

А. Г. НУРАЗЯН

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

Окситетрациклин, введенный перорально, обнаруживался во всех исследованных материалах, исключая головной мозг матери и плодов и спинной мозг матери. Наивысшая концентрация окситетрациклина в органах и тканях у матери выявляется через 1—3 часа, сохраняясь до 6 часов, а минимальная концентрация препарата у плода обнаруживается через 3—6 часов. Препарат больше выявляется у плода в моче, костях, околоплодных оболочках и жидкостях, а у матери в моче, желчи, тканях желудочно-кишечного тракта, сыворотке крови и в слоях почек.

Материал и методика. Окситетрациклин задавали крольчихам перорально однократно в дозе 150.000 ед/кг в таблетках. Крольчихи, достигшие 29—30-дневной беременности, забивались через 1—3—6—9—12—24 часа и 2—3 дня после введения препарата. Каждый срок испытания проводился на 3—4 крольчихах. Концентрацию антибиотика в органах, тканях и жидкостях определяли методом диффузии в агар. Стандарт антибиотика применяли в концентрации 0,5—1,0 ед/мл, который приготавливали из смеси растертых 2—3 таблеток окситетрациклина, оставшихся во флаконе после дачи перорально. Основной раствор стандарта приготавливали в 0,01 н. растворе дымчатой соляной кислоты, а рабочие разведения стандарта и разведение гомогенатов исследуемых материалов—в цитратно-солянокислом буфере (рН 5,0—5,2). В качестве тест-микроба использовали споры культур *Subtilis L₂* в количестве 2,5 млн/мл расплавленного агара, т. е. в 10—12 раз меньше общепринятого. Зараженную среду (среда № 28, рН 6,1—6,3) наливали в чашки одним слоем по 10 мл. Зоны задержки учитывали через 7—8 часов после пребывания чашек в термостате при 26—28°C. Средние данные опытов приведены в табл. 1 и 2 с указанием \pm разницы колебания между минимальной и максимальной концентрациями.

Результаты опытов (табл. 1 и 2) показывают, что окситетрациклин в различных бактерицидных концентрациях обнаруживается во всех исследованных нами 48 органах, тканях и жидкостях матери и плодов, кроме головного мозга матери и плодов и спинного мозга матери. В органах, тканях и жидкостях плода препарат выявляется в количестве, в несколько раз меньшем, чем у матери.

Наивысшая концентрация окситетрациклина в органах и тканях у матери выявляется через 1—3 часа после дачи препарата, причем

уровень высокой концентрации почти без существенных снижений (в 1,1—1,5 раза) сохраняется в течение 6 часов, за исключением тканей стенки желудка и тонкой кишки (в 3,9—2,3 раза), а в моче, желчи, молоке и тканях стенки слепой, ободочной и прямой кишок еще наблюдается некоторое повышение концентрации (соответственно—1,8; 1,7; 1,2; 1,5; 3,0; 7,5 раза). Резкое понижение концентрации препарата наблюдается через 9 часов после его дачи, причем наибольшее снижение отмечено в крови (в 17 раз), в тканях стенки желудка (в 15,5) и тонкой кишки (в 8), в мышцах (в 10,8), костном мозгу (в 8), сердце (в 6,5) и селезенке (в 5,3 раза). Слабо снижается концентрация препарата в желчи (1,2), матке (1,6), моче (2,0), молоке (2,1) и тканях слоев почек (1,9—2,4). Спустя 12 часов после дачи препарата концентрация снижается в 2,1—116 раз. Сильно снижается концентрация в тканях желудка (в 116 раз), тонкой (в 69,7), слепой (в 11,2) и ободочной кишок (в 11,9 раз), сердце (в 13), мышцах (в 10,8), костном мозгу (в 8), селезенке (в 8) и т. д., а в сыворотке крови из трех крольчих препарат выявлен в виде следов только у одной. Слабо снижается концентрация в желчи (в 2,1), молоке (в 2,6), моче (в 2,7) и в тканях слоев почек (в 3,0—3,7 раза). Через 24 часа из 24 исследованных материалов окситетрациклин не обнаруживался или выявлялись его следы в 12, а в остальных случаях его концентрация снижалась в 5 (стенки прямой кишки)—156 раз (стенки желудка). Окситетрациклин дольше выявляется (2 дня) в моче (2,6 ед/мл), желчи (0,7 ед/мл), стенках слепой кишки (0,2 ед/мл) и корковом слое почек (0,1 ед/г), причем в моче и стенке слепой кишки препарат выявляется и через 3 дня после дачи, это свидетельствует о том, что, несмотря на то, что через 3 дня после дачи окситетрациклин в органах и тканях не обнаруживается, однако он в них сохраняется и, постепенно отщепляясь, выделяется с мочой.

Наивысшая концентрация окситетрациклина в органах, тканях и жидкостях у плода обнаруживается после дачи препарата через 3 часа, а в костях, околоплодных оболочках и жидкостях—через 6 часов. Во всех исследованных материалах плода высокая концентрация препарата почти без существенных колебаний удерживается в течение 6 часов. Резкое снижение концентрации препарата наблюдается через 9 часов после его дачи (в 1,4—7,4 раз). Сильно снижается концентрация препарата в сыворотке крови (в 7,4 раза), амниотической и хориональной оболочках (в 5,3 и 3,7), коже (в 4,7), глазном яблоке (в 4,6), почках (в 4,0); слабо снижается в моче (в 1,7), тонких кишках (в 1,8) и костях (в 2,0—2,7 раза). Еще сильнее снижается концентрация через 12 часов после дачи препарата, причем из 24 исследованных материалов препарат не обнаруживался или выявлялся как следы в 10, а в остальных материалах снижение составляет от 2 до 10 раз. Более сильно снижается концентрация препарата в моче (в 8,5), околоплодной жидкости (в 10), оболочках (в 5,5—7,0) и почках (в 6 раз), а слабее—в костях черепа, конечностях и суставах; причем только в последних

Таблица 1

Сохранение окситетрациклина в организме беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата в ед/г и ед/мл через							
	1 ч.	3 ч.	6 ч.	9 ч.	12 ч.	24 ч.	2 дня	3 дня
Головной мозг	0	0	0	0	0	—	—	—
Спинальный мозг	0	0	0	0	0	—	—	—
Мышцы	0,9±1,4	1,4±1,3	0,8±0,7	0,13±0,3	0,13±0,3	± сл	0	—
Костный мозг	0,8±1,1	0,5±0,6	0,4±0,5	сл	0,1±0,3	0	—	—
Селезенка	1,4±1,6	1,6±1,1	1,4±0,6	0,3±0,5	0,2±0,4	сл	0	—
Печень	2,6±3,7	2,8±2,4	2,5±0,7	0,9±0,7	0,5±0,5	0,3±0,6	0	—
Сердце	1,0±1,5	1,3±1,1	0,9±0,7	0,2±0,5	0,1±0,2	± сл	0	—
Легкие	1,5±1,0	1,8±1,4	1,3±0,5	0,5±0,7	0,33±0,2	сл	0	—
Стенки желудка	23,2±24,0	10,0±8,0	6,0±5,0	1,5±1,5	0,2±0,2	0,17±0,4	0	0
Стенки тонкой кишки	27,9±15,0	20,0±15,0	12,0±7,0	3,5±3,2	0,4±0,5	0,3±0,6	± сл	± сл
Стенки слепой кишки	20,0±9,4	25,0±21,4	30,2±17,0	9,0±7,0	2,7±2,0	2,2±1,6	0,2±0,6	± сл
Стенки ободочной кишки	6,0±4,0	14,9±11,0	19,1±18,0	4,0±5,0	1,6±0,8	1,7±1,7	± сл	0
Стенки прямой кишки	0,8±0,5	2,2±3,0	6,0±4,9	2,0±2,2	0,8±0,7	1,3±1,2	± сл	0
Молоко	1,1±0,2	0,9±0,6	1,3±1,0	0,6±0,6	0,5±0,4	0,2	—	—
В ы м я	1,3±1,0	1,8±1,8	1,1±1,0	0,5±0,5	0,4±0,5	± сл	0	—
Плацента плода	0,4±0,7	0,8±1,2	1,0±0,7	0,33±0,4	0,23±0,3	± сл	0	—
Плацента матери	0,7±0,4	1,3±1,7	1,3±0,7	0,43±0,6	0,3±0,3	сл	0	—
М а т к а	1,3±0,9	1,8±2,1	1,8±1,0	0,5±0,5	0,4±0,2	сл	0	—
Стенки почечной лоханки	3,9±3,0	5,3±3,7	3,5±1,7	2,2±2,4	1,5±0,9	0,2±0,4	0	0
Мо-говой слой почек	5,8±2,2	7,5±6,5	5,7±3,8	4,0±3,0	2,6±1,4	0,4±0,7	± сл	0
Корковый слой почки	13,0±12,0	13,0±13,8	10,0±8,0	6,0±5,0	3,8±2,6	0,6±0,6	0,1±0,3	0
Сыворотка крови	1,2±1,2	1,7±1,8	1,0±0,7	0,1±0,2	—	0	—	0
Желчь	17,4±12,5	25,6±16,8	30,0±21,6	24,2±14,0	14,0±6,0	4,0±5,0	0,7±0,8	0
М о ч а	100,0±135,5	160,3±94,0	182,0±146,0	93,3±40,1	68,0±56,0	26,2±29,2	2,6±5,2	± сл

Таблица 2

Сохранение окситетрациклина в организме плодов беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата в ед/г и ед/мл через						
	1 ч.	3 ч.	6 ч.	9 ч.	12 ч.	24 ч.	2 дн.
Головной мозг	0	0	0	0	0	0	—
Печень	0,08±0,19	0,33±0,5	0,3±0,3	0,12±0,2	сл	0	—
Желчный пузырь	0,21±0,25	0,6±1,0	0,6±0,4	0,17±0,3	сл	0	—
М о ч а	0	0,9±1,0	1,7±1,7	1,0±1,7	0,2±0,4	0	—
Мочевой пузырь	0,05±0,15	0,27±0,3	0,5±0,7	0,2±0,4	сл	0	—
Глазное яблоко	0,03±0,12	0,23±0,3	0,13±0,2	0,05±0,15	сл	0	—
К о ж а	0,07±0,28	0,33±0,4	0,17±0,2	0,07±0,21	± сл	0	—
Мышцы	0,09±0,21	0,34±0,4	0,2±0,2	0,1±0,2	± сл	0	—
Сердце	0,06±0,14	0,29±0,42	0,2±0,2	0,1±0,2	сл	0	—
Легкие	0,1±0,24	0,37±0,4	0,33±0,4	0,13±0,2	сл	0	—
Сыворотка крови	0,07±0,2	0,37±0,4	0,17±0,2	0,05±0,15	± сл	0	—
Околоплодная жидкость	0,3±0,2	0,7±0,5	1,0±1,0	0,5±0,8	0,1±0,3	0	—
Лапки	0	0,23±0,3	0,4±0,5	0,17±0,3	0,1±0,3	0	—
Кость черепа	0	0,17±0,2	0,5±0,5	0,23±0,4	0,17±0,4	± сл	0
Кость трубчатая	0	0,24±0,3	0,8±0,7	0,3±0,5	0,33±0,5	± сл	0
Сустав конечностей	± сл	0,3±0,3	0,8±0,8	0,4±0,5	0,3±0,3	± сл	0
Позвоночник	± сл	0,27±0,4	0,6±0,5	0,3±0,2	0,3	± сл	0
П о ч к и	0,15±0,27	0,5±0,5	0,9±0,7	0,23±0,3	0,15±0,3	0	—
Стенки желудка	± сл	0,2±0,3	0,3±0,3	0,13±0,2	0,1±0,3	0	—
Содержимое желудка	0	± сл	0,7±0,9	0,3±0,6	0,2±0,4	0	—
Кишки тонкие	0,07±0,28	0,2±0,25	0,6±0,6	0,33±0,3	0,13±0,2	0	—
Кишки толстые	± сл	0,17±0,3	0,4±0,4	0,15±0,35	0,1±0,2	0	—
Амниотическая оболочка	0,45±0,55	1,0±0,6	1,6±0,9	0,3±0,4	0,23±0,5	0	—
Хорниальная оболочка	0,6±0,7	1,0±0,5	1,5±1,2	0,4±0,5	0,27±0,5	0	—

трех материалах в виде следов препарат был выявлен из трех крольчих у одной через 24 часа.

Окситетрациклин выделяется из организма в основном с мочой и желчью в первые 9 часов после дачи, но высокая концентрация его удерживается до 24 часов, а на второй день выявляется соответственно 2,6 и 0,7 ед/мл.

В очень высокой концентрации препарат обнаруживается в тканях стенок желудочно-кишечного тракта, в значительно высокой концентрации он обнаруживается в тканях слоев почек, причем в корковом слое почек в среднем в 1,7 раза больше, чем в мозговом, а в последнем в 1,4 раза больше, чем в стенке почечной лоханки. Сравнительно больше выявляется препарат в печени, легких, матке.

Самая высокая концентрация окситетрациклина у плода выявлена в моче, околоплодных оболочках и жидкостях, почках и костях. По сравнению с мышцами скелета плода окситетрациклин больше выявляется в моче (в 5,0), в околоплодных оболочках (в 4,7), жидкостях (в 3,0), почках (в 2,7) и костях (в 2,3 раза).

Выводы

1. Окситетрациклин при даче перорально однократно в дозе 150000 ед/кг обнаруживался из 48 исследованных органов, тканей и жидкостей матери и плодов в 45.

2. Окситетрациклин не удается обнаружить в головном мозгу матери и плодов и спинном мозгу матери.

3. Наивысшая концентрация окситетрациклина в органах и тканях у плода выявляется несколько позже, чем у матери.

4. В некоторых исследованиях у матери окситетрациклин выявляется в течение 2 и в моче (следы) 3 дней, а у плода (следы) до 24 часов.

5. В органах, тканях и жидкостях плода концентрация антибиотика выявляется во много раз меньше, чем у матери.

6. В самой высокой концентрации окситетрациклин выявляется у плода в моче, околоплодных оболочках и жидкостях, почках и костях.

Ереванский зооветеринарный институт

Поступила 2/XII 1975 г.

Ա. Գ. ՆՈՒՐԱԶՅԱՆ

ՕՔՍԻՏԵՏՐԱՑԻԿԼԻՆԻ ԹԱՓԱՆՑՈՒՄԸ, ԲԱՇԽՈՒՄԸ ԵՎ ՊԱՀՊԱՆՈՒՄԸ
ՀՂԻ ԶԱԳԱՐՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՊՏՈՒՂՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա. մ փ ո փ ո լ մ

Օքսիտետրացիկլինը ճագարներին տրվել է բերանի միջոցով, միանվագ, 150 000 միավոր/կգ: Ճագարները 29—30 օրական հղիութիւն ժամկետում մորթվել են տետրացիկլինը տալուց 1, 3, 6, 9, 12, 24 ժամ և 2, 3, 4 օր հետո: Փորձերի յուրաքանչյուր ժամկետի համար վերցվել է 3 ճագար:

Հետազոտութեան արդյունքներէց պարզվել է, որ մոր և պտղի 48 ուսումնասիրված օրգաններէց, հլուավաքներէց և հեղուկներէց պրեպարատը չի հայտնաբերվել մոր և պտղի գանգուղեղում և մոր ողնուղեղում, իսկ մի քանի օրգաններում հայտնաբերվել են միայն հետքեր: Պտղի ուսումնասիրված նմուշներում հակաբիոտիկը հայտնաբերվել է մի քանի անգամ քիչ, իսկ առավելագույն քանակութեան հասել է ավելի ուշ, քան մոր մոտ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Нуразян А. Г. Известия с. х. наук, Ереван, 1971, 3, стр. 41.
2. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 1971, 24, стр. 5.
3. Нуразян А. Г. Известия с. х. наук, Ереван, 1971, 10, стр. 25.
4. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 1972, 25, 1, стр. 18.
5. Нуразян А. Г. Известия с. х. наук, Ереван, 1972, 2, стр. 31.
6. Нуразян А. Г. Антибиотики. М., 1973, 3.
7. Нуразян А. Г. Журнал эксперим. и клинич. медицины АН Арм. ССР, XIII, 1973, 3, стр. 15.
8. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 1973, XXVI, 5, стр. 28.
9. Нуразян А. Г. и др. Журнал эксперим. и клин. медицины АН Арм. ССР, 1974, XIV, 3, стр. 52.
10. Нуразян А. Г. и др. Биологический журнал Армении, 1974, XXVII, 7, стр. 31.
11. Нуразян А. Г. и др. Акушерство и гинекология, 1974, 11, стр. 56.
12. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т. Докл. совещ. по вопр. улучшения использования антибиотиков и координации научных исследований по этой проблеме. Горки, 1969.
13. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т. Совместный Югославский симпозиум по применению антибиотиков и других препаратов в ветеринарии. М., 1969, Загреб, 1970.
14. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Оганесян М. А., Акопян З. М. Известия с. х. наук, Ереван, 1965, 8, стр. 37.