

Ж. Р. АРЗУМАНЯН

НЕКОТОРЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВСАСЫВАНИЮ
И РАСПРЕДЕЛЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ В ОРГАНИЗМЕ
КРОЛЬЧАТ, ЯГНЯТ И ТЕЛЯТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ЛЕПТОСПИРОЗЕ

Высокая лечебная эффективность антибиотиков при многих заболеваниях людей и животных зависит от некоторых факторов, из коих первостепенное значение придается их всасыванию, накоплению в крови, органах и тканях, выделению из организма и пр.

В специальной литературе имеется ряд работ, посвященных всасыванию и распределению антибиотиков в организме людей, а также животных как в норме, так и при некоторых инфекционных заболеваниях [1, 5, 7, 9, 11, 12, 15, 16, 17 и др.]. При этом ряд авторов свидетельствует о распределении этих препаратов в организме в зависимости от возраста, состояния центральной нервной системы, гормональных функций, функциональной способности почек и пр. [6, 8, 9, 13, 14, 18 и др.].

Настоящая наша работа преследовала цель выяснить распределение и концентрацию антибиотиков в паренхиматозных органах, крови и моче крольчат, ягнят и телят, зараженных лептоспирозом. Из антибиотиков были испытаны бициллин-3, пенициллин, стрептомицин и мономицин. В процессе работы были использованы стандарты антиботиков с активностью пенициллина—1650 Ед/мг, стрептомицина 710 Ед/мг, мономицина—900 Ед/мг, полученные из ГНКИ. Концентрации препаратов в сыворотке крови, сердце, печени, селезенке, почках и моче определялись микробиологическим методом диффузии в агар. Тест-микробами служили для пенициллина — *Staphylococcus aureus* — штамм № 209 Р, для стрептомицина — *Bac. mycoides* № 537 и для мономицина — *Bac. subtilis* Л₂ (споры). Расчеты при определении испытуемых антибиотиков производились при помощи таблицы и методом, разработанным В. С. Дмитриевой. Для воспроизведения экспериментального лептоспироза у крольчат, ягнят и телят был использован вирулентный штамм лептоспир «СВ» (серотип «гриппотифоза»).

Опыты на крольчатах. Под опыт были взяты 60 крольчат 20—30-дневного возраста со средним весом 300—350 г, которые были разделены на 3 группы по 20 голов.

Десяти крольчатам первой группы вводился пенициллин подкожно по 25 000 ЕД каждому, а остальным 10 крольчатам — пенициллин вводился внутримышечно в той же дозе. Крольчатам второй группы в том же порядке и тем же методом вводился стрептомицин. Крольчатам треть-

Таблица 1

Данные о распределении антибиотиков в организме крольчат при однократном введении подкожно и внутримышечно в дозах: пенициллина и стрептомицина по 25000 ЕД и мономицина — 20000 ЕД на голову

Антибиотики	Метод введения	Название жидкости и органа																													
		кровь					сердце					печень					селезенка					почки					моча				
		время после введения препаратов (в часах)																													
		1	3	6	12	24	1	3	6	12	24	1	3	6	12	24	1	3	6	12	24	1	3	6	12	24	1	3	6	12	24
		концентрация антибиотиков ЕД/мл и ЕД/г																													
Пенициллин	Подкожно	2,2	1,0	0,4	0,04	не обнаружен	1,3	0,5	0,03	следы	не обнаружен	1,1	0,6	0,1	0,03	не обнаружен	1,2	0,8	0,3	0,04	не обнаружен	8,1	5,4	2,0	1,3	0,9	563	630	316	137	17
	Внутримышечно	2,9	1,8	0,9	0,07	не обнаружен	1,6	0,8	0,05	следы	не обнаружен	1,4	0,9	0,3	0,08	следы	1,8	1,1	0,7	0,08	следы	9,8	6,3	2,5	1,5	1,0	622	710	334	146	20
Стрептомицин	Подкожно	4,8	2,3	0,8	0,06	не обнаружен	1,9	0,8	0,2	0,03	не обнаружен	1,5	0,8	0,3	0,05	не обнаружен	1,1	0,7	0,3	0,04	не обнаружен	10,1	6,6	3,8	1,0	0,5	514	780	461	134	24
	Внутримышечно	6,1	4,6	1,5	0,1	следы	2,2	1,0	0,5	0,04	не обнаружен	1,8	1,1	0,6	0,08	следы	1,3	0,9	0,4	0,09	следы	11,6	7,2	4,9	1,8	0,9	680	793	490	160	33
Мономицин	Подкожно	6,3	3,8	1,7	0,5	не обнаружен	2,2	0,6	0,01	следы	не обнаружен	2,6	1,3	0,3	0,02	следы	4,1	2,3	1,1	0,2	следы	9,4	5,1	2,8	1,3	0,8	710	692	481	128	39
	Внутримышечно	7,1	4,2	2,1	0,9	не обнаружен	2,5	0,9	0,07	следы	не обнаружен	3,7	1,5	0,8	0,03	не обнаружен	5,3	3,2	1,7	0,5	следы	11,2	7,3	3,3	1,9	1,0	743	720	382	103	45

Примечание: Концентрация антибиотиков в органах выражена в единицах на 1 г, а в жидкостях — в единицах на 1 мл.

ей группы вводился мономицин: 10—подкожно, 10—внутримышечно, в дозе по 20 000 ЕД.

С целью определения наличия введенных антибиотиков в организме эти крольчата через 1, 3, 6, 12, 24 часа после инъекции препаратов были забиты. Для исследования брались пробы крови, сердца, печени, селезенки, почек и мочи. Наличие антибиотика в каждой пробе (в сыворотке крови, моче и в центрифугированных суспензиях из внутренних органов подопытных крольчат) определялось методом диффузии в агар. Данные о концентрации пенициллина, стрептомицина и мономицина в организме крольчат представлены в табл. 1. По каждому сроку и методу введения препаратов в ней представлены средние данные по двум крольчатам.

Анализируя данные табл. 1, можно констатировать, что все испытанные антибиотики в основном обнаруживаются в сыворотке крови через 1 и 3 часа после введения (пенициллин 1,0 ЕД/мл—2,9 ЕД/мл, стрептомицин 2,3 ЕД/мл—6,1 ЕД/мл, мономицин 3,8 ЕД/мл—7,1 ЕД/мл). Их количество снижается к 6 и 12 часу, а через 24 часа они уже не обнаруживаются. Из паренхиматозных органов наибольшее количество указанных антибиотиков обнаруживается в почках, причем через 1 и 3 часа во всех случаях обнаруживается их максимальное количество — пенициллина — 5,4 ЕД/г—9,8 ЕД/г, стрептомицина—6,6 ЕД/г—11,6 ЕД/г, мономицина—6,1 ЕД/г—11,2 ЕД/г. Однако того же нельзя сказать в отношении других органов—печени, сердца, селезенки. Через 1 и 3 часа после подкожного и внутримышечного введения антибиотики обнаруживаются в них в пределах от 0,5 ЕД/г до 5,3 ЕД/г, через 6 ч. от 0,01 ЕД/г до 1,7 ЕД/г. В дальнейшем они в небольшом количестве обнаруживаются через 12 час. не более 0,5 ЕД/г, а через 24 часа или не обнаруживаются, или обнаруживаются только их следы. Необходимо отметить, что почти во всех случаях при подкожном введении в исследованных органах и крови антибиотики обнаруживаются меньше, чем при внутримышечном введении. Как видно из той же таблицы, основная масса антибиотиков после их подкожного и внутримышечного методов введения выводится с мочой длительное время и в довольно большом количестве.

Опыты на ягнятах. Работа по определению концентрации бициллина-3, пенициллина, стрептомицина и мономицина в сыворотке крови выполнена на восьми ягнятах 3-месячного возраста со средним живым весом 8—10 кг, искусственно зараженных лептоспирозом. Ягнята были разделены на 4 группы по 2 головы в каждой, и им внутримышечно был введен один из антибиотиков в дозах: бициллин-3 и пенициллин по 30000 ЕД/кг, стрептомицин и мономицин по 25000 ЕД/кг. Пробы крови для исследования были взяты через 1, 3, 6, 12, 18, 24, 72 и 96 час. Концентрация указанных антибиотиков в сыворотке крови определялась также методом диффузии в агар. Средние показатели концентрации антибиотиков в крови ягнят каждый раз вычисляли из 3-кратных определений. Результаты этих исследований приведены в табл. 2.

Таблица 2

Концентрация антибиотиков в крови у ягнят после однократного внутримышечного введения в дозах: бициллина-3 и пенициллина по 30000 ЕД/кг, стрептомицина и мономицина по 250000 ЕД/кг

Антибиотики	Время после введения препаратов (в часах)							
	1	3	6	12	18	24	72	96
	Концентрация антибиотиков в ЕД/мл							
Бициллин-3	2,7	3,8	1,2	0,8	0,1	0,05	0,03	следы
Пенициллин	3,2	1,4	0,5	0,03	следы	не обнаружен	—	—
Стрептомицин	2,4	1,8	0,9	0,01	следы	не обнаружен	—	—
Мономицин	3,6	2,1	0,3	следы	не обнаружен	—	—	—

Из данных табл. 2 видно, что после внутримышечного введения всех четырех антибиотиков, их максимальная концентрация в крови устанавливается через 1—3 часа после введения. Так, максимальная концентрация бициллина-3 через 1—3 часа составляет 2,7—3,8 ЕД/мл, пенициллина—1,4—3,2 ЕД/мл, стрептомицина—1,8—2,4 ЕД/мл, мономицина—2,1—3,6 ЕД/мл.

В последующие часы концентрация антибиотиков резко снижается и через 6 час. в среднем составляет бициллина-3—1,2 ЕД/мл, пенициллина 0,5 ЕД/мл, стрептомицина—0,9 ЕД/мл и мономицина—0,3 ЕД/мл. Через 18 час. обнаруживаются только следы последних трех препаратов.

На основании данных табл. 2 можно заключить, что в циркуляции этих антибиотиков в крови существуют небольшие отличия. Так, мономицин несколько быстрее поступает в кровь и быстрее выделяется из организма, чем бициллин-3, пенициллин и стрептомицин. После внутримышечного введения бициллина-3 в дозе 30 000 ЕД/кг уже через 1—3 часа в крови создается высокая концентрация антибиотика (3,8 ЕД/мл), которая, постепенно снижаясь, остается на терапевтическом уровне до 72 час. По этим же данным можно прийти к заключению, что бициллин-3, пенициллин и стрептомицин могут быть использованы в качестве лечебных средств при лептоспирозе, ибо после инъекции эти препараты в крови обнаруживаются в терапевтических концентрациях. Такое заключение в определенной мере подкрепляется нашими предыдущими данными о бактериостатическом и бактерицидном действии тех же антибиотиков *in vitro*.

Опыты на телятах. Концентрация бициллина-3 и стрептомицина определялась в сыворотке крови двух бычков 3-месячного возраста со средним весом 80 кг на фоне экспериментального лептоспироза. При этом антибиотики вводились внутримышечно в дозах: бициллин-3—7500 ЕД/кг и стрептомицин—6250 ЕД/кг. Пробы крови брались через 1, 3, 6, 12, 18, 24, 72 и 96 час. и в сыворотке определялось количество антибиотиков тем же методом диффузии в агар. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Таблица 3

Концентрация антибиотиков в крови у бычков после однократного внутримышечного введения в дозах: бициллин-3—7500 ЕД/кг и стрептомицина—6250 ЕД/кг

Антибиотики	Время после введения препаратов (в часах)							
	1	3	6	12	18	24	72	96
	Концентрация антибиотиков в ЕД/мл							
Бициллин-3	7,5	2,1	1,3	0,5	0,2	0,08	0,03	слезы
Стрептомицин	6,8	3,2	1,5	0,02	слезы	не обнаружен	—	—

Из данных табл. 3 видно, что через один час после введения бициллина-3, в крови создается высокая концентрация пенициллина—7,5 ЕД/мл. В дальнейшем его концентрация медленно снижается и составляет через 3 часа 2,1 ЕД/мл, 6 час.—1,3 ЕД/мл, 12 час.—0,5 ЕД/мл, 18 час.—0,2 ЕД/мл, 24 часа — 0,08 ЕД/мл и через 72 часа — 0,03 ЕД/мл. Таким образом, в отличие от стрептомицина бициллин-3 обнаруживается в крови продолжительное время в терапевтической концентрации. Разумеется, этим и объясняется его пролонгированное действие, в чем мы убедились в наших опытах. Из той же таблицы видно, что стрептомицин в дозе 6250 ЕД/кг всасывается быстро, и его максимальная концентрация в крови определяется через 1—3 часа. В последующие часы (6, 12, 18 час.) содержание стрептомицина резко падает, и к 24 час. антибиотик в крови не обнаруживается. Поскольку внутримышечное введение стрептомицина обеспечивает высокий уровень антибиотика в крови в течение 1—6 час., можно считать, что он пригоден и для энергичного лечения тяжело больных лептоспирозом животных, при условии его систематически повторных инъекций.

В ы в о д ы

1. В сыворотке крови у кроликов в первые 1—3 часа отмечено большее содержание пенициллина, стрептомицина и мономицина при внутримышечном их введении, чем при подкожном. В последующие часы содержание антибиотиков в крови после обоих методов введения резко уменьшается, и к 24 часам они уже не обнаруживаются. Эти препараты в организме кроликов распределяются неравномерно и их высокие концентрации выявляются главным образом в крови, почках и моче.

2. В условиях экспериментальной лептоспирозной инфекции максимальная концентрация после внутримышечного введения пенициллина, стрептомицина и мономицина в сыворотке крови ягнят достигает в первые 1—3 часа. В дальнейшем их концентрация в крови постепенно падает и через 24 часа они уже не обнаруживаются. При введении же бициллина-3 в дозе 30 000 ЕД/кг концентрация антибиотика в крови обнаруживается в течение 3-х суток.

3. В наших опытах установлено, что однократное внутримышечное введение 7500 ЕД/кг бициллина-3 обеспечивает его длительное пребывание в крови больного лептоспирозом бычка в терапевтических концентрациях в течение трех дней. Внутримышечное введение 6250 ЕД/кг стрептомицина также создает высокую концентрацию антибиотика, сохраняющуюся на терапевтическом уровне в течение 1—6 час.

4. На основании настоящих исследований и данных предыдущих работ можно рекомендовать следующее: при лечении больных лептоспирозом животных антибиотики пенициллин, стрептомицин должны вводиться в организм повторно не позже 6—12 час., а бициллин-3—через 72 часа после первой инъекции.

Отдел инфекционных болезней рогатого скота
Армянского института животноводства
и ветеринарии

Поступило 21.X 1964 г.

Ճ. Ռ. ԱՐԶՈՒՄԱՆՅԱՆ

ՈՐՈՇ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՄԻ ՔԱՆԻ ՀԱԿԱՔԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ՆԵՐՇԾՄԱՆ ԵՎ ՏԵՂԱՔԱՇԽՄԱՆ ՄԱՍԻՆ՝ ՃԱԿԱՐՆԵՐԻ ՉԱԳԵՐԻ, ԳԱՌՆԵՐԻ ԵՎ ՀՈՐԹԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ, ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ԼԵՊՏՈՍՊԻՐՈԶԻ ԳԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ներկա աշխատության նպատակն է պարզել, թե հակաբիոտիկներն ինչպես են տեղաբաշխվում լեպտոսպիրոզով վարակված ճագարի ձագերի, գառների և հորթերի արյան, պարենքիմատոզ օրգանների և մեզի մեջ: Մեր աշխատանքում օգտագործել ենք պենիցիլին, բիցիլին-3, ստրեպտոմիցին և մոնոմիցին:

Ճագարի ձագերի, գառների և հորթերի վարակումը լեպտոսպիրոզով կատարվել է «գրիպոտիֆոզա» տիպի լեպտոսպիրոզների կուլտուրայով:

Որպես սղանդարտ վերցրել ենք հետևյալ ակտիվությամբ օժտված հակաբիոտիկները՝ պենիցիլին—1650 միավոր/մգ, ստրեպտոմիցին—710 միավոր/մգ, մոնոմիցին՝ 900 միավոր/մգ:

Հակաբիոտիկների խտության աստիճանը հետազոտվել է արյան, պարենքիմատոզ օրգանների և մեզի մեջ՝ միկրոբիոլոգիական մեթոդով, այսինքն՝ հակաբիոտիկները դիֆուզիայի ենք ենթարկել ազարի մեջ: Որպես փորձնական (տեստ) միկրոբներ հանդիսացել են պենիցիլինի համար՝ *Staphylococcus aureus* 209P-ի շտամը, ստրեպտոմիցինի համար՝ *Bac. mycoides*-ի № 537 շտամը, իսկ մոնոմիցինի համար՝ *Bac. subtilis*-ի Ա₂ շտամը (սպորները):

Հակաբիոտիկների քանակի հայտնաբերման հաշվառումը հետազոտվող օրգանիզմում կատարվել է Վ. Ս. Գմիտրիևայի աղյուսակով և մեթոդով:

Մեր ուսումնասիրության արդյունքները հիմք են տալիս մեզ անելու հետևյալ եզրակացությունները:

1. Ճագարի ձագերի արյան շիճուկում համեմատաբար մեծ քանակությամբ պենիցիլին, ստրեպտոմիցին և մոնոմիցին հայտնաբերվեց մկանների մեջ ներարկելու դեպքում և բիչ քանակությամբ՝ ենթամաշկային եղանակով ներարկելու դեպքում:

Հետագա ժամերին նրանց քանակն արյան մեջ երկու դեպքում էլ շեշտակիորեն նվազում է և 24-րդ ժամին այլևս հակաբիոտիկներ չեն հայտնաբերվում: Այդ պրեպարատները ճաղարի ձագերի օրգանիզմում բաշխվում են ոչ հավասարաչափ. նրանք հայտնաբերվում են զլխավորապես արյան, երիկամների և մեզի մեջ համեմատաբար բարձր խտությամբ:

2. Գառների էքսպերիմենտալ լեպտոսպիրոզի ժամանակ պենիցիլինը, ստրեպտոմիցինը և մոնոմիցինը ներմկանային եղանակով ներարկելու դեպքում առավել բարձր խտությամբ նրանք հայտնաբերվում են արյան շիճուկում առաջին 1—3 ժամերին:

Հետագայում նրանց քանակը արյան մեջ պակասում է և 24 ժամից հետո այլևս չեն հայտնաբերվում: Իսկ բիցիլին-3-ը գառների արյան շիճուկում հայտնաբերվում է 3 օր շարունակ:

3. Մեր փորձերը ցույց են տվել, որ լեպտոսպիրոզով հիվանդ հորթերի արյան մեջ բիցիլին-3-ը ներմկանային եղանակով միանվագ ներարկելու դեպքում նրա առկայությունն արյան մեջ բուժական խտությամբ նույնպես ապահովում է 3 օր շարունակ:

Ստրեպտոմիցինի ներմկանային եղանակով ներարկումը նույնպես պահպանում է հակաբիոտիկների բարձր խտությունն արյան մեջ բուժական մակարդակով 1—6 ժամվա ընթացքում:

4. Այս հետազոտությունների և մեր նախորդ տվյալների հիման վրա կարելի է հանձնարարել հետևյալը՝ լեպտոսպիրոզով հիվանդ կենդանիներին պենիցիլին և ստրեպտոմիցին հակաբիոտիկների կրկնակի ներարկումը պետք է կատարվել ոչ ուշ, քան 6—12 ժամից հետո, իսկ բիցիլին 3-ը՝ առաջին ներարկումից 72 ժամ հետո:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аверьянова Л. Л. Ж. Антибиотики, 3, 53—55, 1957.
2. Акулова Н. С., Дьяконов Л. П., Куташова А. Н., Казаков Н. А. Ж. Ветеринария, 9, 29—31, 1963.
3. Голиков А. В. Ж. Антибиотики, 11, 1045—1048, 1963.
4. Дмитриева В. С. Расчет биологической активности антибиотиков и концентрации витамина В₁₂ с применением таблиц. ЦБТИ, Москва, 1958.
5. Ежов В. И. Материалы VIII научной конференции по фармакологии. Московская ветеринарная академия, М., 1963.
6. Карлсон И. Р. В кн.: Здравоохранение Советской Латвии. Рига, 11, стр. 77, 1954.
7. Кунрат И. А. Мономицин и его применение в клинике. Медгиз, 1962.
8. Чернух А. М., Невструева В. С., Александров П. Н. Антибиотики, т. 5, 2, стр. 41, 1960.
9. Юдинцев С. Д., Кунрат И. А. Ж. Антибиотики, 4, 16—20, 1960.
10. Юдинцев С. Д. Некоторые закономерности циркуляции антибиотиков в зависимости от физиологического состояния организма. Дисс. докт. М., 1954.
11. Giovannini M., Bodsch H. Wiener med. Wchschr., 106, 27, 600—602, 1956.
12. Henry L., White G., Meunell M. Brit. Med. J., 5009, 17—19, 1957.
13. Cannon A. B., Slatkin M. H., Chester B. J. A. M. A., v. 145, p. 1031, 1951.
14. Leikola E., Vartia K. O. J. Geront., v. 12, p. 48, 1957.
15. Lund E. Acta Path. Microb. a. Scand., 39, 6, 421—429, 1956.
16. Martin W., Nicols D. и др. J. A. M. A., 160, 11, 928—931, 1956.
17. Schitt C. R. Acta Path. a. Microb. Scand., 33, 1, 92—95, 1953.
18. Rammelkamp C. H., Keefer C. S. J. clin. Invest., v. 22, p. 425, 1943.