УДК 615.33+618.29

А. Г. НУРАЗЯН

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

В работе описаны закономерности циркуляции мономицина в организме беременных крольчих и их плодов. Установлено, что спустя 30 мин. после однократного введения препарат в значительных концентрациях выявляется в большинстве органов матери и плода, а в некоторых органах сохраняется до 20 дней.

Наши предыдущие исследования показали, что стрептомицин, неомицин, мономицин, пенициллин и антибиотики тетрациклиновой группы в значительных концентрациях переходят через плацентарный барьер беременной крольчихи в организм плода.

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

Мономицин вводили беременным крольчихам внутримышечно однократно в дозе 50.000 ед/кг веса животного. После введения препарата крольчихи, достигшие 29—30-дневной беременности, забивались через 0, 5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 ч и 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16, 20 и 23 дня. Каждая экспозиция опытов до 24 ч проводилась на 2—3, а после 24 ч на 1—2 крольчихах. 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 3%-ным раствором хлористого калия. Гомогенат нагревали в автоклаве при 0,5 атм в течение 15 мин. В качестве тест-микроба использовались споры культур *Subtilis L₂* в количестве 5 млн на 1 мл расплавленного агара (среда № 27). Средние данные опытов матери и плода приведены в табл. 1, 2.

Из табл. 1, 2 видно, что спустя 30 мин. после введения мономицин в различных концентрациях обнаруживается в большинстве органов, тканей и жидкостей матери и плода. Он не был обнаружен у матери в головном мозгу, а у плода—в головном мозгу, печени и толстых кишках. Следы препарата были обнаружены в мышцах скелета, сердца и коже плода.

Спустя 1 ч после введения во всех органах, тканях и жидкостях матери и плода наблюдается значительное нарастание концентрации препарата, которая во много раз превышает бактерицидные концентрации. Максимальной концентрации мономицин у матери достигает через 1—2 ч после введения препарата. Мономицин не был обнаружен у ма-

Таблица 2

Сохранение мономицина в организме плода беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата в ед/г и ед/мл через																						
	0,5 ч	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	12 ч	24 ч	2 дн.	3 дн.	4 дн.	5 дн.	6 дн.	8 дн.	10 дн.	13 дн.	16 дн.	20 дн.	23 дн.			
Головной мозг	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—													
Печень	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—													
Мышцы	сл.	3,6	6,6	6,9	10,2	6,1	2,34	0	—	—													
Сердце	сл.	4,0	8,8	12	13,3	6,3	2,5	сл.	0	—													
Кожа	сл.	5,1	7,3	12,0	7,2	5,0	0,8	0	—	—													
Сыворотка крови	3,4	6,0	8,2	9,5	11,6	7,2	3,5	0	—	—													
Глаза	—	—	1,5	—	8,0	—	6,0	1,8	сл.	0	—												
Легкие	3,2	6,0	10,8	10,7	16,3	7,8	4,2	2,0	сл.	0	—												
Мочевой пузырь	—	—	1,5	—	5,2	—	8,4	6,0	—	—	—												
Моча	—	—	0	—	8,0	—	10,0	14,8	—	—	—												
Околоплодная жидкость	19,8	38,9	39,8	41,3	41,5	54,7	54,6	22,6	14,0	8,0	5,0	—	—	0	—								
Кость черепа	—	—	5,2	—	7,9	—	8,6	5,0	—	1,1	0	—	—	—	—								
Сустав конечностей	5,8	14,0	19,2	40,5	46,0	56,8	28,2	16,6	2,0	0,21	0	0	—	—	—								
Позвоночник	2,4	12,7	13,7	19,7	18,9	25,2	18,7	14,2	3,2	1,8	сл.	0	—	—	—								
Кость трубчатая	1,3	3,5	10,2	12,6	28,2	18,5	20,0	14,2	10,7	4,2	2,5	сл.	0	—	—								
Стенки желудка	—	—	2,5	—	8,3	—	18,2	—	17	—	—	—	—	—	—								
Содержимое желудка	—	—	—	—	14,2	—	18,9	—	53,6	—	—	—	—	—	—								
Кишки тонкие	1,5	4,3	5,4	6,2	7,5	7,9	10,0	15,1	26,6	15,0	20,6	4,2	сл.	0	0	—							
Кишки толстые	0	сл.	4,0	7	6,0	7,0	11,0	13,0	25,0	25,0	30,0	8,0	11,9	сл.	0	—							
Почки	5,4	9,8	11,3	14,3	16,2	31,8	40,0	37,0	38,0	49,1	36,1	20,0	10,6	4,9	сл.	0	—						
Амниотическая оболочка	—	—	25,0	—	29,6	—	20,0	35,0	27,0	29,1	25,0	15,0	9,8	6,9	2,0	2,2	сл.	0	—				
Хориональная оболочка	—	—	58,0	—	48,4	—	62,0	65,0	62,0	53,2	60,0	60,0	49,8	30,2	25,0	20,0	18,7	8,5	сл.	0	0		

тери только в головном мозгу, а у плода—в головном мозгу и печени.

Самая высокая концентрация мономицина в разные сроки исследования выявлена у матери в моче, корковом, мозговом слоях и стенках лоханки почек, сыворотке крови, желчи, легких, матке, плаценте, мышцах сердца, коже, подкоже, плаценте плода, костном мозгу, молоке, селезенке, яичниках, вымени, надпочечниках, белочной оболочке глаза (склера), стенках тонких кишок, печени, мышцах скелета, поджелудочной железе (панкреас), сетчатке и стекловидном теле глаз, трубчатых костях конечностей, спинном мозгу, роговице глаз и в головном мозгу.

В течение 6 часов концентрация мономицина в органах, тканях и жидкостях матери постепенно снижается, а в некоторых органах исчезает полностью. Если в мышцах сердца у матери в наивысшей концентрации мономицин обнаруживается в количестве 35,4, в легких—59,2, плаценте—44,5 ед/г, сыворотке крови—140,6 ед/мл, то через 6 ч обнаруживаются соответственно — следы 5,0, 8,7 ед/г и 5,0 ед/мл, т. е. концентрация уменьшается приблизительно в 5—35 раз. В головном мозгу и печени препарат не был обнаружен через 3 ч, в спинном мозгу—через 4, в стенке тонких кишок, мышцах скелета—через 6 ч. Сравнительно дольше сохраняется мономицин в легких и селезенке, а еще дольше в половых и выделительных органах. В плаценте матери и вымени препарат не был обнаружен через 3 дня, в матке—через 4, моче—через 5, плаценте плода—через 8 дней.

Вызывает интерес то, что в моче мономицин не обнаруживается через 5 дней, а в стенках лоханки почек—через 8, мозговом слое почек—через 16, в корковом слое почек—через 23 дня. Почти аналогичные данные были получены также при испытании неомицина. Нам кажется, такое расхождение можно объяснить тем, что мономицин, как и неомицин, 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, мономицин больше обнаруживается в корковом слое почек, чем в мозговом и стенках лоханки почек. Спустя 30 мин. и 1 ч мономицин больше выявляется в мозговом слое почек матери, а в дальнейшие сроки исследования, наоборот, препарат больше выявляется и значительно дольше сохраняется в корковом слое почек (20 против 13 дней), что также можно объяснить еще более прочной связью мономицина с белками корковой части почек.

Заслуживает внимания, что концентрация мономицина в желчи во много раз выше и сохраняется несравнимо дольше (76,4 ед/мл), чем в паренхиме печени (9,2 ед/г). В паренхиме печени уже через 3 ч мономицин не обнаруживается, а в желчи спустя 12 ч концентрация препарата еще составляет 44,9 ед/мл. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что 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 быстро разрушается. В желчи концентрация мономицина сильно уменьшается с 3-го дня

после введения (3,5 ед/мл), но эта малая концентрация с незначительными колебаниями сохраняется до 20-го дня, и окончательное исчезновение обнаружено лишь на 23-й день после введения препарата. Это объясняется тем, что в организме матери и плода, в частности в почках матери и околоплодных оболочках плода, как и при неомоцине, долго сохраняется связанный антибиотик, который, постепенно отщепляясь от белков и коллоидов, переходит в циркуляцию крови, затем в печень и выделяется в желчь.

Необходимо отметить, что в течение первых 2—3 ч после введения, как и при неомоцине, концентрация мономицина в большинстве органов, тканей и жидкостей у матери выше, чем у плода. По истечении 3—4 ч наблюдается уравнивание концентрации препарата в организме матери и плода, а спустя 4—6 ч мономицин больше выявляется в органах, тканях и жидкостях плода, за исключением мочи и ткани почек матери. Если в мышцах скелета матери через 4 ч обнаруживаются лишь следы мономицина, то у плода через 6 ч еще выявляется 2,34 ед/г. Если следы мономицина обнаруживаются в мышцах сердца матери через 6, в легких через 12 ч, то у плода соответственно—через 12 и 24 ч. Эти данные свидетельствуют о том, что мономицин несколько позже проникает в организм плода, но концентрация его сохраняется значительно дольше.

Самая высокая концентрация мономицина при разных сроках исследования выявлена у плода в хориональной оболочке, суставах конечностей, околоплодной жидкости, в содержимом желудка, почках, толстых кишках, амниотической оболочке, трубчатых костях конечностей, тонких кишках, позвоночнике, стенках желудка, легких, моче, мышцах сердца, коже, сыворотке крови, мышцах скелета, в стенках мочевого пузыря, костях черепа и в глазах.

Немаловажный интерес представляет, что, по сравнению с мышцами скелета, мономицин больше накапливается и дольше сохраняется в легких, мышцах сердца и особенно в тканях почек матери и плода. Если в мышцах сердца у матери в наивысшей концентрации мономицин составляет 35,4, у плода — 13,3, в легких — 59,2 и 16,3 ед/г, то в мышцах скелета концентрация соответственно составляет 8,6 и 10,2 ед/г. Особенно высокой концентрации мономицин достигает в тканях почек матери и плода. Так, по сравнению с мышцами скелета в тканях почек концентрация препарата у матери больше в 45,7, а у плода— 4,8 раза.

Мономицин специфично больше накапливается в околоплодных оболочках, околоплодных жидкостях, почках и костных тканях плода. Эти органы, жидкости и ткани как бы являются своего рода резервуаром накопления и сохранения мономицина.

Как показали наши данные, концентрация мономицина в кишках плода во много раз выше и сохраняется дольше, чем у матери. Так, если в стенках тонких кишок у матери максимальная концентрация мо-

номицина (10,0 ед/г) выявляется через 2 ч и не обнаруживается через 6 ч, то в кишках плода мономицин максимальной концентрации (30,0 ед/г) достигает через 3 дня и не обнаруживается лишь на 8-й день после введения препарата. Такую резкую разницу в концентрации мономицина в стенках тонких кишок матери и кишках плода, очевидно, можно объяснить тем, что в определенный период беременности, в частности в последние дни, происходит поглощение плодом околоплодной жидкости, содержащей очень высокую концентрацию препарата. Об этом свидетельствует и большая концентрация мономицина в слизистой содержимого желудка плода (через 24 ч—53,6 ед/мл). Кроме того, нашими исследованиями и работами других авторов установлено, что мономицин вообще плохо всасывается через стенки желудочно-кишечного тракта. Известно также, что из желудочно-кишечного тракта плода жидкость всасывается в организм, а образующийся мекониум выделяется после рождения. Иначе говоря, в кишках плода за счет поглощенной околоплодной жидкости, содержащей высокую концентрацию мономицина, происходит концентрирование препарата, вследствие чего в кишках плода выявляется препарат в больших концентрациях и сохраняется значительно долгое время. Аналогичные данные были получены также при испытании другого антибиотика той же группы—неомицина.

Спустя 30 мин. мономицин был обнаружен только в тонких кишках плода. Через 1 ч в тонких кишках выявлено 4,3 ед/г, а в толстых—лишь следы. В течение 2—24 ч наблюдается приблизительное уравнение концентрации мономицина в тонком и толстом отделах кишечника, а к 48 ч в толстом отделе кишечника препарат выявляется в 1,5—2,0 раза больше. В кишечнике плода концентрация мономицина достигает максимума на 1—3-й день исследования, затем наблюдается понижение концентрации препарата, и окончательное исчезновение его в тонких кишках происходит на 6-й, а в толстых—на 8-й день.

В течение 6 ч после введения мономицин значительно больше обнаруживается в плаценте матери, с 6 до 12 ч наблюдается уравнение концентрации, а с 24 ч мономицина больше выявляется в плаценте плода. Кроме того, значительно высокая концентрация препарата сохраняется долгое время в плаценте плода и матке. Если мономицин не был обнаружен в плаценте матери через 3 дня после введения, то в матке не был выявлен через 4 дня, а в плаценте плода—через 8 дней. Полученные данные говорят о том, что мономицин легко переходит в плаценту плода, но обратный процесс происходит медленнее.

Интересным и важным можно считать еще тот факт, что в значительных концентрациях мономицин обнаруживается в белочной оболочке, роговице, сетчатке, стекловидном теле глаз у матери, а у плода—в костях и суставах конечностей, костях черепа, яблочке глаз, мочевом пузыре и моче (содержимом мочевого пузыря). Мочу плода исследовали не во всех опытах, а всего в четырех сроках—через 1, 5; 3, 6 и 12 ч. Этим можно объяснить, что самая высокая концентрация мономицина

в моче плода составляет лишь 14,8 ед/мл, и эту концентрацию нельзя считать пределом. По сравнению с матерью, концентрация мономицина в моче плода ничтожная, но этот факт еще раз доказывает, что почки плода в последние дни беременности функционируют полноценно.

В течение всех сроков опытов мономицин не был обнаружен у матери в хрусталике глаза, а у плода—в мозгу и печени.

Эти данные должны учесть специалисты соответствующей области медицинской службы и ветеринарные врачи при назначении мономицинотерапии беременным организмам.

Ереванский зооветеринарный институт

Поступила 18/XII 1972 г.

Ա. Գ. ՆՈՒՐԱԶՅԱՆ

ՄՈՆՈՄԻՑԻՆԻ ԹԱՓԱՆՑՈՒՄԸ, ԲԱՇԽՈՒՄԸ ԵՎ ՊԱՀՊԱՆՈՒՄԸ ՀՂԻ ԶԱԳԱՐԱՆԵՐԻ ՈՒ ՆՐԱՆՑ ՊՏՈՒՂՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքը նվիրված է հղի ճագարների ու նրանց պտուղների օրգաններում, հյուսվածքներում և հեղուկներում մոնոմիցինի թափանցման, բաշխման ու պահպանման ժամկետներին և օրինաչափություններին: Պարզվել է, որ մոնոմիցինը միանվազ ներարկելիս 30 րոպեի ընթացքում թափանցում է մոր և պտղի օրգանների, հյուսվածքների ու հեղուկների մեծամասնության մեջ: Մոր օրգաններում, հյուսվածքներում և հեղուկներում մոնոմիցինի քանակը առավելագույնի է հասնում 1—2 ժամվա ընթացքում: Սրակումից 3—4 ժամ հետո մոր և պտղի օրգանների, հյուսվածքների ու հեղուկների մեծամասնության մեջ նկատվում է մոնոմիցինի խտության հավասարում: Պտղի օրգաններում, հյուսվածքներում և հեղուկներում մոնոմիցինի քանակն առավելագույնի է հասնում 4—6 ժամվա ընթացքում:

Հետազոտություններից ստացված տվյալները կարող են օգտագործվել հղի օրգանիզմներին անտիբիոտիկներով բուժում նշանակելիս: