

УДК 618.2:615.779.932

А. Г. НУРАЗЯН, А. О. СУКИАСЯН

ПРОНИКНОВЕНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СОХРАНЕНИЕ
ПЕНИЦИЛЛИНА В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ
КРОЛЬЧИХ И ИХ ПЛОДОВ

В статье описаны закономерности циркуляции пенициллина в организме крольчих 29—30-дневной беременности и их плодов. Установлено, что препарат в различных бактерицидных концентрациях обнаруживается во всех исследуемых 55 органах, тканях и жидкостях матерей и плодов, кроме хрусталика глаза матери. Пенициллин не выявляется, или обнаруживаются только следы в большинстве органов у матери через 6, а у плодов через 12 часов после введения. В некоторых материалах матери и плода препарат сохраняется до 4 дней.

Опыты проводили на крольчихах со сроком беременности 29—30 дней. Пенициллин вводили внутримышечно, однократно, в дозе 50.000 ед/кг. После введения препарата крольчих забивали через 0,5—1—2—3—4—6—12—24 часов, 2 и 4 дня. Каждую экспозицию опытов проводили на 2, а некоторые—на 3 крольчихах. Концентрацию антибиотика в тонких и толстых кишках, стенках желудка, хориональной и амниотической оболочках определяли у каждого плода в отдельности, или же в смеси от 2—3 плодов. Остальные органы плодов были взяты вместе или же в смеси от 2—3 плодов. При необходимости опыты с некоторыми органами и тканями повторяли через 6—8 часов.

В органах, тканях и жидкостях матерей и плодов определяли концентрацию антибиотика методом диффузии в агар. Стандарт антибиотика применяли в концентрации 0,05 ед/мл, которую готовили из оставшегося в флаконе раствора антибиотика после введения животным. Для получения гомогената ткани растирали в фарфоровой ступке в смеси с кварцевым песком и фосфатным буфером № 4 (рН=6,8—7,0). В качестве тест-микроба использовали споры *Bac. mycoides* HB (гладкий вариант) в количестве 2,5 мл на 1 мл расплавленной среды № 23. Зараженную среду в чашки наливали одним слоем по 10 мл. Зоны задержки учитывали через 8—10 часов после пребывания чашек в термостате при 26—28°C. Средние данные опытов приведены в табл. 1 и 2 с указанием $\pm$ разницы средней концентрации между максимальным и минимальным колебанием.

Из табл. 1 и 2 видно, что пенициллин проникает во все исследуемые органы, ткани и жидкости матери и плодов, кроме хрусталика глаза матери, в концентрации, во много раз превышающей бактерицидную.

Самая высокая концентрация пенициллина при разных сроках исследования у матери выявлена в моче, стенках лоханки почек, мозго-

вом и корковом слоях почек, сыворотке крови, желчи, легких, мышцах сердца, ткани вымени, коже, матке, плаценте матери, поджелудочной железе, подкоже, яичниках, молоке, надпочечниках, плаценте плода, белочной оболочке глаза, костном мозгу, селезенке, жидкости передней камеры глаза, стенках тонких кишок, мышцах скелета, роговице и сетчатке глаза, стекловидном теле глаза, головном и спинном мозгу, трубчатых костях конечностей и печени.

Наивысшая концентрация антибиотика в органах и тканях у матери обнаруживается после дачи препарата через 0,5 часа, затем наблюдается быстрое и резкое понижение концентрации, и через час концентрация препарата уменьшается в среднем в 2 раза, через 2 часа—в 10, а через 3 часа (в некоторых органах)—в 50 раз и более. В течение шести часов пенициллин не был обнаружен в большинстве органов и тканей.

Следы пенициллина были выявлены у матери в трубчатой кости и стекловидном теле глаза через 2 часа, в головном и спинном мозгу, мышцах скелета, подкоже, печени, жидкости передней камеры, сетчатке и роговице глаза—через 3, в надпочечниках, яичниках, коже, селезенке и белочной оболочке глаза—через 4, в мышцах сердца, поджелудочной железе, стенке тонкой кишки и сыворотке крови—через 6; сравнительно дольше пенициллин сохраняется в легких, костном мозгу, ткани вымени, матке, стенке лоханки почек и моче—24 часа; еще дольше—в плаценте плода и матери—2 дня, в мозговом и корковом слоях почек—4 дня, а в желчи к 4-му дню выявлено 0,37 ед/мл, концентрация, которая вызывает зону задержки в 7,4 раза больше, чем стандарт.

Пенициллин выделяется из организма в основном с мочой и желчью в первые часы после введения. Он больше выявляется также в органах, имеющих непосредственную связь с внешней средой (легкие, кожа, белочная оболочка глаза), а также в органах, выделяющих гормоны, какими являются поджелудочная железа, надпочечники и яичники. По сравнению с мышцами скелета пенициллин больше выявляется в легких—в 5,5, сердце—4,8, коже—4,4, поджелудочной железе—2,96, яичниках—2,4 и надпочечниках—2,1 раза.

Интересно отметить, что пенициллин в среднем в 2 раза больше выявляется в стенках лоханки, чем в мозговом слое почек, а в последнем в 2 раза больше, чем в корковом слое почек. Однако, если в стенках лоханки почек следы препарата выявляются в течение 24 часов, то в корковом и мозговом слоях почек следы препарата обнаруживаются до 4-го дня после введения.

В моче и желчи концентрация препарата колеблется в очень высоких пределах, что можно объяснить индивидуальностью задержки мочи и желчи в мочевом и желчном пузырях. Заслуживает внимания, что в моче пенициллин не обнаруживается уже на второй день исследования, а в корковом и мозговом слоях почек через 4 дня следы препарата еще выявляются. Это говорит о том, что, как и другие антибио-

Таблица 1

Сохранение пенициллина в организме беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата в ед/г и ед/мл через									
	0,5 ч.	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	6 ч.	12 ч.	24 ч.	2 дня	4 дня
Головной мозг	0,51±0,19	0,53±0,07	0,04±0,02	сл.	0					
Спинальный мозг	0,46±0,08	0,28±0,07	0,04±0,02	сл.	0					
Костный мозг	3,55±0,45	2,0±0,28	0,41±0,09	0,15±0,05	0,1±0,02	0,04±0,02	0,04±0,01	сл.	0	
Поджелудочная железа	7,7±1,0	5,34±0,26	0,75±0,08	0,06±0,04	0,06±0,02	0	0			
Надпочечники	5,57±0,57	3,44±0,92	0,57±0,23	0,09±0,06	сл.	0				
Яичники	6,32±0,37	2,97±0,17	0,42±0,18	0,12±0,1	сл.	0				
Кость трубчатая	0,39±0,02	0,26±0,08	сл.	0						
Мышцы	2,59±0,59	1,37±0,11	0,2±0,03	сл.	0					
Подкожа	6,8±0,44	3,31±0,68	0,57±0,2	сл.	0					
Кожа	11,5±0,76	10,3±0,98	1,94±0,29	0,49±0,31	сл.	0				
Печень	0,25±0,02	0,06±0,02	0,02±0,01	сл.	0					
Селезенка	3,2±0,34	2,4±0,55	0,5±0,2	0,28±0,08	0,09±0,01	0				
Сердце	12,7±2,1	5,2±0,6	1,14±0,3	0,19±0,07	0,04±0,03	сл.	0			
Легкие	14,2±3,7	5,9±1,14	1,42±0,2	0,4±0,1	0,15±0,14	сл.	сл.	сл.	0	
Стенки тонкой кишки	2,79±0,58	1,27±0,43	0,6±0,17	0,13±0,07	сл.	сл.	0			
Жидкость передн. камеры глаза	0,54±0,12	2,81±0,13	0,2±0,05	сл.	0					
Стекловидное тело глаза	0,57±0,07	0,57±0,12	0,17±0,06	0						
Хрусталик глаза	0	сл.	0	сл.	0					
Сетчатка глаза	1,17±0,17	1,34±0,24	0,26±0,05	сл.	0					
Роговица глаза	0,97±0,05	1,36±0,36	0,17±0,02	сл.	0					
Белочная оболочка глаза	3,75±0,27	2,67±0,45	0,69±0,25	0,2±0,1	сл.	0				
Молоко			6,3±0,67	0,63						
Вымя	11,63±1,52	5,39±1,1	3,4±1,2	1,75±0,25	1,2±0,6	1,64±0,21	0,13±0,03	сл.	0	
Плацента плода	5,48±0,72	4,86±0,14	1,8±0,54	0,58±0,23	0,35±0,09	0,06±0,03	0,01±0,001	сл.	сл.	
Плацента матери	8,43±0,47	9,95±0,55	3,4±1,6	2,1±0,4	1,8±0,4	0,55±0,06	0,02±0,01	сл.	сл.	
Матка	10,8±1,2	7,14±0,96	3,1±0,35	2,0±0,3	0,77±0,22	0,1±0,02	0,02±0,004	сл.	0	
Стенки лоханки почек	425,3±75,0	264,0±54,0	21,8±7,7	20,4±4,6	7,5±2,7	5,6±1,27	0,89±0,63	сл.	0	
Мозговой слой почек	171,9±28,9	208,0±38	19,1±6,1	10,0±2,0	4,0±1,0	3,2±0,86	0,4±0,34	0,03±0,01	0,015±0,004	сл.
Корковый слой почек	90,3±13,0	44,9±3,2	7,4±1,7	5,6±1,6	1,6±0,7	0,8±0,1	0,2±0,1	0,04±0,005	0,03±0,03	сл.
Сыворотка крови	86,5±7,0	26,6±2,8	3,4±0,3	2,0±0,3	0,62±0,47	сл.	0			
Желчь	40,4±5,6	33,0±7,8	18,1±	14,0±4,0	22,2±6,2	28,6±21,8	11,3±5,0	1,8±0,2	1,3±0,3	0,37±0,02
Моча	5830,0±1170,0	23950,0±5750,0	3170,0±1370,0	1060,0±560,0	169,5±132,9	30,9±12,8	4,61±2,3	0,09±0,01	0	

Таблица 2

Сохранение пенициллина в организме плодов беременных крольчих

Исследуемый материал

Содержание препарата в ед/г и ед/мл через

0,5 ч.

1 ч.

2 ч.

3 ч.

4 ч.

6 ч.

12 ч.

24 ч.

2 дня

4 дня

Головной мозг	0,14±0,04	0,14±0,05	0,06±0,02	сл.	0					
Печень	0,32±0,05	0,35±0,04	0,12±0,02	0,06±0,01	0,08±0,02	0,017±0,002	0			
Желчный пузырь	0,55±0,05	0,91±0,27	1,9±0,64	0,5±0,3	0,9±0,2	0,14±0,02	0,1±0,015	0,063±0,01	0,01±0,01	сл.
Яблочки глаза	0,71±0,12	0,85±0,41	0,41±0,06	0,26±0,07	0,34±0,14	0,08±0,01	сл.			
Легкие	0,46±0,04	1,84±0,45	0,88±0,07	0,76±0,44	1,45±0,25	0,11±0,03	сл.			
Сердце	0,86±0,07	1,33±0,6	0,26±0,02	0,11±0,04	0,17±0,01	0,015±0,015	сл.			
Мышцы	1,34±0,29	1,18±0,2	0,48±0,04	0,25±0,1	0,19±0,02	0,01±0,008	0			
Кожа	1,5±0,09	1,49±0,5	0,76±0,09	0,3±0,15	0,25±0,04	0,05±0,008	сл.			
Кишки тонкие	1,0±0,22	1,15±0,64	0,5±0,23	0,53±0,54	1,1±0,32	0,9±0,27	0,12±0,2	сл.	сл.	0
Кишки толстые	1,1±0,24	0,98±0,44	0,4±0,008	0,55±0,73	1,0±0,35	0,81±0,11	0,47±0,22	0,03±0,03	сл.	0
Стенка желудка	0,77±0,16	0,9±0,41	0,88±0,32	1,16±0,4	2,82±0,46	1,36±0,19	0,7±0,11	0,14±0,025	0,031±0,007	0
Содержимое желудка	0,35±0,07	3,33±0,56	5,54±2,1	5,45±1,7	9,1±1,1	3,9±0,69	3,8±1,39	0,55±0,07	0,23±0,02	сл.
Мочевой пузырь	2,63±0,45	2,85±1,1	5,57±2,55	3,05±0,25	2,5±0,3	0,56±0,11	0,04±0,02	сл.	0	
Содержимое мочевого пузыря	15,9	—	21,75	—	18,25±1,75	5,52±0,52	0,32±0,09	сл.	0	
Почки	2,0±0,18	3,1±0,15	1,19±0,24	1,32±0,52	0,75±0,05	0,31±0,09	0,08±0,008		0,023±0,004	
Кость черепа	1,2±0,28	1,66±0,22	0,43±0,06	0,19±0,04	0,2±0,03	сл.	0			
Кость трубчатая	0,99±0,13	2,1±0,58	0,35±0,05	0,22±0,04	0,2±0,02	0,028±0,004	0			
Суставы конечностей	1,29±0,12	0,87±0,28	0,38±0,09	0,16±0,05	0,15±0,02	0,02±0,003	0			
Позвоночник	0,98±0,22	0,84±0,2	0,26±0,005	0,1±0,002	0,1±0,005	±0,011				
Сыворотка крови	2,77±0,33	2,67±0,3	1,1±0,2	0,85±0,35	1,1±0,1	0,18±0,03	0,004±0,001	0		
Околоплодная жидкость	6,5±0,55	9,68±0,23	8,65±0,65	7,7±1,3	8,75±0,75	2,51±0,31	0,6±0,03	0		
Амниотическая оболочка	9,31±2,7	8,64±3,7	4,74±1,5	3,67±2,1	4,6±0,7	1,1±0,39	0,21±0,23	сл.	сл.	0
Хориональная оболочка	8,1±1,27	6,35±1,35	1,64±0,7	2,0±0,5	2,43±0,5	0,76±0,18	0,05±0,06	сл.	0,015±0,003	сл.

тики, пенициллин тоже до некоторой степени связывается с белками или коллоидами тканей почек.

Надо отметить, что в желчи пенициллин обнаруживается во много раз больше и сохраняется несравнимо дольше, чем в паренхиме печени. Если в паренхиме печени наивысшая концентрация его составляет всего 0,25 ед/г, то в желчи она составляет 40,4 ед/мл, т. е. в 161 раз больше. Это говорит о том, что в паренхиме печени пенициллин долго не задерживается и быстро переходит в желчь. Кроме того, в паренхиме печени уже через 4 часа пенициллин не обнаруживается, а в желчи спустя 4 дня концентрация препарата еще составляет 0,37 ед/мл. Это можно объяснить тем, что в тканях организма матери и плодов долго сохраняется связанный антибиотик, который ничтожными количествами, постепенно отщепляясь от белков и коллоидов, переходит в кровь, отсюда в печень и выделяется в желчь.

Самая высокая концентрация пенициллина в разные сроки исследования выявлена у плода в содержимом мочевого пузыря, околоплодной жидкости, амниотической оболочке, в содержимом желудка, хориональной оболочке, в стенках мочевого пузыря, почках, стенках желудка, сыворотке крови, трубчатых костях конечностей, легких, костях черепа, коже, мышцах сердца, мышцах скелета, суставах конечностей, тонких и толстых кишках, желчном пузыре с желчью, позвоночнике, лапках, глазах, печени и в головном мозгу.

В органах, тканях и жидкостях плода пенициллин достигает максимальной концентрации от 0,5 до 1 часа после введения препарата, а в некоторых органах еще позже (в стенках мочевого пузыря—через 2, желчном пузыре с желчью—2—4, содержимом и стенках желудка—через 4 часа).

По сравнению с матерью в организме плода пенициллин достигает максимальной концентрации несколько позже, и снижение концентрации препарата происходит медленнее. Так, если у матери через 6 часов из 32 исследуемых материалов препарат не обнаруживается или обнаруживаются следы в 22, то у плода из 23—только в 2 (в головном мозгу и костях черепа).

Интересно, что пенициллин специфично больше накапливается в околоплодных жидкостях и оболочках и почках плода. Как и у матери, самая высокая концентрация пенициллина обнаруживается в моче плода. Этот факт говорит о том, что почки плода в последние дни беременности функционируют полноценно.

По сравнению с печенью в желчи с желчным пузырем плода концентрация пенициллина в 3 раза выше. Если учесть, что желчь была взята не в чистом виде, а в смеси, во много раз превышающей количество ткани печени и желчного пузыря, то можно предположить, что концентрация пенициллина в желчи будет в десятки раз больше полученной концентрации, т. е. как у матери. Это говорит о том, что желчевыделительная функция и вообще функция печени плода в последние дни беременности также функционируют полноценно.

Немаловажный интерес представляет и то, что очень высокая концентрация пенициллина выявляется в содержимом желудка, а в кишечнике—значительно меньше, в 8 раз. Это можно объяснить тем, что в последние дни беременности происходит поглощение плодом околоплодной жидкости, содержащей очень высокую концентрацию препарата. Как известно, пенициллин не устойчив к воздействию желудочного сока. Следовательно, не вызывает сомнения, что в последние дни беременности железы желудка плода функционируют полноценно, вследствие чего пенициллин разрушается или инактивируется и не полностью попадает в кишечник плода.

Интересно отметить, что концентрация пенициллина довольно сильно варьирует в органах, тканях и жидкостях плодов не только разных крольчих, но и отдельных плодов одной и той же крольчихи. Так, колебание средней концентрации пенициллина в некоторых органах плодов отдельных крольчих составляет: в содержимом желудка 3,4 и 7,6 ед/мл, в тонких кишках 0,71 и 2,0, мышцах сердца—0,6 и 1,9, почках—2,1 и 4,1, амниотических оболочках—6,8 и 12,2, в глазах—0,61 и 1,41 ед/г. Колебание концентрации пенициллина в некоторых органах отдельных плодов одной крольчихи составляет в содержимом желудка—2,8 и 4,1, мышцах сердца—0,6 и 1,6, тонких кишках—0,73 и 2,0, толстых кишках—0,65 и 1,55, почках—1,41 и 2,97, амниотических оболочках—4,8 и 12,2, в трубчатых костях—0,8 и 1,3, глазах—1,0 и 1,4 ед/г и т. д. Эти цифры свидетельствуют о специфичности и индивидуальности проникновения и распределения пенициллина в организме плодов беременных крольчих.

Полученные нами данные должны учесть медицинские и ветеринарные специалисты соответствующей области медицинской службы и ветеринарные врачи при назначении пенициллинотерапии беременным.

Кафедра микробиологии
Ереванского зооветеринарного института

Поступила 13/XII 1973 г.

Ա. Գ. ՆՈՒՐԱԶՅԱՆ, Հ. Հ. ՍՈՒԲԻՍՅԱՆ

ՊԵՆԻՑԻԼԻՆԻ ԹԱՓԱՆՑՈՒՄԸ, ԲԱՇԽՈՒՄԸ ԵՎ ՊԱՀՊԱՆՈՒՄԸ ՀԳԻ ՀԱԳԱՐՆԵՐԻ
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՊՏՈՒՂՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆՆԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Պենիցիլինը ներարկվել է ներմկանային, միանվագ, 1 կգ քաշին 50.000 միավոր: Ճագարները մորթվել են պրեպարատը սրսկելուց 0,5—1—2—3—4—6—12—24 ժամ, 2 և 4 օր հետո հղուիթյան 29—30 օրական ժամկետում: Մոր օրգաններում, հյուսվածքներում և հեղուկներում պենիցիլինն առավելագույն քանակությամբ հայտնաբերվել է 0,5, իսկ պտղի մոտ՝ 0,5—1 ժամվա ընթացքում: Պենիցիլինը հայտնաբերվել է մոր և պտղի ստուգված բոլոր 55 նմուշներում, բացառությամբ մոր աչքի ոսպնապակու: Մոր և պտղի որոշ օրգաններում պրեպարատը հայտնաբերվել է մինչև 4-րդ օրը: