл, которую нельзя считать пределом. Это, конечно, ничтожное количество, но этот факт еще раз показывает, что почки плода в последние дни беременности функционируют полноценно.

Таким образом, при однократном введении в дозе 50000 ед/кг живого веса, неомидин в разные сроки проникает во все органы, ткани и жидкости матери и плода, сохраняясь в некоторых органах до 23-го дня.

Ереванский зооветеринарный институт,

кафедра микробиологии

Поступило 29.XI 1972 г.

Ա. Գ. ՆՈՒՐԱԶՅԱՆ

ՆՆՈՄԻՑԻՆԻ ԹԱՓԱՆՅՈՒՄԸ, ԲԱՇԽՈՒՄԸ ԵՎ ՊԱՀՊԱՆՈՒՄԸ ՀՂԻ ՃԱԳԱՐՆԵՐԻ
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՊՏՈՒՂՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Փորձերը դրվել են հղի ճագարների վրա: Նեոմիցինը ներարկվել է ներմկանային միանվագ 1 կգ կենդանի քաշին 50000 միավոր: Ճագարները մորթվել են 29—30 օրական հղիության հասակում, նեոմիցինը սրսկելուց 0,5—1—1,5—2—3—4—6—12—24 ժամ և 2—3—4—5—6—8—10—13—16—20 և 23 օր հետո: Մինչև 24 ժամը յուրաքանչյուր ժամկետի համար վերցվել է 2—3, իսկ հետագա ժամկետների համար՝ 1—2 ճագար:

Փորձերի արդյունքները ցույց են տալիս, որ նեոմիցինը միանվագ սրսկելիս, 30 րոպեի ընթացքում, թափանցում է մոր և պտղի օրգանների, հյուսվածքների և հեղուկների մեծամասի մեջ: Մոր օրգաններում, հյուսվածքներում և հեղուկներում նեոմիցինի քանակը առավելագույն չափի հասնում է 1,5—2 ժամվա ընթացքում: Սրսկելուց 3—4 ժամ հետո մոր և պտղի օրգանների, հյուսվածքների և հեղուկների մեծամասի մեջ նկատվում է նեոմիցինի իստոթյան հավասարում: Պտղի օրգանների, հյուսվածքների հեղուկների մեջ նեոմիցինի քանակը առավելագույնի հասնում է 4—6 ժամվա ընթացքում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Нуразян А. Г. Известия с.-х. наук, Ереван, 3, 1971.
2. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 24, 5, 1971.
3. Нуразян А. Г. Известия с.-х. наук. Ереван, 10, 1971.
4. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 25, 1, 1972.
5. Нуразян А. Г. Известия с.-х. наук, Ереван, 2, 1972.
6. Нуразян А. Г. Антибиотики, М., 3, 1973.
7. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т. Докл. Совещ. по вопросу улучшения использования антибиотиков и координации научных исследований по этой проблеме. Горки, 1969.
8. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т. Совместный Югославский симп. по применению антибиотиков и других препаратов в ветеринарии. М., 20—23 мая, 1969, Загреб, 1970.
9. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Оганесян М. А., Акоюн З. М. Известия с.-х. наук. Ереван, 8, 1965.