

УДК 618.2:615.33.015

А. Г. НУРАЗЯН

## ВСАСЫВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СОХРАНЕНИЕ МОНОМИЦИНА В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ КРОЛЬЧИХ И ИХ ПЛОДОВ

Приведены данные по циркуляции мономицина в организме крольчих 24—25-дневной беременности и их плодов. Препарат в значительных концентрациях выявляется во всех исследуемых 55 органах, тканях и жидкостях матерей и плодов, кроме хрусталика глаза матери и головного мозга, печени и желчного пузыря плодов. В некоторых материалах матери и плодов мономицина в значительных концентрациях обнаруживается до 6-го дня, т. е. до конца исследования.

Антибиотики широко применяются в акушеро-гинекологической практике при лечении различных заболеваний беременных организмов. Однако в литературе, несмотря на существующие многочисленные работы, мы не встречали подробного всестороннего исследования сроков проникновения, распределения и сохранения антибиотиков, в том числе мономицина, в организме беременных крольчих и их плодов и об индивидуальных свойствах накопления антибиотиков в органах и тканях. Изучение этого вопроса имеет двойное значение, ибо позволит врачам правильно, эффективно и целенаправленно применять антибиотики при лечении беременных организмов. Кроме того, это даст возможность сосредоточить внимание врачей на не вскрытых этиологией непрерывно возрастающих врожденных недостатках, пороках и патологических процессах, наблюдающихся после рождения плодов от матерей, получавших антибиотики во время беременности, как следствие непосредственного и отдаленного действия антибиотиков.

Предыдущими нашими исследованиями установлено, что мономицин, неомицин, стрептомицин, пенициллин и антибиотики тетрациклиновой группы переходят через плацентарный барьер беременных крольчих и в различных концентрациях обнаруживаются почти во всех органах, тканях и жидкостях плода [1—13]. Кроме того, нами установлено, что мономицин сохраняется в корковом слое почек крольчих 29—30-дневной беременности до 13—20-го дня (1,6 ед/г), а в виде следов—до 20-го дня в желчи (3,6 ед/мл), в хориональной оболочке плода—до 16-го дня (5,2 ед/г).

В настоящей статье приведены данные закономерности проникновения, распределения и сохранения мономицина в органах, тканях и жидкостях крольчих 24—25-дневной беременности и их плодов.

*Материал и методика.* Мономицин вводили внутримышечно, однократно, в дозе 50 000 ед/кг. Крольчихи, достигшие 24—25-дневной беременности, забивались через 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 часа и 2, 3, 6 дней после введения препарата. Каждая экспозиция опытов проводилась на 4 крольчихах. Концентрация антибиотика определялась методом диффузии в агар. Стандарт антибиотика применяли в концентрации 1—2 ед/мл, которую приготавливали из оставшегося во флаконе раствора антибиотика после введения животным. Для получения гомогената ткани растирали в фарфоровой ступке в смеси с кварцевым песком и 3% раствором хлористого калия. Гомогенат нагревали по разработанной нами методике в автоклаве при 0,5 атм. в течение 15 мин. При необходимости (при загрязнении гомогената иными микробами) нагревание повторяли и снова центрифугировали. В качестве тест-микроба использовали споры культур *Subtilis L<sub>2</sub>* в количестве 2,5 млн на 1 мл расплавленного агара (среда № 27), т. е. в 10 раз меньше общепринятого. Зараженную среду наливали в чашки одним слоем по 10 мл. Зоны задержки учитывали через 10—12 часов после пребывания чашек в термостате при 26—28°C. Средние данные опытов приведены в табл. I и 2 с указанием  $\pm$ разницы колебания между минимальной и максимальной концентрацией.

Из табл. I и 2 видно, что мономицин проникает во все исследуемые (55) органы, ткани и жидкости матери и плода в концентрации, во много раз превышающей бактерицидную. Однако в органах, тканях и жидкостях плода антибиотик выявляется в значительно меньшем количестве по сравнению с таковыми у матери.

Наивысшая концентрация антибиотика в органах и тканях матери обнаруживается через 1,5—2 часа после дачи препарата, затем наблюдается понижение концентрации, и через 6 часов она снижается от 2,1 до 20 раз, а в некоторых органах исчезает полностью. До конца опытов, т. е. в течение 6 дней, мономицин обнаруживался в корковом (9,6 ед/г) и мозговом (1,8 ед/г) слоях почек и в желчи (1,9 ед/мл), а у плода— в амниотической (6,4 ед/г) и хориональной оболочках плода (27,9 ед/г).

Наивысшая концентрация мономицина в органах, тканях и жидкостях у плода обнаруживается через 3—6 часов после дачи препарата, т. е. несколько позже, чем в организме матери, но сохраняется дольше. Так, если у матери через 12 часов из 31 исследуемого материала препарат не обнаруживается или выявляется в виде следов в 20, что составляет 66,6%, то у плода из 24 в 9, что составляет 37,5%. Эти данные свидетельствуют о том, что мономицин, как и неомицин, легко переходит в организм плода, и связь антибиотика с белками и коллоидами значительно прочнее, а обратный процесс, т. е. выведение из организма, происходит медленнее.

Самая высокая концентрация мономицина у плода выявлена в околоплодных оболочках, почках, костях и суставах. Эти органы являются как бы резервуаром для накопления антибиотика.

Заслуживает внимания еще тот факт, что мономицин в значительных концентрациях обнаруживался в составных частях зрительного

Таблица 1

## Сохранение мономицина в организме беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата в ед/г и ед/мл в сроки									
	1,5 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	6 ч.	12 ч.	24 ч	2 дня	3 дня	6 дней
Хрусталик глаза	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—
Стекловидное тело глаза	6,1±3,4	5,8±2,0	4,2±2,0	следы	0	—	—	—	—	—
Жидкость передней камеры глаза	10,1±6,5	9,5±5,9	7,2±3,6	3,2±1,8	2,3±2,4	0	—	—	—	—
Сетчатка глаза	7,3±4,8	8,8±6,5	5,1±3,5	1,3±1,3	следы	0	—	—	—	—
Белочная оболочка глаза	19,8±6,7	14,0±4,7	9,8±2,0	2,9±2,7	следы	0	—	—	—	—
Роговица глаза	3,6±1,4	3,3±2,9	3,1±1,5	1,2±1,8	0	—	—	—	—	—
Головной мозг	0,5±1,2	±следы	0	—	—	—	—	—	—	—
Спинной мозг	6,4±10,4	0,6±0,6	0	—	—	—	—	—	—	—
Костный мозг	11,9±7,0	8,6±10,6	8,9±3,9	4,8±7,3	2,6±1,4	0	—	—	—	—
Подкожа	19,8±8,4	20,2±10,9	14,3±9,4	4,3±2,0	следы	0	—	—	—	—
Кожа	29,8±7,0	33,4±13,8	23,2±8,9	9,9±4,1	2,0±0,6	0	—	—	—	—
Поджелудочная железа	10,2±8,1	10,3±4,7	5,4±3,4	1,4±1,7	0,8±1,8	0	—	—	—	—
Надпочечники	14,5±6,9	14,1±3,8	6,2±2,8	3,5±3,0	3,2±2,4	0	—	—	—	—
Яичники	17,6±4,6	13,3±9,2	7,3±4,2	4,8±3,7	3,7±1,5	±следы	—	—	—	—
Кость трубчатая	12,0±6,0	9,6±5,1	7,6±2,9	5,7±3,8	3,4±1,4	0	—	—	—	—
Мышцы	5,3±4,0	1,8±1,3	±следы	0	—	—	—	—	—	—
Стенки тонкой кишки	9,8±5,4	6,7±3,2	4,0±2,7	3,3±5,4	0,2±0,8	0	—	—	—	—
Селезенка	20,2±9,0	12,0±5,7	9,8±5,4	5,9±3,4	3,6±1,3	0,3±1,1	0	—	—	—
Печень	6,0±3,2	1,4±4,2	0	0	—	—	—	—	—	—
Сердце	24,7±13,9	20,6±5,3	14,2±6,4	3,4±2,4	±следы	0	—	—	—	—
Легкие	49,8±13,2	37,0±12,8	25,2±12,9	7,0±3,9	3,9±2,9	0,6±1,5	0	—	—	—
Вымя	25,0±14,6	18,9±4,6	14,0±6,1	8,6±1,6	4,1±2,8	2,4±2,7	0,7±1,8	±следы	0	—
Плацента плода	23,2±10,3	21,6±11,6	18,5±7,5	13,7±4,0	9,0±9,8	7,8±5,9	3,7±2,3	1,8±2,3	следы	—
Плацента матери	30,1±5,0	26,4±9,6	25,6±13,2	12,5±4,0	7,7±4,8	2,8±4,6	0,5±1,2	±следы	0	—
Матка	35,9±12,4	29,9±14,4	27,4±8,4	20,1±6,2	10, ±12,7	5,6±4,3	3,9±2,6	2,2±2,0	1,8±1,5	0
Стенки лоханки почек	288,5±148,0	114,8±68,6	77,9±36,6	46,8±24,6	14,7±11,3	9,2±4,6	7,4±5,2	1,9±1,3	0,8±0,5	±следы
Мозговой слой почек	320,5±86,0	184,6±111,2	139,9±42,6	92,9±32,0	56,4±21,5	48,7±23,4	56,0±30,4	25,1±27,1	32,9±13,8	1,8±1,2
Корковый слой почек	360,0±240,0	328,0±90,0	280,0±56,0	240,0±70,0	169,4±70,0	138,8±65,8	107,9±90,0	87,0±29,4	59,3±15,2	9,6±7,4
Сыворотка крови	128,8±55,0	71,8±18,6	54,0±28,0	13,7±6,3	3,7±6,5	0	—	—	—	—
Жель	31,7±11,0	25,0±23,6	27,2±26,9	28,0±16,0	19,9±27,1	13,4±18,5	12,4±10,3	9,8±13,0	4,6±3,0	1,9±2,3
Моча	10000,0±7320,0	11000,0±8000,0	6874,0±5324,0	1725,0±3900,0	595,0±1012,0	109,2±127,2	35,6±67,4	2,5±7,1	3,8±4,6	±следы

Таблица 2

## Сохранение мономицина в организме плодов беременных крольчих

Исследуемый материал	Содержание препарата в ед/г и ед/мл в сроки									
	1,5 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	6 ч.	12 ч.	24 ч.	2 дня	3 дня	6 дней
Головной мозг	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
Печень	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
Желчный пузырь	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
Мочевой пузырь	следы	следы	3,0±1,4	—	2,3±1,6	следы	0	—	—	—
Яблоко глаза	1,2±0,8	2,1±1,4	6,6±2,3	6,3±3,6	4,5±2,6	0,4±1,6	следы	0	—	—
Кожа	6,0±3,7	5,2±1,8	8,0±5,6	6,9±4,0	4,8±4,2	±следы	0	—	—	—
Мышцы	4,0±2,5	5,2±2,4	6,0±3,0	5,7±4,0	3,4±3,6	±следы	0	—	—	—
Сердце	5,7±3,0	4,5±4,4	5,1±2,9	4,1±3,0	3,1±2,2	±следы	0	—	—	—
Легкие	1,6±3,0	2,3±2,4	3,5±5,6	2,8±3,0	2,0±1,3	±следы	0	—	—	—
Сыворотка крови	3,3±1,8	3,6±5,3	4,0±3,3	4,0±4,8	2,7±2,9	0	—	—	—	—
Амниотическая жидкость	2,9±2,2	2,9±3,2	2,9±1,9	2,6±2,2	4,7±2,5	3,7±2,9	3,2±2,1	2,7±1,8	2,6±1,4	0
Хориональная жидкость	2,5±1,2	3,0±5,0	3,7±2,3	3,8±1,2	7,2±6,7	4,9±1,5	3,4±1,8	2,7±1,2	1,3±1,1	0
Лапки	6,9±2,4	8,1±4,3	10,5±10,6	12,9±6,2	8,6±2,9	6,0±2,9	1,0±1,4	±следы	0	—
Кость черепа	7,7±4,5	10,6±8,3	11,3±6,6	14,1±8,0	13,1±8,0	10,4±4,9	3,0±4,6	±следы	0	—
Кость трубчатая	16,4±10,0	18,6±7,8	24,5±14,7	27,6±5,8	24,0±12,6	16,8±10,5	7,9±8,4	1,1±2,2	следы	0
Суставы конечностей	12,6±5,0	17,0±5,8	20,0±9,3	27,8±8,4	17,2±14,6	8,8±5,1	2,7±1,5	±следы	0	—
Позвоночник	12,6±11,8	13,5±14,5	23,2±12,6	22,9±12,4	11,7±9,6	8,2±4,4	1,9±1,0	±следы	0	—
Почки	9,8±4,0	11,6±9,0	18,0±8,0	21,8±6,1	28,9±11,6	25,1±19,8	16,9±12,8	9,6±5,0	8,1±4,5	±следы
Стенки желудка	следы	1,1±1,8	6,0±3,2	3,6±1,8	5,5±4,9	2,4±2,5	1,6±1,6	2,4±1,4	0	—
Содержимое желудка	0	0	0,5±2,0	2,1±1,1	7,4±5,1	5,0±3,5	3,7±2,7	8,1±14,5	1,1±1,6	0
Кишки тонкие	1,9±7,6	2,6±1,4	5,0±3,1	3,5±1,7	3,9±3,9	1,9±3,8	1,4±3,8	1,0±2,8	±следы	0
Кишки толстые	следы	0,8±1,2	3,0±2,2	3,1±2,4	3,1±3,0	1,8±3,0	3,0±2,1	1,4±3,2	±следы	0
Амниотическая оболочка	16,8±4,9	17,6±10,3	28,0±10,6	26,6±23,7	19,9±8,3	29,5±18,0	25,7±20,8	11,9±11,8	19,0±14,3	6,4±3,0
Хориональная оболочка	26,5±13,2	34,0±13,6	61,0±17,2	51,7±17,2	34,1±19,0	56,2±16,0	48,6±24,0	21,7±21,8	39,6±20,6	27,9±7,2

аппарата матери, в частности, в сетчатке (8,8 ед/г), в жидкости передней камеры глаза (10,1 ед/мл) и в глазном яблоке (6,6 ед/г) плода. Мономицин не был обнаружен у матери в хрусталике глаза, а у плода— в головном мозгу, печени и желчном пузыре.

Представляет интерес также, что концентрация мономицина довольно сильно варьирует в органах, тканях и жидкостях плодов не только различных крольчих, но и отдельных плодов одной и той же крольчихи. Так, колебание средней концентрации мономицина в некоторых органах плодов отдельных крольчих составляет в сердце—2,5—5,5, почках—14,2—34,0, трубчатых костях—19,2—31,8, позвоночнике—17,8—30,4, стенке желудка—1,8—4,6, содержимом желудка—2,0—16,5, амниотической оболочке—22,0—35,0, в хориональной оболочке—10,0—31,8 ед/г. Колебание концентрации мономицина в тех же органах плодов одной крольчихи составляет в сердце—4,2—6,3, почках—28,0—40,0, трубчатых костях—22,4—35,4, позвоночнике—14,0—24,6, стенке желудка—3,9—5,4, амниотической оболочке—15,1—28,2 и хориональной оболочке—11,2—28,2 ед/г. Эти данные свидетельствуют о специфичности и индивидуальности проникновения и распределения мономицина в организме плодов беременных крольчих.

Мономицин выделяется из организма в основном с мочой, а также в некоторой степени с желчью в первые 6 часов после введения. Более сильное понижение концентрации антибиотика в моче наблюдается через 12 часов (в 100 раз). Мономицин в очень высоких концентрациях выявляется в корковом и мозговом слоях почек, стенке лоханки почек и в крови. Заслуживает внимания то, что мономицин в корковом слое выявляется больше, чем в мозговом и в стенке лоханки почек, что особенно выражено в конце опытов. Так, если на 6-й день исследования концентрация препарата в корковом слое почек составляет 9,6 ед/г, в мозговом—1,8 ед/г (разница в 5,3 раза), то в лоханке почек обнаруживаются только следы, и то не у всех крольчих. Это можно объяснить специфичностью связывающей способности тканей почек. Мономицин больше выявляется также в матке, плаценте матери и плода (котилодон и карункулы), в органах, имеющих непосредственную связь с внешней средой (легкие, кожа, вымя, белочная оболочка глаза), а также в органах, выделяющих гормоны (яичники, надпочечники и поджелудочная железа). По сравнению с мышцами скелета мономицин больше выявляется в корковом и мозговом слоях и стенке лоханки почек—в 54,4—68,0 раз, в легких—в 9,4, в матке и плацентах—в 4,4—6,8, в коже—в 6,3, в вымени—в 4,7, в яичниках—в 3,3, в надпочечниках—в 2,7 раза и т. д. Это, безусловно, естественное закономерное весьма важное явление, ибо организм старается сохранить свое внутреннее постоянство и скорее освободиться от всяких чужеродных агентов, в том числе и от антибиотиков. Следовательно, степень поражения органов или тканей, безусловно, будет зависеть от вида и концентрации веществ, от индивидуальной чувствительности органов к данному веществу и от срока нахождения веществ в органах и тканях.

Некоторые авторы, исходя из соображения удобства инъекций большим, считают длительное нахождение антибиотиков в организме положительным явлением. Мы не можем согласиться с этим, т. к. в подобных случаях ткани и клетки лишены возможности «отдохнуть» от отрицательного действия биологического яда (как и всякого яда), каким являются антибиотики, кроме того, создаются более благоприятные условия для привыкания и появления устойчивых форм микроорганизмов к данным антибиотикам. Последнее можно доказать практически. В хозяйствах, где первый раз применяется мономицин, неомицин и ряд других антибиотиков этой группы против желудочно-кишечных заболеваний, в частности при колибактериозе, смертность от которого достигает 100% и является злом воспроизводства стада, получают отличные результаты. Однако при повторном применении антибиотиков через 1—2 и даже 3 года они не оказывают никакого лечебного действия.

Мы считаем необходимым строго воздерживаться от применения таких долго сохраняющихся в организме антибиотиков, какими являются мономицин, неомицин, особенно в отношении беременных.

Немаловажный интерес представляет и тот факт, что желчь в 10- и 20-кратном разведении в чашках вокруг лунок иногда образует двойные зоны задержки—очень четкие и сравнительно четкие, грани которых хорошо видны. Это явление наблюдается из 40 у 3 крольчих при разных сроках исследования. Кстати, при учете сравнительно четких зон задержки концентрация препарата в 1,4—10,5 раза больше по сравнению с очень четкими зонами. Аналогичное явление наблюдалось и при исследовании неомицина. Сравнительно четкие зоны через 1—2 дня нередко превращаются в очень четкие зоны. Нам кажется, это явление можно объяснить образованием в желчи или в паренхиме печени нейтральных веществ, которые в переходной стадии отщепляются частично или полностью, вызывая очень четкие зоны. Образование в желчи нейтральных веществ, нам кажется, тоже нужно приписать многогранной защитной способности организма.

Ереванский зооветеринарный институт

Поступила 24/IX 1975 г.

Ա. Գ. ՆՈՒՐԱԶՅԱՆ

ՄՈՆԻՏԻՑԻՆԻ ԹՒՓԱՆՑՈՒՄԸ, ԲԱՇԽՈՒՄԸ ԵՎ ՊԱՀՊԱՆՈՒՄԸ ՀԳԻ  
ԶԱԳԱՐՆԵՐԻ ՈՒ ՆՐԱՆՑ ՊՏՈՒՂՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Մոնոմիցինը ներարկվել է ներմկանային, միանվագ՝ 1 կգ քաշին 50000 միավոր: Զատարները մորթվել են պրեպարատը սրակելուց 1, 5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 ժամ և 2—3 և 6 օր հետո, հղիության 24—25 օրական ժամկետում: Մոր օրգաններում, հյուսվածքներում և հեղուկներում մոնոմիցինի առավելագույն քանակությունը հայտնաբերվել է 1,5—2, իսկ պտղի մոտ 3—6 ժամվա ընթաց-

բում և զգալի երկարատև է պահպանվել: Մոնոմիցիլինը հայտնաբերվել է մոր և պտղի ստուգված բուրդ 55 նմուշներում, բացառությամբ մոր աչքի սպանապակու և պտղի գանգուղեղի, լյարդի ու լեղապարկի: Մոր և պտղի որոշ օրգաններում պրեպարատը զգալի քանակությամբ հայտնաբերվել է մինչև 6-րդ օրը, այսինքն մինչև փորձի վերջը:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Нуразян А. Г. Известия с.-х. наук, 3. Ереван, 1971.
2. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 1971, 24, 5, стр. 34.
3. Нуразян А. Г. Известия с.-х. наук, 10. Ереван, 1971.
4. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 1972, 25, 1, стр. 32.
5. Нуразян А. Г. Известия с.-х. наук, 2. Ереван, 1972.
6. Нуразян А. Г. Антибиотики. М., 1973.
7. Нуразян А. Г. Журн. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1973, 3, стр. 12.
8. Нуразян А. Г. Журн. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1974, XIV, 3, стр. 18.
9. Нуразян А. Г. Биологический журнал Армении, 1974, XXVII, 7, стр. 34.
10. Нуразян А. Г. Акушерство и гинекология, 1974, 11, стр. 35.
11. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т. Докл. совещ. по вопросу улучшения использования антибиотиков и координации научных исследований по этой проблеме. Горьки, 1969.
12. Шакарян Г. А., Даниелова Л. Т. Совместный югославский симп. по применению антибиотиков и других препаратов в ветеринарии. М., 1969, Загреб, 1970.
13. Шакарян Г. А., Нуразян А. Г., Оганесян М. А., Акопян З. М. Известия с.-х. наук, 8. Ереван, 1965.