Յ. Մ. ԱԿՕՅԱՆ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МОНОМИЦИНА В ОРГАНАХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА КУР

За последние годы арсенал высокоэффективных антибиотиков обогатился новым отечественным антибиотиком—мономицином, получившим широкое применение в медицинской практике при гнойно-воспалительных и септических инфекциях, дизентерии, диспепсии и др. заболеваниях.

В ветеринарии мономицин с положительным результатом был применен при лечении диспепсии и колибациллезе телят [5].

Однако пока еще мало работ, посвященных вопросам всасываемости, распределения в организме и выделению из него мономицина.

В литературе имеются данные по количественному изменению мономицина в организме людей [1, 2], кроликов [3, 4], а также ягнят и телят [6, 7, 8]. В отношении птиц подобными данными мы не располагаем. Имеются сообщения по определению концентрации тетрациклина в крови кур [9] и хлортетрациклина в организме больных пастереллезом кур [10].

В настоящей работе мы задались целью определить концентрацию и продолжительность нахождения мономицина в крови, содержимом клоаки и в органах кур в зависимости от дозы и способа введения. Эксперименты были проведены на 40 курах 7—8-месячного возраста со средним живым весом 1,0—1,4 кг.

Определение концентрации мономицина в жидкостях и органах кур производилось методом диффузии антибиотика в двухслойный агар. В опытах использовался мономицин производства завода медпрепаратов № 1, содержащий 250 тыс. ед. в одном флаконе. В качестве стандарта использовался мономицин с активностью 800 ед/мг. Разведения испытуемых проб и рабочего стандарта мономицина производились на 3% растворе хлористого калия. При определении концентрации мономицина в качестве рабочего стандарта использовался мономицин в дозе 1 ед/мл. Питательной средой служил бульон Хоттингера с амминным азотом в 33 мг%, 1,5% агаром при РН—8,0, тест-культурой служили споры L_2 (*Bac. Subtilis*). Расчеты по определению концентрации мономицина в жидкостях и органах кур производились после выдерживания чашек с испытуемыми пробами и тест-культурой в термостате при температуре 26° в течение 16—20 час., по таблице, предложенной В. С. Дмитриевой [11].

В первой серии опытов определялась концентрация мономицина в крови и содержимом клоаки кур при однократном подкожном и внутримышечном введении в дозе 5, 10 и 20 тыс. ед. и пероральном введении в

дозе 50 и 100 тыс. ед. на кг живого веса (каждая доза испытывалась на 3 курах).

Кровь для определения концентрации мономицина бралась из подкрыльцовой вены через 1, 3, 6, 12 и 24 часа после введения антибиотика (табл. 1).

Как видно из табл. 1, при однократном внутримышечном и подкожном введении мономицина в дозе 5, 10 и 20 тыс. ед/кг максимальная концентрация его в крови кур обнаруживается через час после его введения, составляя при внутримышечном введении при дозе 5 тыс. ед/кг от 4,96 до 8,50, при дозе 10 тыс. ед/кг от 5,08 до 11,12 и при дозе 20 тыс. ед/кг от 22,9 до 25,4 ед/мл. При подкожном введении соответственно 3,88—4,80, 6,62—9,12 и 11,3—20 ед/мл.

В дальнейшем концентрация мономицина постепенно уменьшается в зависимости от величины введенной дозы и через 6 или 12 час. после введения в крови кур не обнаруживается, за исключением курицы № 9. в крови которой через 12 час. после внутримышечного введения в дозе 20 тыс. ед/кг был обнаружен мономицин в количестве 0,674 ед/мл.

При введении мономицина в дозе 5 тыс. ед/кг его эффективная терапевтическая концентрация сохраняется в течение трех часов, составляя при внутримышечном введении 2,34—2,64 ед/мл, при подкожном введении—2,36—3,56 ед/мл. При введении антибиотика в дозе 10 тыс. ед/кг его эффективно-терапевтическая концентрация при внутримышечном введении сохраняется более трех часов (2,54—3,72), при подкожном же введении 6 час. (1,52—2,38 ед/мл). Более 6 час. сохраняется эффективно-терапевтическая концентрация мономицина в крови кур при дозе 20 тыс. ед/кг как при внутримышечном (1,6—3,04 ед/мл), так и при подкожном введении (1,46—2,20 ед/мл).

Таким образом, для сохранения эффективно-терапевтической концентрации мономицина в организме больных кур при дозе 5 тыс. ед/кг необходимо ввести его через каждые 3 часа, при дозах 10 и 20 тыс. ед/кг—через каждые 6—12 час.

Нами определялась также концентрация мономицина в крови кур при пероральной даче в дозе 50 и 100 тыс. ед/кг. При исследовании крови кур, получивших мономицин в дозе 50 тыс. ед/кг через 1, 3, 6, 12 и 24 часа после дачи, как правило, мономицин не был обнаружен. При дозе 100 тыс. ед/кг только через час после дачи антибиотика был обнаружен мономицин в количестве от 1,06—1,57 ед/мл, а через 3 часа были обнаружены лишь следы препарата, в последующие часы мономицин не был обнаружен. Это говорит о том, что мономицин из желудочно-кишечного тракта плохо всасывается в кровь.

Лечебная ценность как антибиотика в целом, так и того или иного метода его введения в значительной степени определяется его концентрацией в организме. Следовательно, при септических инфекциях пероральный метод дачи мономицина не может быть эффективным.

Для выяснения динамики изменения концентрации мономицина в крови кур в более короткие промежутки времени в течение одного часа

Таблица 1

Концентрация мономицина в крови кур в зависимости от дозы и способа введения (в ед/мл)

Время взятия крови после вве- дения (в час.)	Внутримышечно									Подкожно									
	5 тыс. ед/кг			10 тыс. ед/кг			20 тыс. ед/кг			5 тыс. ед/кг			10 тыс. ед/кг			20 тыс. ед/кг			
№ кур	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Через час	4,96	8,50	6,22	11,12	6,68	5,08	25,4	24,9	22,9	4,80	4,46	3,88	9,12	7,38	6,62	11,3	20,0	14,7	
Через 3 часа	2,34	2,44	2,64	3,72	2,54	2,58	10,4	10,0	10,9	2,36	2,46	3,56	8,80	8,84	4,68	6,05	8,90	6,60	
Через 6 часов	следы	следы		0,664	0,524	0,89	1,6	2,46	3,04	следы	не об.	следы	2,16	2,38	1,52	1,58	2,20	1,46	
Через 12 часов	не обнаружено									0,674	не обнаружено								
Через 24 часа	не обнаружено																		

четырем курам в дозе 10 тыс. ед/кг был введен мономицин; двум—внутримышечно, двум—подкожно и через каждые 5, 10 мин. после введения препарата в течение одного часа бралась кровь и определялась концентрация мономицина в них (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация мономицина в крови кур (в ед/мл)

Способ введения	Доза введения в ед/кг	№ кур	Время взятия крови в минутах						
			5	10	20	30	40	50	60
Подкожно	10000	1	3,84	5,88	9,02	8,20	9,24	8,24	10,48
	10000	2	2,62	4,24	5,66	6,12	8,0	6,14	6,92
Внутримышечно	10000	3	2,44	3,16	3,90	4,0	4,52	5,04	6,28
	10000	4	7,32	8,78	9,38	12,12	9,50	9,85	9,34

Как видно из табл. 2, уже через 5 мин. после введения в крови кур обнаруживается мономицин в бактериостатической концентрации, при подкожном введении от 2,62 до 3,84 ед/мл, при внутримышечном введении от 2,44 до 7,32 ед/мл. В дальнейшем его концентрация постепенно повышается и максимальное количество у отдельных кур обнаруживается через 30, 40 или 60 мин. Это говорит о том, что при подкожном и внутримышечном введении мономицин очень быстро проникает в кровь и, следовательно, при септических инфекциях лечебный эффект мономицина проявится очень быстро.

Из взятых под опыт 24 кур, в крови которых при различных дозах и способах введения в определенные часы определялась концентрация мономицина, у 21 из них определялась концентрация мономицина в содержимом клоаки в течение 24 час. при парентеральном введении и в течение 73 час. при пероральном введении. Для каждой пробы пользовались тремя или четырьмя разведениями.

Ввиду того, что у кур мочеточники раскрываются прямо в клоаку и моча периодически поступает в нее, перемешиваясь с фекалиями, то установить какую-либо закономерность по концентрации мономицина в содержимом клоаки кур в одни и те же сроки исследования не удалось. Однако исходя из наших исследований можно сказать, что при подкожном и внутримышечном введении вышеуказанных доз мономицина, уже через час после введения в содержимом клоаки обнаруживается мономицин в довольно высоких концентрациях от 2,3 до 29,16 ед/г и сохраняется при внутримышечном введении в дозе 20 тыс. ед/кг более 24 час. (0,556—2,16 ед/г), а при подкожном введении той же дозы через 24 часа после введения были обнаружены или следы препарата, или же вовсе он не обнаруживался.

При пероральном введении через час после введения лишь у одной курицы № 23, получившей мономицин в дозе 100 тыс. ед/кг, был обнаружен препарат в количестве 32,96 ед/г, а у остальных он не был обнаружен. Через 9 час. после введения почти у всех кур в содержимом

Таблица 3

Концентрация мономицина в органах и жидкостях кур в зависимости от дозы, способа введения и времени забоя (в ед/г и ед/мл)

Способ введения	Доза введения в ед/кг	Время забоя через	И с с л е д у е м ы й о б ъ е к т								
			сердце	легкие	почки	печень	селезенка	мышцы	желчь	кровь	фекалии
Внутримышеч.	5000	1 час	не обнаруж.	не обнаруж.	0,154	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	2,552	5,26	не обнаруж.
"	10000	1 "	"	0,266	2,144	"	"	"	1,416	10,54	7,02
"	20000	1 "	4,576	9,024	23,20	"	"	"	7,2	23,8	не обнаруж.
Внутримышеч.	5000	3 часа	не обнаруж.	не обнаруж.	следы	"	"	"	2,864	2,50	19,68
"	10000	3 "	"	0,124	9,26	"	"	"	1,756	7,18	2,636
"	20000	3 "	0,796	0,400	80,0	"	"	"	6,480	11,6	0,532
Подкожно	5000	1 час	не обнаруж.	следы	1,0	"	"	"	—	3,64	следы
"	10000	1 "	0,250	0,940	12,3	"	"	"	1,588	11,32	не обнаруж.
"	20000	1 "	1,0	7,93	26,40	"	"	"	—	20,0	следы
Подкожно	5000	3 часа	не обнаруж.	не обнаруж.	4,38	—	—	—	2,884	1,912	не обнаруж.
"	10000	3 "	"	0,218	8,64	—	—	—	1,136	4,66	8,0
"	20000	3 "	"	0,708	12,86	не обнаруж.	не обнаруж.	не обнаруж.	5,43	5,0	5,0

клоаки был обнаружен мономицин: При дозе 50 тыс. ед/кг от 19,84 до 22,50 ед/г, при дозе 100 тыс. ед/кг от 8 до 29,40 ед/г. Через 48 час. после введения мономицина в дозе 50 тыс. ед/кг он обнаруживался в количестве от 3,60 до 11,30 ед/г, в дозе же 100 тыс. ед/кг 0,354 до 2,6 ед/г, а уже через 73 часа после введения мономицин не был обнаружен и лишь у той же курицы № 23 через 73 часа после введения был обнаружен препарат в довольно высокой концентрации 7,7 ед/г.

Таким образом, мономицин при пероральном введении в дозах 50 и 100 тыс. ед/кг в желудочно-кишечном тракте сохраняется свыше 48—73 часов.

Во второй серии опытов ставилась цель определения концентрации мономицина в некоторых органах и жидкостях кур после подкожного и внутримышечного введения в дозе 5, 10 и 20 тыс. ед/кг. Под опытом находились 12 кур. Они забивались через час и три часа после введения мономицина. Концентрация мономицина определялась в сердце, легких, почках, печени, селезенке, мышцах, желчи, а также в крови и в содержимом клоаки.

Для определения концентрации мономицина в органах кур, последние весом 1—3 г смешивались и растирались со стерильным кварцевым песком, после чего добавлялось равное по весу количество 3% раствора хлористого калия и перемешивалось до получения однородной массы. Затем центрифугировалось при 5—6 тыс. оборотов в минуту в течение 20—25 мин. и в надосадочной жидкости методом диффузии в агар определялась концентрация антибиотика в них. Для определения абсолютного количества мономицина в отдельных органах и тканях последние взвешивались (табл. 3).

Как видно из табл. 3, мономицин был обнаружен в сердце, легких, почках, желчи, крови и в содержимом клоаки. В печени, селезенке и в мышцах кур мономицин, как правило, ни в одном случае не был обнаружен, что, по-видимому, объясняется или слишком низкой концентрацией мономицина в этих органах или же плохой всасываемостью его в эти органы.

При подкожном и внутримышечном введении мономицина в дозе 5 тыс. ед/кг в сердце и легких кур, забитых как через час, так и через 3 часа после введения, препарат не был обнаружен. При введении мономицина в дозе 10 и 20 тыс. ед/кг концентрация мономицина в легких и сердце была выше у кур, забитых через час после введения препарата.

При внутримышечном введении в дозе 20 тыс. ед/кг его концентрация в сердце составляла 14,19 ед или 0,07% введенной дозы, в легких—28,9 ед или 0,17% введенной дозы, тогда как концентрация мономицина в тех же органах кур, забитых через 3 часа после введения, соответственно равнялась: в сердце—2,79 ед или 0,013%, в легких—1,92 ед или 0,01% введенной дозы. Аналогичная картина наблюдалась и при подкожном введении препарата. В сердце кур, забитых через час после введения, обнаружена—3,7 ед или 0,18%, в легких 33,31 ед или 0,16% вве-

денной дозы. Через три часа после введения в сердце препарат не был обнаружен, а в легких обнаружен меньше 1 ед—0,708 ед/г.

Таким образом, эффективно-терапевтическая концентрация мономицина в легких и сердце сохраняется свыше одного часа. Из той же табл. 3 видно, что мономицин в большом количестве проникает в почки и в желчь, а также обнаруживается в крови и в содержимом клоаки. В почках мономицин был обнаружен уже через три часа после введения.

В наших исследованиях при внутримышечном введении в дозе 20 тыс. ед/кг уже через час в почках было обнаружено—199,88 ед, или 0,97% введенной дозы, а через три часа было обнаружено 560 ед, или 2,5% введенной дозы.

При подкожном же введении в дозе 20 тыс. ед/кг через час после введения в почках было обнаружено 229,68 ед, или 1,1% введенной дозы, а через три часа 137,60 ед или 0,6%.

Как при внутримышечном, так и при подкожном введении мономицин в бактериостатических концентрациях был обнаружен в желчи как через час, так и через три часа после введения.

Концентрация мономицина в крови, а также в содержимом клоаки примерно совпадает с данными, полученными в первой серии опытов.

В ы в о д ы

1. При однократном подкожном и внутримышечном введении мономицина в дозе 10 тыс. ед/кг препарат обнаруживается в крови кур в первые же минуты после введения. Поэтому при септических инфекциях его лечебный эффект проявится быстро.

2. При однократном подкожном и внутримышечном введении мономицина в дозах 5, 10 и 20 тыс. ед/кг наибольшая концентрация его обнаруживается через 30—60 минут после введения. Затем его концентрация постепенно уменьшается в зависимости от величины введенной дозы, и через 6 и 12 час. после введения в крови кур препарат не обнаруживается. Эффективная терапевтическая концентрация мономицина в крови кур при парентеральном введении сохраняется свыше 3—6 час.

3. При пероральной даче мономицина в дозе 50 тыс. ед/кг в крови кур мономицин не обнаруживается. При дозе 100 тыс. ед/кг в крови кур мономицин обнаруживался лишь через час после введения в количестве от 1,06 до 1,57 ед/мл, а через три часа были обнаружены лишь следы антибиотика. Следовательно, мономицин из желудочно-кишечного тракта кур плохо всасывается в кровь. Поэтому при септических инфекциях такой метод дачи не может быть эффективным.

4. Ввиду особого анатомического строения мочепускающей системы кур, установить какую-либо закономерность по концентрации антибиотика в содержимом клоаки не представлялось возможным.

В наших исследованиях при парентеральном введении мономицина в дозе 5, 10 и 20 тыс. ед/кг через час после введения, почти у всех кур в содержимом клоаки мономицин был обнаружен в различных концентра-

циях и сохранялся около 24 час. при дозе 20 тыс. ед/кг. При пероральном введении в дозе 50 и 100 тыс. ед/кг мономицин обнаруживался в течение более 48 час.

5. При парэнтеральном введении мономицина в дозе 5 тыс. ед/кг как через час, так и через три часа после введения в сердце и легких кур мономицин не обнаруживался. При дозе 10 и 20 тыс. ед/кг мономицин в легких и в сердце обнаруживался как через час, так и три часа после введения.

6. Мономицин в больших концентрациях обнаруживался также в почках и в желчи кур.

7. При парэнтеральном введении мономицина в дозе 5, 10 и 20 тыс. ед/кг в печени, селезенке и в мышцах кур мономицин не обнаруживается.

Ереванский зооветеринарный институт,
кафедра микробиологии

Поступило 25.II 1965 г.

Ձ. Մ. ՀԱԿՈՒՅԱՆ

ՄՈՆՈՄԻՑԻՆԻ ԲԱՇԽՈՒՄԸ ՀԱՎԵՐԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՎ ՀԵՂՈՒԿՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Գրականության մեջ կան տվյալներ մարդկանց [1, 2], ճագարների [3, 4], ինչպես նաև գառների ու հորթների [6, 7, 8] օրգանիզմում մոնոմիցինի քանակական փոփոխությունների վերաբերյալ: Սակայն թռչունների վերաբերյալ նրման տվյալներ մենք չունենք:

Մեր նպատակն է եղել որոշել մոնոմիցինի կոնցենտրացիան և նրա պահպանման տևողությունը հավերի արյան մեջ, կոյանցքի պարունակությունում և օրգաններում մոնոմիցինը տարբեր դոզաներով ու եղանակներով ներարկելու դեպքում:

Փորձերը կատարվել են 7—8 ամսական, 1,0—1,4 կգ կշիռ ունեցող 40 հավի վրա:

Մեր հետազոտությունների արդյունքները մեզ հիմք են տալիս հանգելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Ենթամաշկային և ներմկանային եղանակով 10000 միավոր/կգ դոզայով միանվագ մոնոմիցին ներարկելու դեպքում վերջինս հավերի արյան մեջ հայտնաբերվում է հենց առաջին իսկ րոպեներին: Հետևաբար, սեպտիկ ինֆեկցիաների ժամանակ նրա բուժիչ էֆեկտը կարտահայտվի շատ շուտ:

2. Ենթամաշկային և ներմկանային եղանակով 5, 10 և 20000 միավոր/կգ դոզայով միանվագ մոնոմիցին ներարկելու դեպքում նրա ամենաբարձր կոնցենտրացիան արյան մեջ հայտնաբերվում է ներարկելուց 30—60 րոպե հետո: Այնուհետև նրա կոնցենտրացիան աստիճանաբար իջնում է և ներարկելուց 6 և 12 ժամ հետո հավերի արյան մեջ այն չի հայտնաբերվում:

Մոնոմիցինի էֆեկտիվ բուժիչ կոնցենտրացիան ենթամաշկային և ներմկանային եղանակով ներարկելու դեպքում հավերի արյան մեջ պահպանվում է ավելի քան 3—6 ժամ:

3. Մարսողական ճանապարհով 50000 միավոր/կգ դոզայով մոնոմիցին տալու դեպքում հավերի արյան մեջ այն չի հայտնաբերվում: 100000 միավոր/կգ դոզայի դեպքում հավերի արյան մեջ մոնոմիցինը հայտնաբերվել է ներարկելուց միայն մեկ ժամ հետո (1,06—1,57 միավոր/մլ), իսկ ներարկելուց 3 ժամ հետո հայտնաբերվել են միայն հակաբիոտիկի հետքերը: Հետևաբար, մոնոմիցինը հավերի ստամոքսա-աղիքային ուղիներից վատ է ներծծվում արյան մեջ: Այդ պատճառով սեպտիկ ինֆեկցիաների ժամանակ ներարկման նշված ձևը էֆեկտիվ լինել չի կարող:

4. Հավերի միզատար սիստեմի հատուկ անատոմիական կառուցվածքի հետևանքով կոյանցքի պարունակությունում մոնոմիցինի կոնցենտրացիայի վերաբերյալ մեզ չհաջողվեց ի հայտ բերել որևէ օրինաչափություն:

Մեր հետազոտություններում ենթամաշկային և ներմկանային եղանակով 5, 10 և 20000 միավոր/կգ դոզա մոնոմիցին ներարկելու դեպքում համարյա բոլոր հավերի կոյանցքի պարունակությունում, ներարկելուց մեկ ժամ հետո, տարբեր կոնցենտրացիաներով հայտնաբերվել է մոնոմիցին, և 20000 միավոր/կգ դոզայի դեպքում այն պահպանվել է 24 ժամ:

Մարսողական ճանապարհով 50 և 100000 միավոր/կգ դոզա ներարկելու դեպքում մոնոմիցին հայտնաբերվել է ավելի քան 48 ժամվա ընթացքում:

5. Ենթամաշկային և ներմկանային եղանակով 5000 միավոր/կգ դոզա մոնոմիցին ներարկելու դեպքում վերջինս թոքերում և սրտում չի հայտնաբերվել ներարկելուց ինչպես մեկ, այնպես էլ երեք ժամ հետո:

10 և 20000 միավոր/կգ դոզա ներարկելու դեպքում պրեպարատը սրտում և թոքերում հայտնաբերվել է ներարկելուց ինչպես մեկ, այնպես էլ 3 ժամ հետո:

6. Մոնոմիցինը մեծ քանակությամբ հայտնաբերվել է նաև երիկամներում և լեղիում:

7. Ենթամաշկային և ներմկանային եղանակով 5, 10 և 20000 միավոր/կգ դոզա մոնոմիցին ներարկելու դեպքում լյարդում, փայծաղում և մկաններում պրեպարատը չի հայտնաբերվել:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Поляк М. С. Антибиотики, 1, 1963.
2. Пустовалова Н. А., Верещагин И. А., Полякова Л. К. Антибиотики, 3, 1963.
3. Юдинцев С. Д., Кунрат И. А. Антибиотики, 4, 1960.
4. Кунрат И. А. Мономицин и его применение в клинике, Медгиз, 1962.
5. Бояхчян А. Б., Акунц Б. А., Аревшатян М. С. Ж. Ветеринария, 10, 1963.
6. Шакарян Г. А., Оганесян М. А., Акопян З. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), XVII, 3, 1964.
7. Шакарян Г. А., Оганесян М. А., Акопян З. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), XVII, 8, 1964.
8. Шакарян Г. А., Оганесян М. А., Акопян З. М. Ж. Ветеринария, 10, 1964.
9. Зюбан В. И. Ж. Ветеринария, 12, 1963.
10. Акулова Н. С. Антибиотики, 12, 1964.
11. Дмитриева В. С. Расчет биологической активности и концентрации витамина В₁₂, М., 1958.