

Г. А. ШАКАРЯН, М. А. ОГАНЕСЯН, З. М. АКОПЯН

КОНЦЕНТРАЦИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ НАХОЖДЕНИЯ  
МОНОМИЦИНА В ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ ЯГНЯТ

В ветеринарной практике впервые мономицин с положительным результатом был применен сотрудниками лаборатории антибиотиков Ереванского зооветеринарного института при лечении диспепсии и колибациллеза телят [5]. Однако вопрос о концентрации мономицина в жидкостях и тканях, продолжительности его нахождения в организме животных, путях его выделения и других количественных изменениях в организме животных в зависимости от дозы и метода введения пока не изучены.

Между тем, как изучение количественных изменений мономицина в организме животных имеет важное практическое значение для установления терапевтической дозы, метода применения и схемы лечения в целях более рационального и эффективного использования препарата в лечебной практике.

Количественные изменения мономицина в организме больных людей и кроликов изучали С. Д. Юдинцев и И. А. Кунрат [1], И. А. Кунрат [2], в организме детей—Н. А. Пустовалова, И. А. Верещагин и Л. К. Полякова [3] и в моче у телят И. В. Продалов [6]. Другими литературными источниками об определении концентрации мономицина в организме домашних животных мы не располагаем.

В настоящей работе мы задались целью определить концентрацию и продолжительность нахождения мономицина в крови, моче, фекалии и органах ягнят в зависимости от дозы и способа введения препарата.

Опыты были поставлены на 20 ягнятах 5—6 месячного возраста, со средним живым весом 24—25 кг в каждой подопытной группе.

В работе был использован стерильный мономицин, производства завода медпрепаратов № 1, содержащий 250 000 ЕД в одном флаконе. В качестве стандарта был использован мономицин с активностью 780 ЕД/мг, полученный из лаборатории антибиотиков ГНКИ. Раствор стандартного мономицина готовился на 3% растворе хлористого калия. В качестве рабочего стандарта использовался мономицин в 5 ЕД/мл.

Разведения испытуемых сывороток крови, мочи и органов также готовились на 3% растворе хлористого калия.

Питательной средой служил бульон Хоттингера с аминным азотом в 33 мг/%, 1,5% агаром, при РН-8. В качестве тест-микроба была взята споровая палочка *L<sub>2</sub>* (*Bac. subtilis*).

Определение концентрации мономицина в жидкостях и тканях ягнят проводилось методом диффузии антибиотика в однослойный агар, после

выдерживания чашек с испытуемыми жидкостями и тест-микробом в термостате при температуре 26° в течение 18—20 час.

Расчеты при определении концентрации мономицина в жидкостях и тканях ягнят производились при помощи таблицы и по методу, разработанному В. С. Дмитриевой.

В первой серии опытов ставилась задача определения концентрации мономицина в сыворотке крови, моче и фекалиях ягнят при различных дозах и методах введения препарата. Концентрация мономицина определялась через 1, 3, 6, 12 и 24 часа после введения. Результаты этих исследований приведены в табл. 1 и 2, а средние данные по концентрации мономицина в крови—на рисунке.

Как показывают приведенные в табл. 1 данные, при однократном подкожном введении в дозе 25000 и 50000 ЕД/кг наибольшая концентрация мономицина в крови обнаруживается через час после введения и составляет при дозе 25000 ЕД/кг от 40 до 44,2 ЕД/мл, при дозе 50000 ЕД/кг от 56,4 до 87,9 ЕД/мл. В дальнейшем концентрация мономицина постепенно уменьшается и через 12 час. после введения обнаруживается при дозе 25000 ЕД/кг в количестве 0,395—3,05 ЕД/мл, а при дозе 50000 ЕД/кг 4,61—5,0 ЕД/мл.

Через 24 часа после введения в сыворотке крови ягнят мономицин не обнаруживается.

Приведенные данные показывают, что эффективная терапевтическая концентрация мономицина в крови ягнят, при дозе в 25000 ЕД/кг, сохраняется свыше 6 час., а при дозе в 50000 ЕД/кг свыше 12 час. Следовательно, для сохранения необходимой концентрации мономицина в организме больных ягнят достаточно двухкратное его введение с интервалом в 12 час.

Из той же таблицы видно, что примерно аналогичная картина получается при внутримышечном введении мономицина в дозе 50000 ЕД/кг. Разница лишь в том, что при внутримышечном введении мономицин более интенсивнее выделяется, чем при подкожном и в одном случае он был обнаружен в бактериостатической концентрации через 24 часа после его введения. Терапевтическая эффективная концентрация сохраняется свыше 12 час. Таким образом, при внутримышечном введении 50000 ЕД/кг необходимая концентрация мономицина в крови ягнят, по сравнению с подкожным введением, сохраняется относительно дольше и при лечении больных вполне можно ограничиться двухкратным введением в течение суток.

Динамика изменения концентрации мономицина в крови ягнят при различных дозах и методах введения более наглядно изображены на рисунке, где приведены средние данные 3 ягнят по каждой группе в отдельности.

Средние данные подтверждают ту закономерность изменения концентрации мономицина в крови, о котором было сказано выше.

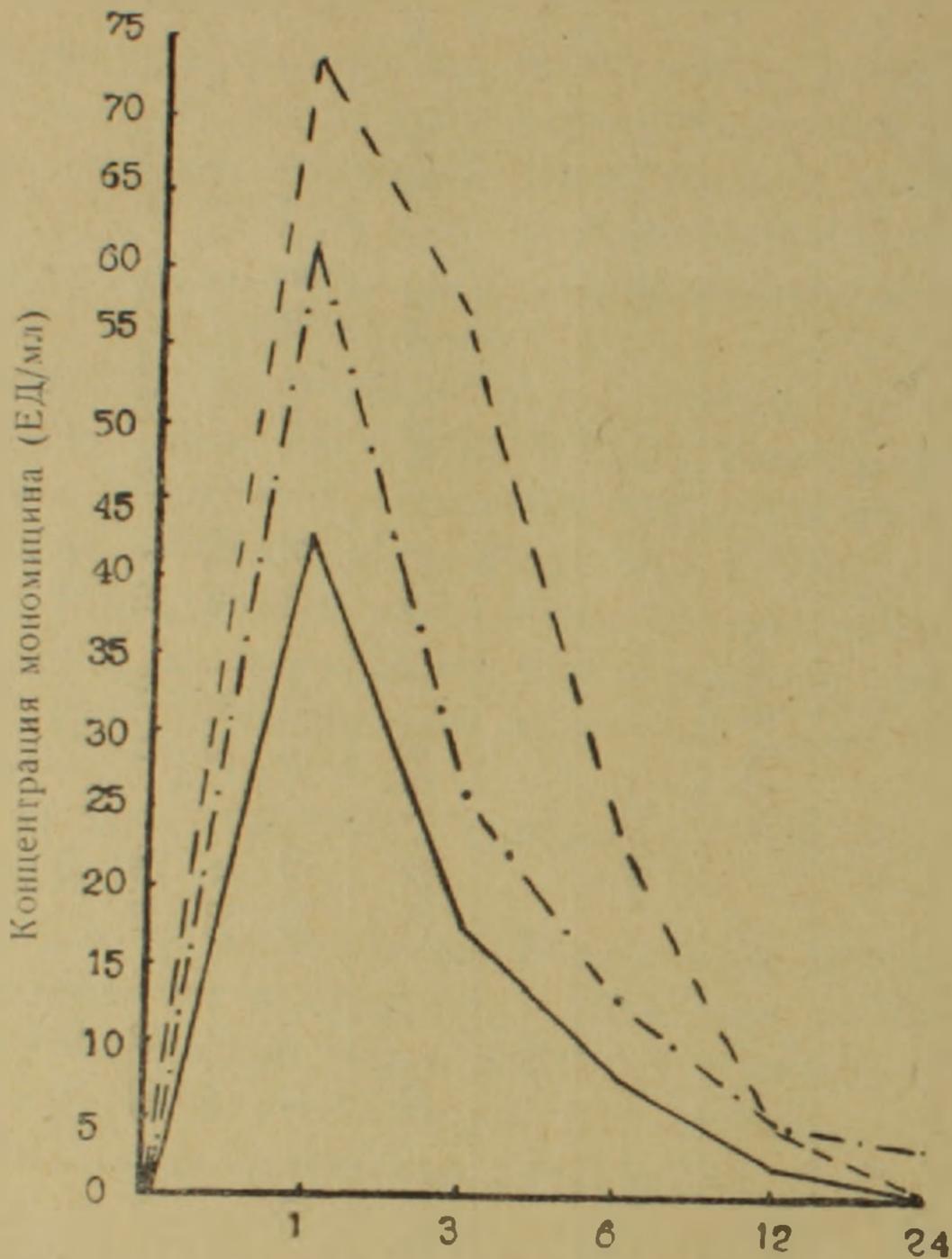
Наряду с подкожным и внутримышечным введением мономицина в дозах 50000 ЕД/кг и 100000 ЕД/кг был введен 5 ягням перорально.

Таблица 1

Концентрация мономицина в сыворотке крови ягнят в зависимости от дозы и способа введения (в ЕД/мл)

Время взятия крови	Д о з а и с п о с о б в в е д е н и я													
	25000 ЕД/кг			50000 ЕД/кг								100000 ЕД/кг		
	подкожно			подкожно			внутримышечно			перорально		перорально		
	№ я г н я т													
б/№	3489	3667	3065	3083	3665	9453	9367	9372	3046	3482	3479	9610	3034	
Через 1 час . . . . .	43,20	40,0	44,20	56,40	87,90	77,40	69,60	59,0	56,50	н е о б н а р у ж е н			не обнаружен	
Через 3 часа . . . . .	15,20	16,4	20,40	58,70	44,0	64,80	20,0	22,0	35,60	н е о б н а р у ж е н			.	
Через 6 часов . . . . .	6,25	6,05	10,0	21,50	20,10	22,40	13,50	11,50	15,1	не обнаруж.	следы	—	.	
Через 12 часов . . . . .	—	0,395	3,05	5,0	4,61	4,86	4,58	3,81	6,45	—	—	—	необн.	.
Через 24 часа . . . . .	—	—	—	н е о б н а р у ж е н			2,78	н е о б н а р у ж е н		н е о б н а р у ж е н			.	

При исследовании сыворотки крови ягнят через 1, 3, 6, 12 и 24 часа после введения, как правило, мономицин не обнаруживался. Лишь в одном случае, у ягненка за № 3479, через 6 час. были обнаружены следы препарата. Эти данные говорят о том, что мономицин из желудочно-кишеч-



Время взятия крови в часах после введения препарата. Динамика изменения концентрации мономицина в крови ягнят в зависимости от дозы и способа введения  
 ————— 25000 ЕД/кг подкожно, — — — — — 50000 ЕД/кг подкожно — ······ — 50000 ЕД/кг внутримышечно.

ного тракта плохо всасывается и при септических инфекциях такой метод дачи не может быть эффективным. Они же указывают на то, что при кишечных инфекциях, сопровождающихся признаками септической инфекции, целесообразно мономицин задавать одновременно перорально и внутримышечно.

Взяты под опыт по определению динамики изменения концентрации мономицина в крови при различных дозах и способах введения препарата, из 14 ягнят у 7 определялась также его концентрация в моче. Только у трех ягнят нам удалось последовательно, через определенные сроки после дачи мономицина, взять мочу и исследовать. У остальных 4 ягнят эти сроки были нарушены. Однако полученные данные дают нам определенное представление о динамике изменения концентрации мономицина в моче (табл. 2).

При внутримышечном введении мономицина в дозе 50 000 ЕД/кг наибольшее количество препарата в моче обнаруживается через 3 часа

Таблица 2

Концентрация мономицина в моче ягнят в зависимости от дозы и способа введения (в ЕД/мл)

Время взятия мочи	Д о з ы и с п о с о б в в е д е н и я						
	25000 ЕД/кг		50000 ЕД/кг			100000 ЕД/кг	
	подкожно		внутримышечно	перорально	перорально		
	№ я г н я т						
б/№	3489	9367	9372	9453	9610	3034	
Через 1 час . . . . .	4290	3440	2665	1860	—		
Через 3 часа . . . . .			3175	2230	3130		
Через 4 часа . . . . .	1900	1000					
Через 6 час. . . . .			955	640	1460	31,40	13,40
Через 12 час. . . . .			755	525	545	42,10	не обнаруж.
Через 24 часа . . . . .			15,20	33,40	37,80	8,40	.

после его введения (3175 ЕД/мл), затем концентрация его постепенно уменьшается и к 24 часам сохраняется на довольно высоком уровне (15,2—37,8 ЕД/мл).

Концентрация мономицина в моче, по сравнению с его концентрацией в крови у тех же ягнят, выше примерно в 40 раз через час, 110 раз через 3 часа, 75 раз через 6 час. и в 40 раз через 12 час. после внутримышечного введения препарата.

Концентрация мономицина в моче при подкожном введении 25000 ЕД/кг была определена у 2 ягнят через 1 и 4 часа после дачи препарата. Наибольшее количество мономицина в моче было обнаружено через час после подкожного введения препарата (4290 ЕД/мл). Через 4 часа его концентрация в моче уменьшается примерно в 2—3½ раза.

Значительное количество мономицина выделяется с мочой также при пероральном введении, однако, по сравнению с подкожным и внутримышечным введением его концентрация намного ниже. Заслуживает внимания и тот факт, что в то время, как при пероральном введении мономицина в крови не обнаруживается, в моче он обнаруживается в количестве 8—42 ЕД/мл. Факт этот указывает на высокий индекс очищения крови для мономицина и возможность его перорального применения не только при кишечных инфекциях, но и при лечении заболеваний мочевой системы.

На 2 ягнятах была определена динамика изменений концентрации мономицина в содержимом кишечника. При даче ягнятам 150000 ЕД/кг мономицина, в фекалиях через 6 час. он не обнаруживался, через 12 час. обнаруживался в количестве 213,5, через 24 часа—200, 30 час.—195,5 и 48 час. 56 ЕД/г. Через 70 час. после дачи, мономицин в фекалиях также не обнаруживается. Таким образом в желудочно-кишечном тракте

мономицин сохраняется свыше 48 час., но не более 70 час. и его концентрация в течение 30 час. сохраняется почти на одинаковом уровне. Через 48 час. концентрация мономицина уменьшается примерно в 4 раза. Следовательно, ежедневной однократной дозой мономицина обеспечивается сохранение его терапевтической эффективной концентрации при лечении кишечных инфекций.

Следующая серия опытов была поставлена на 4 ягнятах 7—8-месячного возраста со средним живым весом в 27 кг, с целью определения содержания мономицина в некоторых органах, а также в крови и моче.

Мономицин вводился однократно в дозе 50000 ЕД/кг, причем трем ягням внутримышечно, одному—перорально. Один ягненок был забит через час, второй через 2 часа и один через 3 часа после дачи препарата.

Концентрация мономицина определялась в мышцах, печени, селезенке, лимфатических узлах, почках, легких, крови и в моче.

Для определения мономицина в каком-либо органе, последний весом в 2—3 г смешивался с равным количеством 3% раствора хлористого калия и помещался в гомогенизатор на 10 мин. Полученную однородную массу после гомогенизации центрифугировали при 3000 оборотов в минуту в течение 15—20 мин. и в надосадочной жидкости определялась концентрация мономицина.

Результаты наших исследований приведены в табл. 3.

Таблица 3

Концентрация мономицина в органах, тканях и в моче ягнят в зависимости от способа введения и времени забоя (в ЕД)

№ ягнят	Время забоя после дачи мономицина	Доза мономиц. в ЕД/кг	Способ введения	Концентрация мономицина в			
				крови	почках	легких	моче
9610	1 час	50000	внутримышечно	54,60	53,5	8,5	4785
9667	2 часа	50000	.	36,70	62,0	7,0	3010
9353	3 часа	50000	.	44,90	34,90	1,5	35,60
9372	2 часа	50000	подкожно	86,40	58,0	12,5	—

Как видно из приведенной таблицы, мономицин был обнаружен только в крови, моче, почках и легких, а в мышцах, печени, селезенке и лимфатических железах, несмотря на наши неоднократные исследования, он не был выявлен.

По данным И. А. Кунрат [2] в печени и селезенке кроликов, получавших 35000 ЕД/кг, мономицин обнаруживается.

В целях проверки точности применяемой нами методики нами были поставлены опыты также на кроликах. При дозе в 50000 ЕД/кг нам удалось обнаружить мономицин через 1 час после его введения в мышцы в концентрации 5,5 ЕД/г и селезенке—12,12 ЕД/г, а в печени и лимфатических железах опять не удалось установить наличие антибиотика.

Наши данные о концентрации мономицина в селезенке и мышцах кролика примерно совпадают с данными Кунрат.

Таким образом, не обнаружение мономицина в печени, селезенке, мышцах и лимфатических железах ягнят мы склонны объяснить незначительной его концентрацией в них, и особенностями проницаемости сосудистой системы этих органов.

Из данных, приведенных в табл. 4, видно, что наибольшее количество мономицина как при внутримышечном, так и при подкожном введении было обнаружено в почках через 2 часа после введения. При внутримышечном способе введения максимальная концентрация его доходит до 62,0 ЕД/г, после чего его количество уменьшается и через 3 часа доходит до 34,9 ЕД/г.

В легких же наивысшая концентрация мономицина была обнаружена через час после введения (8,5 ЕД/г), в дальнейшем, уменьшаясь, его минимальное количество обнаруживается через 3 часа (1,5 ЕД/г).

При подкожном введении концентрация мономицина в почках через 2 часа составляет 58,0 ЕД/г, а в легких же—меньше—12,5 ЕД/г.

Концентрация же мономицина в крови и моче примерно совпадают с данными, полученными нами в первой серии опытов.

Таким образом, мономицин в довольно высоких концентрациях проникает в почки и легкие ягнят, который может оказать терапевтическое действие при легочных и мочевых инфекциях.

### В ы в о д ы

1. При однократном подкожном и внутримышечном введении в дозе 25000 и 50000 ЕД/кг наибольшая концентрация мономицина в крови ягнят обнаруживается через час после введения. В дальнейшем концентрация мономицина в крови постепенно уменьшается, но к 12 час. сохраняется на довольно высоком уровне. Через сутки после введения, в крови ягнят мономицин не обнаруживается.

Эффективная терапевтическая концентрация мономицина в крови ягнят сохраняется в течение 6—12 час.

2. Мономицин более интенсивно выделяется и дольше сохраняется при внутримышечном введении, чем при подкожном.

3. В наших опытах при пероральной даче мономицина в дозах 50000 и 100000 ЕД/кг в крови ягнят препарат не обнаруживается. Только в одном случае были обнаружены его следы. В моче же при дозе 50000 ЕД/кг мономицин через 12 час. после дачи обнаруживается в концентрации 42,1 ЕД/мл. Следовательно, мономицин из желудочно-кишечного тракта всасывается в кровь, но плохо и быстро удаляется из крови.

4. После внутримышечного введения мономицина ягням, в дозе 50000 ЕД/кг наибольшее количество его в моче обнаруживается через 3 часа (3175 ЕД/мл), затем концентрация препарата постепенно уменьшается и к 24 час. сохраняется в высоких терапевтических дозах (15,2—37,8 ЕД/мл).

5. Концентрация мономицина в моче ягнят по сравнению с его концентрацией в крови выше в 40—100 раз.

Мономицин можно с высокой эффективностью использовать при лечении мочевых инфекций.

6. После пероральной дачи мономицина ягнятам в дозе 150000 ЕД/кг препарат в фекалиях через 6 и 70 час. не обнаруживается, через 12, 24 и 30 час. обнаруживается в концентрациях около 200 ЕД/г, через 48 час. в концентрации—56 ЕД/г.

7. При парэнтеральном введении мономицина в дозе 50000 ЕД/кг он в большом количестве обнаруживается в почках и легких ягнят. В мышцах, печени, селезенке и лимфатических железах мономицин методом диффузии в агар не обнаруживается.

8. Концентрация мономицина в крови, моче и органах находится в зависимости от дозы антибиотика, метода его введения и вида животных.

Кафедра микробиологии  
Ереванского зооветинститута,  
Лаборатория антибиотиков

Поступило 27.XII 1963 г.

Գ. Ա. ՇԱՓԱՐՅԱՆ, Մ. Ա. ՕՂԱՆԵՍՅԱՆ, Յ. Մ. ԱՅՈՒՅՅԱՆ

ՄՈՆՈՄԻՑԻՆԻ ԿՈՆՑԵՆՏՐԱՑԻԱՆ ԵՎ ՊԱՀՊԱՆՎԵԼՈՒ ՏԵՎՈՂՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԳԱՌՆԵՐԻ ՀԵՂՈՒԿՆԵՐՈՒՄ ԵՎ ՀՅՈՒՍՎԱՄՔՆԵՐՈՒՄ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Մոնոմիցինը պատկանում է հակամիկրոբային լայն սպեկտր ունեցող անտիբիոտիկների թվին: Նա կասեցնում է ստաֆիլոկոկերի, պնևմոկոկերի, էնտերոկոկերի, դիֆտերիայի հարուցիչի, աղիքային ցուպիկի և այլ միկրոբների աճն ու զարգացումը:

Աշխատանքի նպատակն է որոշել մոնոմիցինի կոնցենտրացիան ու պահպանման տևողությունը գառների արյան մեջ, մեզում, կղկղանքում և օրգաններում, մոնոմիցինը ներարկելով տարբեր դոզայով և եղանակով:

Փորձերը կատարվել են 5—6 ամսական, 24—25 կգ քաշ ունեցող 20 գառների վրա: Մոնոմիցինի կոնցենտրացիան հեղուկներում և հյուսվածքներում որոշվել են անտիբիոտիկը ազարի մեջ դիֆուզիայի ենթարկելու եղանակով:

Փորձերի առաջին սերիայում որոշվել է մոնոմիցինի կոնցենտրացիան գառների արյան մեջ, մեզում և կղկղանքում, պրեպարատը ներարկելով տարբեր դոզաներով և եղանակներով:

Մոնոմիցինի կոնցենտրացիան որոշվել է ներարկվելուց 1, 3, 6, 12 և 24 ժամ հետո, տվյալները բերված են աղյուսակներ 1, 2-ում, նկ. 1-ում:

Այդ տվյալներից երևում է, որ յուրաքանչյուր մեկ կգ կենդանի քաշին ներարկելով 25000 և 50000 միավոր մոնոմիցին՝ ներերակային կամ ենթամաշկային եղանակով, մոնոմիցինի ամենաբարձր կոնցենտրացիան գառների արյան մեջ հայտնաբերվում է ներարկելուց 1 ժամ հետո, որից հետո այն աս-

տիճանաբար իջնում է և 24 ժամ հետո դառնեի արյան մեջ մոնոմիցին չի հայտնաբերվում:

Մոնոմիցինի էֆեկտիվ թերապևտիկ կոնցենտրացիան արյան մեջ պահպանվում է 6—12 ժամից ավելի:

Մոնոմիցինը ավելի ինտենսիվ է արտազատվում օրգանիզմից և ավելի երկար է պահպանվում ներերակային եղանակով ներարկելու դեպքում:

Մարսողական ճանապարհով տալու դեպքում գառների արյան մեջ մոնոմիցին չի հայտնաբերվել, ոչ 50000 և ոչ էլ 100000 միավոր/կգ զոզայի ժամանակ, իսկ մեզի մեջ 50000 միավոր/կգ դեպքում 12 ժամ հետո հայտնաբերվում է 42,1 միավոր/մլ: Հետևաբար, մոնոմիցինը ստամոքսա-աղիքային ուղիներից վատ է ներծծվում արյան մեջ և այնտեղից արագ հեռացվում է:

Մոնոմիցինը 50000 միավոր/կգ ներերակային ներարկման դեպքում նրա ամենամեծ քանակությունը մեզի մեջ հայտնաբերվում է ներարկելուց 3 ժամ հետո (3175 միավոր/մլ), որից հետո նրա կոնցենտրացիան իջնում է և 24 ժամի մոտերքը պահպանվում է թերապևտիկ բարձր զոզայում (15,2—37,8 միավոր/մլ):

Մոնոմիցինի կոնցենտրացիան գառների մեզում 40—1000 անգամ բարձր է, քան արյան մեջ, այդ իսկ պատճառով մոնոմիցինը բարձր էֆեկտիվությամբ կարելի է օգտագործել միզային ինֆեկցիաների ժամանակ:

Գառներին մարսողական ճանապարհով 150000 միավոր/կգ մոնոմիցին տալու դեպքում նրանց կղկղանքում մոնոմիցին տալուց 6 և 70 ժամ հետո պրեպարատը չի հայտնաբերվում, հայտնաբերվում է 12—24 և 30 ժամ հետո մոտավորապես 200 միավոր/գ և 48 ժամ հետո՝ 56 միավոր/գ:

Փորձերի հաջորդ սերիան կատարվել է 7—8 ամսական, յուրաքանչյուրը 27 կգ քաշ ունեցող 4 գառների վրա, նպատակ ունենալով որոշել մոնոմիցինի պարունակությունը մի քանի օրգաններում:

Մոնոմիցինը ներարկվել է միանվագ, մեկ կգ կենդանի քաշին 50000 միավոր հաշվով: Երեք գառան ներարկվել է ներերակային, 1-ին՝ ենթամաշկային:

Մեկ գառը մորթվել է մոնոմիցինը ներարկելուց 1 ժամ հետո, 2-ր՝ 2 ժամ հետո, 1-ը 3 ժամ հետո:

Մոնոմիցինի կոնցենտրացիան որոշվել է մկաններում, լյարդում, փայծաղում, ավշային հանգույցներում, երիկամներում և թոքերում (աղ. 3):

Ինչպես երևում է աղյուսակից, մոնոմիցինը ներերակային և ենթամաշկային ներարկման դեպքում, 50000 միավոր/կգ հաշվով, մեծ քանակությամբ հայտնաբերվում է գառների երիկամներում և թոքերում: Մկաններում, լյարդում, փայծաղում և ավշային հանգույցներում անտիբիոտիկը ազարի մեջ դիֆուզիայի եղանակով մոնոմիցին չի հայտնաբերվում:

Այսպիսով, մոնոմիցինի կոնցենտրացիան արյան մեջ, մեզում և օրգաններում կախված է անտիբիոտիկի զոզայից, ներարկման եղանակից և կենդանու տեսակից:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Юдинцев С. Д., Кунрат И. А. Антибиотики, 4, 1960.
2. Кунрат И. А. Мономицин и его применение в клинике. Медгиз, 1962.
3. Пустовалова Н. А., Верещагин И. А., Пслякова Л. К. Антибиотики, 3, 1963.

4. Поляк М. С. Антибиотики, 1, 1963.
5. Бояхчян А. Б., Акунц Б. А., Аревшатяй М. С. Журн. Ветеринария, 10, 1963.
6. Продалов В. И. Материалы VIII научной конференции по фармакологии. Московская ветакадемия, 1963.
7. Иваницкая Л. П. Мономицин и его применение в клинике. Медгиз, 1962.