

З. М. АКОПЯН

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МОНОМИЦИНА В ОРГАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗАРАЖЕННОЙ ПАСТЕРЕЛЛЕЗОМ ПТИЦЫ

Изучение концентраций антибиотических веществ в организме (крови, органах и тканях) при инфекционно-патологическом состоянии имеет важное как научное, так и практическое значение. Лечебный эффект от применения антибиотиков может проявляться только при непосредственном контакте антибиотиков с микробом [8—10].

Следовательно, скорость проникновения антибиотиков в ткани инфекционно-патологического очага, достигаемая в них концентрация и продолжительность сохранения его на определенном уровне, являются моментами, в значительной степени определяющими эффективность антибиотикотерапии.

В литературе имеются сообщения о том, что при наличии в организме инфекционно-патологического процесса, аллергического состояния меняется характер распределения антибиотиков по сравнению с таковым в здоровом организме [1, 2, 4—7, 11—14].

Ранее нами было установлено, что мономицин при парентеральном введении быстро проникает в кровь здоровых кур, и в зависимости от величины введенной дозы в эффективно-терапевтических концентрациях сохраняется в крови в течение 3—6 час. [3].

В настоящей работе мы поставили перед собой задачу изучить распределение, концентрацию и продолжительность сохранения мономицина в организме (крови, органах, тканях) экспериментально зараженных пастереллезом кур при разных дозах и способах его введения.

Эксперименты проведены на 44 курах 6—7 месячного возраста со средним живым весом 1,1—1,8 кг. Заражение производилось подкожно смертельной дозой суточной агаровой культуры пастерелл *Pasteurella avium* штамм 712 в объеме 1 мл. До заражения у всех подопытных кур измерялась температура. Подопытные куры находились в одинаковых условиях кормления и содержания.

После заражения с появлением первых клинических признаков болезни, обычно спустя 18—24 часа (высокая температура, подавленность, отказ от корма, синюшность гребня) вводился мономицин и через определенные сроки после введения, методом диффузии в агар определялась концентрация антибиотика в крови органах и тканях кур.

С целью выяснения скорости проникновения препарата в кровь и динамики изменения его концентрации в течение одного часа, в первой серии опытов определялась концентрация мономицина в крови больных

кур через каждые 5—10 мин. после подкожного и внутримышечного введения его в дозах 10 и 20 тыс. ед./кг. Результаты этих исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация мономицина в крови экспериментально зараженных пастереллезом кур в ед./мл

Время взятия крови в минутах (через)	Доза и способ введения									
	внутримышечно 10 000 ед./кг			подкожно 10 000 ед./кг			внутримышечно 20 000 ед./кг			
	1	2	среднее	1	2	среднее	1	2	3	среднее
5	4,4	3,0	3,72	0	0	0	6,0	10,0	7,88	7,96
10	5,34	6,82	6,8	10,2	11,4	10,8	19,4	12,6	15,3	15,8
20	14,0	18,1	16,6	11,8	13,0	12,4	25,9	28,8	25,7	26,8
30	14,1	13,5	13,8	11,3	21,1	16,2	32,3	36,1	33,6	34,0
40	14,1	13,9	14,0	8,8	48,0	28,4	28,3	28,7	38,6	31,9
50	15,9	12,2	14,0	7,0	14,7	10,8	36,9	30,3	30,1	37,7
60	12,9	10,8	11,8	3,24	13,0	8,12	29,6	22,7	29,6	27,3

Из таблицы видно, что если после внутримышечного введения в дозе 10 тыс. ед./кг антибиотик появляется в крови через 5 мин. (3,72 ед./мл), при подкожном введении через 5 мин. в крови он не обнаруживался, а появлялся через 10 мин. (10,8 ед./мл.), в дальнейшем его концентрация, постепенно повышаясь до максимальных значений, достигает у отдельных индивидуумов через 20—50 мин. в среднем 16,6 ед./мл при внутримышечном и 28,4 ед./мл при подкожном способе введения.

Намного большие концентрации мономицина создаются в крови кур после внутримышечного введения его в дозе 20 тыс. ед./кг; максимальная концентрация в среднем составляет 34 ед./мл, т. е. чем больше введенная доза, тем больше его концентрация в крови.

Во второй серии опытов определялась концентрация и продолжительность сохранения мономицина в крови зараженных кур после подкожного и внутримышечного его введения в дозе 10 и 20 тыс. ед./кг. После введения мономицина кровь на содержание антибиотика исследовалась через час, 3, 6, 12, 24 часа. Результаты исследований, приведенные в табл. 2, показывают, что при обоих способах введения наивысшая концентрация регистрировалась спустя час после введения. При внутримышечном введении в дозе 10 тыс. ед./кг—10,7 ед./мл, при подкожном введении—7,76 ед./мл. При дозе 20 тыс. ед./кг концентрация намного выше, хотя не пропорционально введенной дозе; 44,1 ед./мл при внутримышечном введении и 38,0 ед./мл при подкожном способе введения. В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение концентрации антибиотика и через 12 и 24 часа после введения 10 тыс. ед./кг антибиотик в крови не выявлялся, а при дозе 20 тыс. ед./кг через 12 час. он регистрировался в крови в довольно высоких концентрациях—5,46 ед./мл при внутримышеч-

Таблица 2

Концентрация мономицина в крови экспериментально зараженных пастереллезом кур в ед./мл

Время взятия крови в часах (через)	Внутримышечно												Подкожно							
	10 000 ед./кг				20 000 ед./кг								10 000 ед./кг				20 000 ед./кг			
	1	2	3	среднее	1	2	3	4	5	6	7	среднее	1	2	3	среднее	1	2	3	среднее
1	12,3	10,7	9,02	10,7	21,6	18,0	17,1	54,0	46,0	50,4	100,8	44,1	10,9	5,74	6,6	7,76	48,8	40,0	25,2	38,0
3	7,06	следы	8,56	5,2	14,5	12,1	8,25	33,68	26,6	32,12	30,0	22,4	7,02	4,8	8,58	6,8	40,0	26,4	11,8	26,08
6	следы	0	3,0	1,0	5,54	6,42	2,88	13,2	8,8	13,4	14,0	9,17	следы	следы	следы	следы	39,5	14,4	3,16	19,02
12	0	0	0	0	2,0	1,42	следы	6,36	9,28	11,68	7,48	5,46	0	0	0	0	9,52	4,0	—	6,76
24	0	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	0	0	0	0	следы	0	0	0

ном введении и 6,76 ед./мл при подкожном введении. Через 24 часа антибиотик в крови отсутствовал.

Таким образом как при подкожном, так и при внутримышечном введении мономицин в дозе 20 тыс. ед./кг в бактериостатических концентрациях сохраняется в крови больных пастереллезом кур в течение свыше 12 час. Следовательно, для сохранения эффективно-терапевтической концентрации мономицина в крови больных пастереллезом кур необходимо ввести его в сутки 2 раза с интервалом в 12 час.

Необходимо отметить, что создаваемая в крови кур концентрация мономицина зависит от тяжести заболевания, ибо при определении концентрации мономицина у отдельных индивидуумов отмечались большие колебания в содержании антибиотика в крови (табл. 2). При тяжелом течении патологического процесса отмечались высокие концентрации препарата в крови, при средней тяжести патологического процесса концентрация в крови сравнительно была ниже, и различие в уровне антибиотиков в крови больных и здоровых кур менее выражены. Наши результаты полностью согласуются с результатами, полученными Н. С. Акуловой [1] при исследовании крови экспериментально зараженных пастереллезом кур после введения хлортетрациклина. Разницу в концентрации препарата в крови в зависимости от тяжести патологического процесса можно объяснить индивидуальными свойствами организма.

Сравнивая результаты содержания мономицина в крови здоровых и больных кур (табл. 3), можно отметить, что при одной и той же дозе, одинаковых способах введения в одни и те же сроки исследования концентрация мономицина в крови больных кур выше и дольше сохраняется, чем у здоровых.

Если через час после однократного внутримышечного введения в дозе 20 тыс. ед./кг в крови здоровых кур выявлено в среднем 24,4 ед./мл препарата, у больных выявлено примерно вдвое больше—44,4 ед./мл, через 3 часа соответственно 10,4 и 22,4 ед./мл, через 6 час. 2,37 и 9,17 ед./мл. В то время как спустя 12 час. после внутримышечного введения в крови здоровых кур препарат не выявляется, у больных кур он был выявлен в бактериостатических концентрациях (5,46 ед./мл).

Аналогичные данные были получены и при подкожном способе введения. Если через час после подкожного введения мономицина в дозе 20 тыс. ед./кг в крови здоровых кур было обнаружено 14,3 ед./мл, то у больных обнаружено примерно в 2,5 раза больше—38,0 ед./мл. В последующие часы разница в концентрациях еще больше, через 3 часа у больных 26,08 ед./мл против 7,18 ед./мл у здоровых. Через 6 час. 19,02 против 1,75, а через 12 час. после введения, когда в крови здоровых кур антибиотик отсутствовал, в крови больных кур он был выявлен в довольно большом количестве 6,76 ед./мл, а уже через 24 часа после введения антибиотик в крови отсутствовал.

В третьей серии опытов изучалось распределение и концентрация мономицина во внутренних органах и жидкостях зараженных пастереллезом кур после подкожного и внутримышечного введения в дозе 10 ш

Таблица 3

Сравнительные данные по концентрации мономицина в крови здоровых
и больных кур в ед./мл

Сроки исследования крови после введения мономи- цина в часах (че- рез)	Внутримышечно				Подкожно			
	10 000 ед./кг		20 000 ед./кг		10 000 ед./кг		20 000 ед./кг	
	здоровые	больные	здоровые	больные	здоровые	боль- ные	здоровые	боль- ные
1	7,63	10,7	24,4	44,1	7,7	7,76	14,3	38,0
3	3,0	5,2	10,4	22,4	7,4	6,8	7,18	26,08
6	0,69	1,0	2,37	9,17	2,0	следы	1,75	19,02
12	0	0	0,23	5,46	0	0	0	6,76
24	0	0	0	0	0	0	0	0

20 тыс. ед./кг. Под опытом находилась 21 курица, которые после получения антибиотика через час и 3 часа забивались. На содержание антибиотика исследовались сердце, легкие, почки, печень, селезенка, мышцы, а также желчь и кровь, а у некоторых кур стенки и содержимые зоба, тощей и подвздошной кишок.

Результаты этих исследований приведены в табл. 4. Для сравнения приведены также результаты по распределению мономицина в организме здоровых кур.

Из таблицы видно, что мономицин был обнаружен в сердце, легких, почках, крови и желчи. В печени, селезенке и мышцах он не был обнаружен, что, по-видимому, объясняется или слишком низкой концентрацией мономицина в этих органах, или же его плохой всасываемостью в этих органах кур, быть может связыванием антибиотика с белками этих органов. Последнее наше предположение подтверждается исследованиями доц. каф. микробиологии Л. Т. Даниеловой, когда путем термической обработки гомогенатов из этих же органов выявлялся мономицин.

В содержимых и стенках зоба, тощей и подвздошной кишок мономицин не был обнаружен или обнаруживался в следовых количествах.

Концентрация мономицина в исследованных органах и жидкостях была намного выше у кур, забитых через час после введения антибиотика. В сердце через 3 часа как при дозе 10 тыс. ед./кг, так и 20 тыс ед./кг антибиотик отсутствовал.

По количеству содержания мономицина органы можно расставить в следующей последовательности: почки, легкие, сердце. Высокие концентрации мономицина в почках объясняются тем, что основная масса антибиотика выводится из организма с мочой.

При обоих дозах и способах введения, во все сроки исследования концентрация мономицина в исследованных органах и жидкостях, за исключением почек, была ниже чем в крови. После внутримышечного введения мономицина в дозе 10 тыс. ед./кг через час после введения концентрация антибиотика в крови была в 45 раз выше чем в сердце, примерно в 5 раз выше, чем в легких и 4,3 раза выше, чем в желчи.

Распределение и концентрация мономицина в органах и жидкостях кур при различных дозах и способах введения в ед./мл и ед./г

[illegible]

При дозе 20 тыс. ед./кг через час после введения концентрация мономицина в крови была в 4 раза больше, чем в сердце, 1,3 раза больше, чем в легких, примерно в 5 раз больше, чем в желчи.

Через 3 часа после внутримышечного введения мономицина в дозе 10 тыс. ед./кг в крови концентрация мономицина была в 71 раз выше, чем в легких, 9 раз больше, чем в желчи.

При дозе 20 тыс. ед./кг через 3 часа после введения, концентрация мономицина в крови была в 17 раз больше, чем в легких, и в 2 с лишним раза больше, чем в желчи. Примерно такое же различие отмечено в концентрациях крови и отдельных органов при подкожном способе введения.

При сопоставлении концентраций мономицина в органах здоровых и больных кур можно отметить, что через час после введения концентрация мономицина в исследованных органах у больных кур выше, чем у здоровых. Через 3 часа таких различий не отмечено. Из той же таблицы видно, что как у здоровых, так и у больных кур, создаваемая в органах концентрация зависит от величины концентраций, создаваемых в крови, чем выше концентрация мономицина в крови, тем выше его концентрация в органах.

Помимо определения концентраций мономицина в органах кур, выраженных в ед./г, нами устанавливалось также абсолютное количество единиц антибиотика в отдельных органах больных кур. При этом были выявлены те же закономерности, что и при определении концентраций в органах кур, выраженные в ед./г.

Подсчеты показали, что при внутримышечном введении мономицина в дозе 10 тыс. ед./кг через час после забоя кур наибольшее количество мономицина было выявлено в почках—171,4 ед., затем в легких—17,3 ед. и в сердце—1,9 ед., в то время, как в аналогичных органах кур, забитых через 3 часа после введения антибиотика, в почках было обнаружено—55,9 ед., в легких—0,44 ед., а в сердце антибиотик отсутствовал.

При дозе 20 000 ед./кг количество выявленного антибиотика было больше. Спустя час после введения в почках обнаружено 404,3 ед., в легких 144,5 ед. и 39,0 ед. в сердце. Через 3 часа в почках выявлено 143,3 ед., в легких 11,2 ед., в сердце—0.

При подкожном введении при дозе 10 000 ед./кг через час после введения мономицина в почках обнаружено—98,4 ед., в легких—11,5 ед., в сердце—7,5 ед. Через 3 часа в почках обнаружено 63,2 ед., в легких—следы, а в сердце антибиотик отсутствовал.

При введении антибиотика в дозе 20 000 ед./кг, спустя час после введения в почках выявлено—285,0 ед., в легких—56,3 ед., в сердце 2,8 ед. Через 3 часа в почках—221 ед., в легких—14,1 ед., в сердце препарат отсутствовал.

9. Մ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

ՊԱՍՏԵՐԵԼՅՈՉՈՎ ՓՈՐՁՆԱԿԱՆՈՐԵՆ ՎԱՐԱԿՎԱԾ ԹՈՉՈՒՆՆԵՐԻ
ՕՐԳԱՆԻԶՄՈՒՄ ՄՈՆՈՄԻԳԻՆԻ ԲԱՇԽՄԱՆ ՕՐԻՆԱԶԱՓՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. ի. մ.

Տվյալ աշխատության մեջ մեր նպատակն է եղել ուսումնասիրել մոնոմիցինի բաշխումը, նրա կոնցենտրացիան և պահպանման տևողությունը պաստերելյոզով փորձնականորեն վարակված հավերի արյան մեջ, օրգաններում և հյուսվածքներում՝ մոնոմիցինը տարբեր դոզաներով ու եղանակներով ներարկելու դեպքում:

Փորձերը դրվել են 1,1—1,8 կգ կենդանի քաշ ունեցող 6—7 ամսական 44 հավի վրա:

Վարակելուց 18—24 ժամ անց, երբ ակնհայտ էին հիվանդության առաջին կլինիկական նշանները (բարձր ջերմաստիճան, ընկճվածություն, կերից հրաժարվելու նշաններ, կատարի կապտություն), հավերին ներարկվել է մոնոմիցին և որոշակի ժամերին ագարի մեջ դիֆուզիայի եղանակով որոշվել է անտիբիոտիկի կոնցենտրացիան արյան մեջ, օրգաններում և հյուսվածքներում:

Այդ հետազոտությունները մեզ հանգեցրին հետևյալ եզրակացություններին:

1. Ենթամաշկային և միջմկանային եղանակներով 10 և 20000 միավոր կգ դոզայով միանվագ մոնոմիցին ներարկելուց 5—10 րոպե անց այն հայտնաբերվում է հիվանդ հավերի արյան մեջ բակտերիոստատիկ կոնցենտրացիայով: Նրա ամենաբարձր կոնցենտրացիան հավերի արյան մեջ հայտնաբերվում է 20—60 րոպե հետո: Հետևաբար, հավերի պաստերելյոզը մոնոմիցինով բուժելիս, նրա թերապևտիկ էֆեկտը ի հայտ կգա շատ շուտ:

2. Ենթամաշկային և միջմկանային եղանակով 10 և 20000 միավոր/կգ դոզայով միանվագ մոնոմիցին ներարկելու դեպքում նրա կոնցենտրացիան հիվանդ հավերի արյան մեջ ավելի բարձր է և երկարատև է պահպանվում, քան նույն պայմաններում առողջ հավերի մոտ:

3. Ենթամաշկային և միջմկանային եղանակով 20000 միավոր/կգ դոզայով միանվագ մոնոմիցին ներարկելու դեպքում վերջինս բակտերիոստատիկ կոնցենտրացիայով պահպանվում է հիվանդ հավերի արյան մեջ ավելի քան 12 ժամ: Հետևաբար, պաստերելյոզով հիվանդ հավերին բուժելիս միանգամայն կարելի է սահմանափակվել մոնոմիցինը երկնվագ ներարկելով 12 ժամվա ընդմիջմամբ օրվա ընթացքում:

4. Մոնոմիցինի կոնցենտրացիան հիվանդ հավերի արյան մեջ նույն դոզայի և ներարկման եղանակների դեպքում, հետազոտման նույն ժամկետներին կախված է հիվանդության ծանրության աստիճանից: Հիվանդությունը ծանր ընթանալու դեպքում նշված են մոնոմիցինի չափազանց բարձր կոնցենտրացիաներ արյան մեջ:

5. Հիվանդ հավերի արյան մեջ մոնոմիցինի կոնցենտրացիան միշտ ավելի բարձր է, քան նույն հավերի օրգաններում, բացառությամբ երիկամների:

6. Մոնոմիցինը առավել մեծ քանակությամբ հայտնաբերվում է երիկամներում, ավելի քիչ՝ թոքերում և ամենաքիչը՝ սրտում: Ընդ որում մոնոմիցինի

կոնցենտրացիան օրգաններում ալելի բարձր է մեկ ժամ հետո մորթված հավերի մոտ:

7. Ենթամաշկային և միջմկանային եղանակով 10 և 20000 միավոր/կգ դոզայով մոնոմիցին ներարկելու դեպքում պատերելլոզով վարակված հավերի լյարդում, փայծաղում և մկաններում մեր փորձի պայմաններում այն չէ հայտնաբերվել:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акулова Н. С. Антибиотики, 12, 1094, 1964.
2. Артемичев М. А., Астраханцев В. И., Горев Э. Л. Птицеводство, 2, 31, 1961.
3. Акопян З. М. Изв. АН АрмССР (биологич. науки), XVIII, 7, 57—64, 1965.
4. Дратвин С. А. Антибиотики, 6, 552, 1966.
5. Кивман Г. Я., Рудзит Э. Л., Яковлев В. П. Антибиотики, 4, 370, 1962.
6. Рудзит Э. А. Антибиотики, 5, 422, 1961.
7. Рудзит Э. А., Яковлев В. П. Антибиотики, 6, 525, 1963.
8. Тронцкий В. Л. Кн.: Антибиотики (экспериментально-клиническое изучение), М., 134—138, 1956.
9. Чернух А. М. Кн.: Антибиотики (экспериментально-клиническое изучение), М., 65—75, 1956.
10. Юдинцев С. Д. Кн.: Антибиотики (экспериментально-клиническое изучение), М., 81—91, 1956.
11. Яковлев В. П. Антибиотики, 3, 220, 1961.
12. Яковлев В. П. Антибиотики, 9, 820, 1965.
13. Malek P. Zbe chir. Bd. 81, s. 255, 1956.
14. Altemier W. A., Culberston W, R., Coith R. L. Surg. gynec. obstet., v. 92, p. 707, 1961.