

3. Назарян М. Б. XI съезд Всесоюзн. физиол. об-ва им. И. П. Павлова, Тез. докл., 460, Л., 1970.
4. Новиков Б. Г., Руднева Л. М., Птица А. Н., Мельник Л. А. XI съезд Всесоюзн. физиол. об-ва им. И. П. Павлова. Тез. докл., 460, Л., 1970.
5. Образцова Г. А. Вопросы онтогенеза высшей нервной деятельности. 201, М.—Л., 1964.
6. Образцова Г. А. В кн.: Методики оценки свойств высшей нервной деятельности. 84—87, Л., 1971.
7. Трошихин В. А. IX съезд Всесоюзн. об-ва физиол., биохим. и фармакол. Тез. расш. рефер. докл. на симп., 20—22, Минск, 1959.
8. Трошихин В. А., Козлова Л. Н. Становление и развитие безусловных рефлексов в раннем онтогенезе. 205, Киев, 1968.
9. Худорожева А. Т. Тр. Ин-та физиол. им. И. П. Павлова АН СССР, 10, 1962.
10. Fox M. W. Ontogenesis of the brain., 119, Prague, 1965.
11. Legait H. a. Legait E. J. Physiol. France, 51, 3, 514—515, 1959.
12. Stenlay C. In: Second Symposium on Oral Sensation and Perception., 75, Springfield, Illinois, 1970.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 8, 1983

УДК 615.332.038.074

ФАРМАКОКИНЕТИКА МОНОМИЦИНА

А. А. НАВАСАРДЯН

Выявлены закономерности распределения и связывания мономицина в органах, тканях и биологических жидкостях, определены сроки сохранения и выделения его из организма кроликов, получавших препарат в течение одного или трех дней парентерально два раза в день.

Ключевые слова: мономицин, комплексообразование.

Получение и широкое внедрение в практику антибиотиков, ставших мощными и высокоэффективными антибактериальными средствами, является крупнейшим достижением современной биологии.

Исследованиями последних лет установлено, что антибиотики оказывают влияние не только на течение инфекционного процесса, но и на различные физиологические отправления организма, в том числе на формирование иммунитета [4, 9, 10 и др].

При выяснении характера влияния того или иного антибиотика на организм и с целью рационального и целенаправленного применения его прежде всего необходимо изучить закономерности распределения, связывания с клетками органов и тканей, сроки сохранения и выделения из организма. Изучение судьбы введенного в организм антибиотика является насущной необходимостью.

Имеющиеся в литературе данные [1, 2, 7, 8, 11, 13—15 и др.] показывают, что введенный в организм антибиотик образует с клеточными компонентами органов и тканей комплексы различного характера.

Комплексообразование следует рассматривать как процесс, при котором происходит депонирование препарата в органах и тканях.

предотвращающее быстрое выведение его из организма, а также инактивацию в крови различными ферментными системами [5, 6, 12 и др].

Исходя из вышесказанного, мы поставили перед собой задачу выяснить некоторые вопросы, связанные с распределением и связыванием мономицина в органах и тканях, определить его антимикробную активность у интактных животных, а также у животных, получавших препарат в индуктивной фазе иммуногенеза.

Изучение этих вопросов позволит более целенаправленно и рационально применять мономицин при лечении и профилактике различных патологических процессов и раскрыть механизм его влияния на иммунологический статус.

Материал и методика. Опыты ставили на половозрелых кроликах обоего пола породы шиншилла со средней живой массой 2,0—3,0 кг.

Мономицин интактным животным вводили в дозе 50 и 200 ед на грамм массы в сутки, а иммунизированным—одновременно с введением бивалентной формол-квасцовой вакцины против паратифа и колибактериоза в дозе 20 ед на грамм массы животного в сутки. Суточную дозу препарата, разделив поровну, вводили внутримышечно—утром и вечером в течение одного или трех дней.

Для определения остаточного количества мономицина в органах, тканях и биологических жидкостях животных умерщвляли через 15 мин, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36, 48 ч и 72 ч после последней инъекции.

Концентрацию препарата в органах, тканях и других субстратах определяли методом диффузии в агар [3] с применением термического метода обработки гомогенатов [2].

В статье приводятся показатели свободной и свободной+связанной фракций антибиотика.

Результаты и обсуждение. Наблюдения показали, что при введении кроликам мономицина в суточной дозе 200 ед на грамм массы в течение одного дня в органах и тканях препарат распределяется неравномерно (табл.).

Т а б л и ц а

Остаточное количество мономицина, выявляемое в органах, тканях и биологических жидкостях у интактных кроликов, ед/г, ед/мл.

Исследуемые биосубстраты	Сроки исследования								
	15 мин	1 ч	2 ч	3 ч	6 ч	18 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Сыворотка крови	214,0	249,7	215,0	100,0	9,34	—	—	—	—
Моча	162,0	15450,0	4175,0	13565,0	788,0	56,6	141,0	12,4	0,72
Желчь	70,2	99,0	160,0	80,0	10,0	12,4	2,0	3,5	1,0
Селезенка	не иссл.	26,5	27,3	4,51	1,4	4,0	4,25	1,35	сл.
Почки	146,0	142,4	100,0	45,1	80,0	80,0	26,2	9,4	3,75
Печень	16,5	10,0	0,49	—	—	—	—	—	—
Сердце	30,0	40,5	37,0	2,67	—	—	—	—	—
Легкие	65,2	80,5	69,0	8,9	2,8	6,0	2,83	сл.	—
Мышцы	38,23	38,0	сл.	2,38	—	—	—	—	—
Костный мозг	не иссл.	64,3	12,04	6,75	2,0	2,12	2,83	сл.	—
Спинальный мозг	не иссл.	5,75	12,0	сл.	—	—	—	—	—
Головной мозг	не иссл.	10,5	12,7	—	—	—	—	—	—
Лимфатические узлы	—	18,8	31,5	7,84	2,0	2,15	3,0	сл.	—

Как видно из таблицы, через 15 мин после введения антибиотика в наиболее высокой концентрации он выявляется в сыворотке крови.

Концентрация свободноциркулирующего препарата в сыворотке крови составляла $214,0 \pm 23,0$, в моче — $162,0$, в желчи — $70,2$ ед/мл. Свободная+связанная фракция в почечной ткани составляла $146,0$, в легких — $65,2$ ед/г. В наименьшем количестве препарат был выявлен в печени ($16,5$ ед/г).

В сыворотке крови, взятой через 1 ч после введения мономицина, установлено незначительное повышение концентрации свободноциркулирующей фракции ($249,7$ ед/мл). Значительно повысилась концентрация препарата в моче, умеренно — в легких и сердечной мышце. В костном мозге он выявлялся в довольно высокой концентрации. В печени по-прежнему отмечалось низкое содержание антибиотика. Спустя 2 ч после введения мономицина в сыворотке крови несколько снизилась концентрация свободноциркулирующей фракции. Резкое снижение концентрации препарата отмечалось в печени, моче, костном мозге и сердечной мышце. В скелетных мышцах он не выявлялся. Параллельно отмечалось увеличение содержания антибиотика в лимфатических узлах, желчи.

Одним из положительных свойств мономицина следует считать его легкое прохождение через гисто-гематические барьеры.

Данные, полученные через 3 ч после введения препарата, показывают дальнейшее снижение в сыворотке крови концентрации свободноциркулирующей фракции препарата ($100,0 \pm 0$) и резкое снижение его содержания в подавляющем большинстве субстратов организма. В тканях головного и спинного мозга и в печени антибиотик не выявлялся.

Через 6 ч в сыворотке крови была выявлена минимальная концентрация свободноциркулирующей фракции препарата ($9,36 \pm 3,7$ ед/мл). Резко снизилось его содержание в моче. В печени, скелетной и сердечной мышцах, головном и спинном мозге антибиотик не выявлялся. К 18-ти часам после введения мономицина содержание его во всех исследованных органах и тканях снижается до минимума, за исключением почечной ткани, мочи и желчи, где препарат выявлялся еще в умеренной концентрации. Через 24—48 ч в органах и тканях еще наблюдалось снижение его содержания. Данные, полученные через 72 ч, выявили следы препарата в моче, почках и желчи.

Для выяснения зависимости сроков сохранения препарата в организме от кратности его введения нами были проведены дополнительные эксперименты, в которых мономицин вводили в дозе 50 ед на грамм массы в течение 3-х дней.

Данные, полученные через 24 ч после последней инъекции препарата, показали значительное содержание его в почках — $46,7$ ед/г, моче — $53,5$ ед/мл и желчи — $15,1$ ед/мл. В селезенке, костном мозге, надпочечниках, подколенном лимфоузле препарат выявлялся в пределах $1,0$ — $4,0$ ед/г. В печени, тимусе, подмышечном лимфоузле обнаружены следы. В сыворотке крови он отсутствовал. Через 48—72 ч после введения антибиотик выявлялся только в моче и почках.

Аналогичные данные были получены при введении той же дозы препарата кроликам в течение одного дня.

Далее нами изучался характер влияния иммунизации на процесс

распределения и связывания мономицина в органах, тканях и биологических жидкостях животных.

Животным мономицин вводили одновременно с бивалентной формолквасцовой вакциной против паратифа и колибактериоза в дозе 20 ед на грамм массы в сутки, в течение одного дня.

Данные, полученные через 18, 24, 36 и 72 ч после введения препарата, показали, что по распределению, концентрации и срокам выделения из организма животные, получавшие препарат в индуктивной фазе иммуногенеза, не отличались от интактных.

Анализ полученных нами данных показывает, что органы и ткани в процессе комплексообразования с мономицином принимают неодинаковое участие. По всей вероятности, от этого и зависят сроки выделения из них антибиотика. Следовательно, интенсивность комплексообразования и сроки разрыва связи антибиотик + субстрат строго зависят от характера и вида органа или ткани. Так, полученные данные убедительно показывают, что независимо от дозы и кратности введенного антибиотика основная часть его выделяется с мочой в течение первых трех часов, другая, связываясь, депонируется в органах и тканях, образуя комплексы. Значительная часть свободноциркулирующего препарата, попадая в печень, подвергается детоксикации или нейтрализуется. Об этом свидетельствует низкая концентрация его в печени, скорейшее освобождение печеночной ткани от него (в течение первых трех часов) и, напротив, высокая концентрация препарата, выявляемая в желчи.

Далее установлено, что значительная часть введенного антибиотика комплексуется главным образом в органах и тканях лимфоидно-кровенворной системы и сохраняется в них дольше, чем в других органах. Следует заметить, что благодаря легкой обратимости процесса связывания, под влиянием различных ферментативных и других процессов в органах, тканях и других субстратах, происходит разрыв связи между антибиотиком и субстратом. Высвободившийся при этом препарат восстанавливает свою активность и продолжает вновь оказывать антимикробное действие в организме. Это процессы чередуются до тех пор, пока препарат полностью не выделится из организма. Очень вероятно, что действие антибиотиков пролонгированного действия осуществляется по описанному принципу.

Интересно также, что мономицин проникает через гемато-энцефалический барьер и в течение первых двух часов выявляется в головном и спинном мозге. В более поздние сроки его не удается обнаружить.

Результаты наших наблюдений показали, что при введении мономицина кроликам как в течение одного, так и трех дней остатки его в моче, почках и желчи можно выявить через 72 ч после последней инъекции препарата.

Максимальная концентрация свободноциркулирующей фракции препарата в сыворотке крови зарегистрирована через час после введения, затем она постепенно снижается, и к шести часам выявляется минимальное количество антибиотика.

Процессы распределения, связывания и сроки выделения из организма животных, получавших препарат в начальный период индуктивной фазы иммуногенеза, не отличаются от таковых у интактных.

Считаем необходимым отметить, что результаты проведенных нами исследований представляют определенный интерес как с теоретической, так и практической точки зрения. Изучение закономерности распределения и связывания антибиотиков в органах и тканях приобретает особую актуальность в связи с тем, что в практике, чаще в ветеринарной, антибиотики зачастую применяются бесконтрольно и нецеленаправленно, порой не выдерживаются сроки убоя животных после применения антибиотиков, в результате чего в поступающих в продажу продуктах содержатся остаточные количества их. Систематическое использование таких продуктов может привести к сенсбилизации части населения к антибиотикам, способствующей образованию лекарственной непереносимости, аллергических реакций, а также изменению нормального микробного пейзажа организма с образованием дисбактериозов, суперинфекций, устойчивых рас микробов, возникновению грибковых поражений внутренних органов и других побочных явлений.

Таким образом, полученные нами данные о закономерностях распределения и связывания мономицина в организме животных в динамике являются важным звеном в выяснении фармакокинетики препарата в организме.

Ереванский зооветеринарный институт

Поступило 15.X 1982 г.

ՄՈՆՈՄԻՑԻՆԻ ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱՆ

Ա. Ա. ՆԱՎԱՍԱՐԴԻԱՆ

Ուսումնասիրությունների միջոցով բացահայտվել են օրգաններում, հյուսվածքներում և կենսաբանական հեղուկներում մոնոմիցինի բաշխման և կապման օրինաչափությունները, ինչպես նաև՝ մեկ կամ երեք օրվա ընթացքում օրը 2 անգամ այդ պրեպարատն ընդունող ճագարների օրգանիզմում նրա պահպանման և արտազատման ժամկետները:

THE PHARMACOKINETICS OF MONOMYCIN

A. A. NAVASARDIAN

Experiments have revealed the regularities of monomycin distribution and connection in the organs, tissues and biological liquids, the time of its preservation and its secretion out of the rabbit organism, which receive the antibiotic twice a day during 1—3 days.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Амбарцумян Л. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1978.
2. Даниелоеа Л. Т. Автореф. докт. дисс., Ереван, 1972.
3. Дмитриева В. С., Семенов С. М. В кн.: Микробиологический контроль активности антибиотических препаратов. М., 1965.
4. Караев З. О. Автореф. докт. дисс., Л., 1975.
5. Карпуть И. М. Антибиотики, 1, 71, 1976.
6. Кивман Г. Я. Антибиотики, 7, 9, 86, 1961.

7. Кивман Г. Я. Антибиотики, 13, 6, 524—529, 1968.
8. Кивман Г. Я., Надырова Б. А., Гуляев А. Е. Антибиотики, 1, 45—48, 1982.
9. Кокушина Т. М. В кн.: Антибиотики и иммунитет. Л., 1963.
10. Навасардян А. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1966.
11. Нуразян А. Г. Антибиотики, 7, 625, 1976.
12. Ролинсон Г. Н. Антибиотики, 9, 771—774, 1971.
13. Шакарян Г. А., Оганесян М. А., Акопян Э. М. Изв. с/х наук АрмССР, 3, 73—87, 1964.
14. Яковлев В. П., Косолапова А. В. Антибиотики, 4, 354—359, 1971.
15. Fabre I., Milek E., Kalfopoulos P. Schweiz. med. W'schr., 101, 593—598.

«Биолог. ж. Армении», т. XXXVI, № 8, 1983

УДК 595.768.13

ОБ ЭКОЛОГИИ И ВРЕДНОСТИ ФАСОЛЕВОЙ ЗЕРНОВКИ *ACANTHOSCELIDES OBTECTUS* (SAY) В УСЛОВИЯХ АРМЯНСКОЙ ССР

А. П. КАРАПЕТЯН

В статье приводятся данные об экологии фасолевой зерновки, ее холодоустойчивости в условиях Армянской ССР. Отмечается ее вредоносность и предлагаются простые меры борьбы против нее путем замораживания.

Ключевые слова: фасолевая зерновка, холодоустойчивость.

Фасолевая зерновка, в отличие от прочих зерновок, развивается в семенах в хранилищах, даже в совсем сухих зернах, в основном перезимовывает там (частично в поле) в фазе имаго. Весной она попадает в поле вместе с зараженными семенами, а также путем перелетов жуков из мест хранения на посевы фасоли. Жуки дополнительно не питаются.

По данным Юинара [9], во внутреннем мешке самца, за счет секретов придаточной железы, в момент начала копуляции образуется сперматофор длиной 1—1,4 мм. Через несколько минут после копуляции сперматозоиды начинают мигрировать в сперматеку, это длится 2 часа. Нормально спаривание длится 6 или 7 мин, через 2—3 часа начинается яйцекладка, она продолжается 10—12 дней; в лаборатории среднее число отложенных яиц — 94,2, на складах — 85—90. При кратковременном спаривании (3—4 мин) яйцекладка начинается с опозданием на 24, 48, 72 ч, продолжается 8—10 дней, в среднем откладывается около 26 яиц. По Рачвелишвили [4], яйцекладка начинается на 2—3-й день после спаривания и продолжается 12—18 дней. В первые дни яйца откладываются пачками по 6—12 штук, позднее — по 18—24, а к концу яйцекладки — по 1 или 2. Они откладываются на бобы с подсохшей оболочкой, в трещины шва боба или в прогрызанные в кожнице последнего сквозные углубления, очень редко ямки выгрызаются на нижнем брюшном шве или сбо-

