

УДК 615.679.931

И. Х. ГЕВОРКЯН, Г. А. ШАКАРЯН, И. А. ОСЕПЯН
Л. А. АМБАРЦУМЯН, А. М. АМБАРЦУМЯН

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И КОНЦЕНТРАЦИЯ ТЕТРАЦИКЛИНА В ОРГАНИЗМЕ КРОЛИКОВ ПРИ ЕГО ПРЯМОКИШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ

Изучалось распределение и концентрация тетрациклина при его прямокишечном введении. Определялась концентрация свободного и связанного антибиотика в 15 органах, тканях и жидкостях организма кролика методом диффузии в агар через 5, 15, 30, 60 мин, 12 и 24 часа. Сравнивали ректальный метод введения препарата с пероральным. Выявлены определенные преимущества введения тетрациклина ректально: быстрая всасываемость, большая концентрация в органах и тканях, преимущественное накопление в органах живота и др.

Эффективность применения антибиотиков при лечении различных заболеваний в значительной степени определяется скоростью их всасывания, распределением в организме, а также уровнем концентрации и длительностью сохранения в крови, органах и тканях. Эти процессы находятся в определенной зависимости как от природы антибиотика, так и от дозы препарата и путей его введения.

В настоящей работе определялась концентрация и продолжительность сохранения тетрациклина в организме кроликов при прямокишечном его введении, которое на практике еще редко применяется. Между тем этот способ введения лекарственных веществ имеет ряд преимуществ, а именно: быстрое всасывание, непосредственное подведение лекарств к очагу поражения, отсутствие необходимости в стерилизации медикаментов и др. В клинике госпитальной хирургии Ереванского медицинского института в течение последних лет данный метод введения антибиотиков был успешно применен более чем у 150 больных с различными заболеваниями брюшной полости [4].

Мы задались целью экспериментально обосновать целесообразность прямокишечного введения антибиотиков.

Предварительно для качественного определения всасывания через прямую кишку в остром опыте животному вводили ректально индигокармин и наблюдали за всасыванием при открытой брюшной полости. В другом случае через прямую кишку вводили контраст-уротраст и производили рентгенографию. Обе серии опытов подтвердили возможность прямокишечного всасывания.

Для количественной оценки данного метода, а именно изучения распределения и концентрации тетрациклина в организме кроликов,

были проведены опыты на кафедре микробиологии Зооветеринарного института.

Материал и методика

Опыты проведены на 22 кроликах породы шиншилла весом 2,0—2,5 кг. Тетрациклин вводили однократно в прямую кишку в дозе 500.000 ед. на голову животного. Распределение свободного и связанного антибиотика изучали в различные сроки (5, 15, 30, 60 мин и 12, 24 часа) после введения препарата. Концентрацию тетрациклина в крови, органах и тканях кроликов определяли методом диффузии в агар, применяя как обычный способ подготовки проб (простая гомогенизация), так и методику предварительной их обработки путем ферментативного гидролиза 2% раствором пепсина, приготовленного на цитратно-солянокислом буфере с рН 5,0—5,2 [1, 2, 3, 5]. Гомогенаты подвергали гидролизу в течение 30 мин на качалке в термостате при 37°C. При этом обычным методом выявляли свободную фракцию антибиотика, а в пробах, подвергнутых гидролизу—свободную и связанную. Результаты опытов приведены в таблице.

Результаты и обсуждение

Тетрациклин, введенный *per rectum* в организм кроликов, очень быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь и через 5 мин после введения обнаруживается во всех исследованных органах, тканях и жидкостях организма, за исключением мочи. Концентрация препарата довольно высокая как в крови (7,56 ед./мл), желчи (44,8 ед./мл), так и в печени (13,3 ед./г), легких (5,61 ед./г), почках и брыжейке кишок (10 ед./г). Часть антибиотика за такой короткий срок успевает вступить в комплексную связь с белками и другими веществами клеток организма и выявляется лишь после ферментативного гидролиза гомогенатов органов и тканей. За счет выявления связанной фракции препарата концентрация его в этих пробах больше, чем таковая, выявленная обычным методом исследования. Связывание тетрациклина в сыворотке крови, легких, сердце составляет около 10% концентрации антибиотика, сравнительно больше—в лимфатических узлах, брыжейке кишок, печени, стенках кишок (15—20%). Аналогичная картина в характере распределения тетрациклина отмечается и в последующие сроки исследования (15, 30 и 60 мин). Тетрациклин в терапевтических концентрациях обнаруживается в крови и во внутренних органах. По сравнению с предыдущим сроком исследования (5 мин) концентрация препарата в 2—3 раза увеличивается в мышцах, селезенке, лимфатических узлах. Процент выявления связанной фракции препарата также высок, особенно в сыворотке крови, печени, мышцах. Препарат накапливается в костном мозгу (в 1,5 раза увеличивается его концентрация). В селезенке и лимфати-

Таблица

Средние данные о распределении тетрациклина в крови, органах и тканях кроликов при прямокишечном введении (в ед./г, ед./мл)

Исследованный биосубстрат	Сроки исследования кроликов											
	5 мин		15 мин		30 мин		60 мин		12 час.		24 час.	
	свободный	связанный	свободный	связанный	свободный	связанный	свободный	связанный	свободный	связанный	свободный	связанный
Сыворотка крови	6,23	1,33	5,31	4,025	5,435	0,98	8,8	2,5	0,49	0,57	0	0
Легкие	4,791	0,42	5,86	0	7,08	0,3	4,2	2,52	0,49	0	0	0
Сердце	2,94	1,11	3,58	1,12	2,635	0,34	2,5	3,42	0,75	0,31	0	0
Печень	10,935	2,36	14,1	9,2	6,36	0,8	14,5	0	1,66	0,006	0	0
Почки	8,51	1,59	14,85	1,05	21,025	4,15	51,625	25,4	5,0	3,4	1,38	0,24
Мышцы	0,31	0,1	1,144	3,85	2,616	0,68	1,825	1,63	0,18	0,18	0	0
Селезенка	2,47	0,315	5,42	1,65	3,393	0,38	2,5	4,2	0,19	0,67	0	0
Лимфатические узлы	1,19	2,25	5,2	0,49	4,0	1,44	3,76	1,24	2,31	0,49	0	0
Костный мозг	1,77	0,33	1,42	0,45	3,0	0,47	3,245	0	2,1	1,51	0	0
Брыжейка	6,04	3,96	4,05	1,53	5,35	0,23	2,39	0,38	1,91	0,41	0	0
Желудок	1,96	0,825	1,34	1,16	2,077	0,99	3,43	0,59	3,93	4,2	0	0
Тонкая кишка	0,7	1,98	2,94	0,64	5,922	0,45	3,68	0,62	4,31	0	0	0
Толстая кишка	0,655	0,815	0,62	0,53	1,96	2,28	2,045	0,67	2,07	0	0	0
Желчь	44,8		48,64		17,23		10,0		14,0		3,74	
Моча	следы		следы		33,48		—		116,5		27,25	

Примечание. Среднее из трех опытов.

ческих узлах отмечается интенсивное связывание тетрациклина. Связанная фракция антибиотика в селезенке превалирует над свободной в 2,5 раза, в лимфатических узлах—в 1,5. В эти же сроки тетрациклин в сравнительно больших концентрациях обнаруживается в почках и моче, что указывает на его выведение из организма.

Через 12 часов после введения антибиотика он обнаруживается в основном в органах желудочно-кишечного тракта и выделяется в большом количестве с мочой (116,5 ед./мл), накапливается и связывается в костном мозгу. По сравнению с другими органами тетрациклин выявляется в нем в 4—5 раз больше, в остальных органах обнаруживается в минимальных (до 1 ед./г) концентрациях.

Через 24 часа после введения антибиотик обнаруживается только в почках, желчи и моче.

Результаты этих опытов доказывают, что при прямокишечном введении тетрациклин быстро всасывается в кровь, проникает во все исследованные органы и ткани и в терапевтических концентрациях удерживается в них продолжительное время (до 12 часов).

Для сравнительной оценки прямокишечного метода с дачей лекарственных веществ рег. ос нами поставлена другая серия опытов, где кроликам (по 3 на каждый срок исследования) тетрациклин вводился в той же дозе внутрь. Кроликов забивали через 5 и 30 мин после введения препарата.

Результаты этих исследований (рис. 1 и 2) показывают, что через 5 мин тетрациклин при применении внутрь в основном обнаруживается в желудке (112 ед./г), тонком отделе кишечника (5,5 ед./г) и сыворотке крови (3,012 ед./мл); в остальных органах он или не выяв-

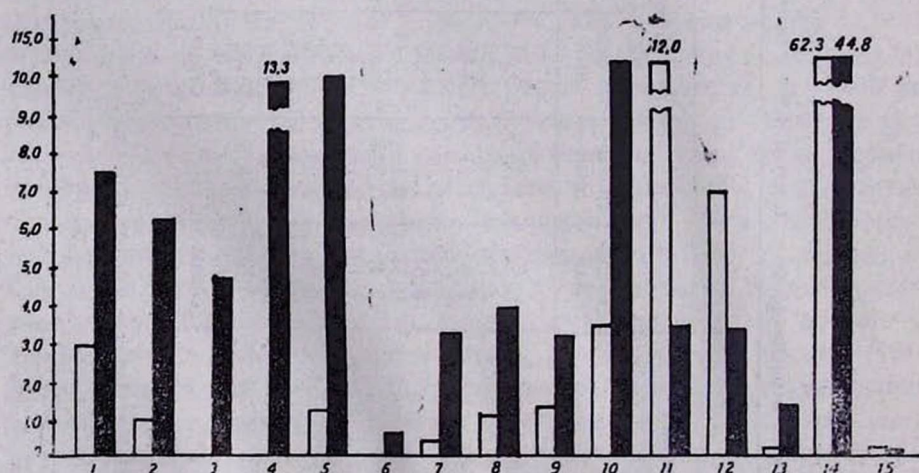


Рис. 1. Концентрация тетрациклина в органах, тканях и жидкостях кроликов при различных способах его введения (через 5 мин). □ —внутри, ■ —внутрикишечно. По оси абсцисс—концентрация тетрациклина в ед./г—ед./мл. По оси ординат—исследованные биосубстраты: 1—сыворотка крови, 2—легкие, 3—сердце, 4—печень, 5—почки, 6—мышцы, 7—селезенка, 8—лимфоузлы, 9—костный мозг, 10—брыжейка, 11—желудок, 12—тонкая кишка, 13—толстая кишка, 14—желчь, 15—моча.

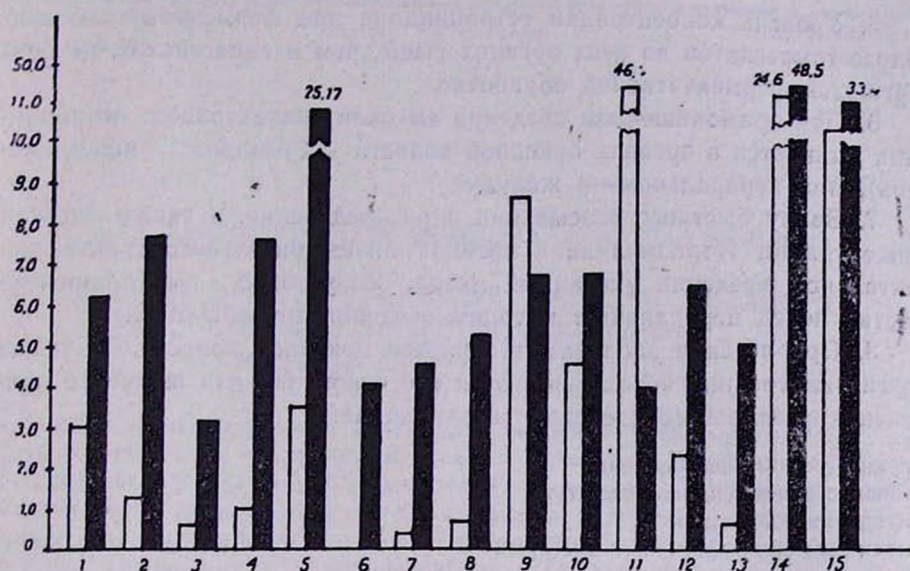


Рис. 2. Концентрация тетрациклина в органах, тканях и жидкостях кроликов при различных способах его введения (через 30 мин). □ — внутри, ■ — внутрикишечно. По оси абсцисс — концентрация тетрациклина в ед./г-ед./мл, по оси ординат — исследованные биосубстраты: 1 — сыворотка крови, 2 — легкие, 3 — сердце, 4 — печень, 5 — почки, 6 — мышцы, 7 — селезенка, 8 — лимфоузлы, 9 — костный мозг, 10 — брыжейка, 11 — желудок, 12 — тонкая кишка, 13 — толстая кишка, 14 — желчь, 15 — моча.

ляется (сердце, печень, мышцы), или же обнаруживается в виде следов. Хотя и через 30 мин после введения тетрациклин выявляется во всех исследованных органах, однако концентрация его в 5—10 раз ниже, чем при прямокишечном применении в тот же срок, за исключением костного мозга, где, наоборот, она выше. Этот опыт наглядно показывает преимущества прямокишечного метода введения тетрациклина перед пероральным.

Результаты наших исследований позволяют сделать следующие выводы.

1. Тетрациклин при прямокишечном введении быстро всасывается и уже через 5 мин обнаруживается во всех исследованных органах.

2. При прямокишечном введении препарата концентрация его в органах и тканях в 5—10 раза выше, чем при пероральном применении.

3. Тетрациклин распределяется в организме кролика неравномерно. В наивысших концентрациях препарат выявляется в желчи, крови, печени, почках при ректальном введении, при пероральном — в желудке, желчи, крови, кишечнике. В остальных органах он или не обнаруживается, или же выявляется в довольно низких концентрациях.

4. Препарат в бактериостатических концентрациях при ректальном введении сохраняется в крови и во внутренних органах до 12 часов. Через 24 часа он обнаруживается только в почках, моче и желчи.

5. Уровень концентрации тетрациклина при ферментативном гидролизе гомогенатов во всех органах выше, чем в гомогенатах, не подвергшихся ферментативной обработке.

6. При прямокишечном введении высокая концентрация тетрациклина выявляется в органах брюшной полости (брыжейка, кишки, печень), при пероральном — в желудке.

7. Ввиду быстрого всасывания и распределения, а также высокой концентрации тетрациклина в органах пищеварительного тракта при ректальном введении указанный метод, безусловно, имеет преимущества перед пероральным методом введения тетрациклина.

8. При лечении заболеваний органов брюшной полости, а также других внутренних органов имеются все основания для широкого применения ректального введения тетрациклина.

Кафедра госпитальной хирургии
Ереванского медицинского института,
Кафедра микробиологии
Ереванского зооветеринарного института

Поступила 17/1 1977 г.

Ի. Խ. ԳԵՎՈՐԿՅԱՆ, Գ. Ա. ՇԱԿԱՐՅԱՆ, Ի. Բ. ՆՈՎՍԵՖՅԱՆ,
Լ. Ա. ՀԱՄԱՐԱՋՈՒՄՅԱՆ, Ա. Մ. ՀԱՄԱՐԱՋՈՒՄՅԱՆ

ՏԵՏՐԱԿԼԻՆԻ ԲԱՇԽՈՒՄԸ ԵՎ ԿՈՆՑԵՆՏՐԱՑԻԱՆ ՀԱԳԱՐԻ ՕՐԳԱՆԶՄՈՒՄ ՈՒՂԻՂ ԱՂԻՔ ՆԵՐՄՈՒԾԵԼԻՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձի պայմաններում ուսումնասիրվել է տետրացիկլինի տեղաբաշխումը ճագարի ներքին օրգաններում, երբ այն ներմուծվում է ուղիղ աղիք։ Անտիբիոտիկի ազատ և կապված քանակություններն որոշվել են 15 ներքին օրգաններում և հյուսվածքներում՝ ներմուծումից 5, 15, 30 և 60 րոպե, ինչպես նաև 12, 24 ժամ անց։ Նույն եղանակով տետրացիկլինի որոշումը կատարվել է նաև ներբերանային ներմուծումից հետո։ Համեմատվել են այդ երկու ուղիներով ներքին օրգաններում անտիբիոտիկի կուտակման և պահպանման արդյունքները։ Պարզվել է, որ տետրացիկլինի ուղիղ աղիքային ներմուծումը ունի որոշակի առավելություններ՝ հատկապես այդ եղանակով այն ավելի արագ է ներծծվում և կուտակվում առավելապես մեծ կոնցենտրացիաներով որովայնի խոռոչի օրգաններում։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Даниелова Л. Т. Биол. журн. Армении, 1972, 1, стр. 48.
2. Даниелова Л. Т. Антибиотики, 1974, 2, стр. 1032.
3. Даниелова Л. Т., Амбарцумян Л. А. Антибиотики, 1976, 2, стр. 147.
4. Осемян И. А., Балаян Р. А., Газарян А. В. Тезисы IV, V, VI научно-практ. конф. хирургов. Ереван, 1975, стр. 77.
5. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т., Навасардян А. А. и др. Журн. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1976, 3, стр. 44.