

ток. Кроме того в первые сутки после применения 4% Негувона наблюдали существенное понижение количества белых кровяных телец на 20%, эритроцитов и гемоглобина на 10% и рост процента эозинофильных гранулоцитов из 6,4 до 10,6%. Этот уровень сохранялся 5 суток. Однократное применение Негувона не вызвало количественных изменений в белках крови.

Patyra S., Kossakowski S., Stryczek J. — **Haematological examinations of the low-land black and white breed of cattle after the skin application of Neguvone.**

There were performed haematological studies in 30 cows after single skin treatment with 2.0% or 4.0% Neguvone at the doses applied in the therapy of hypodermatitis. The studies were done in Spring. There was determined the number of red and white blood cells, haemoglobin, total protein, albumine and globuline fractions,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Ca}^{++}$  in the blood ob-

tained from the jugular vein. The determinations were done before and 3, 6, 24 hours and 5, 14 days after the drug application. In cattle 2.0% Neguvone applied once on the skin at the dose of 20.0 mg/kg of body weight, decreased significantly the number of  $\text{Ca}^{++}$  over 5.4% in the first hours after its application. The other parameters under study were not changed. 4.0% Neguvone applied one on the skin at the dose of 40 mg/kg of body weight decreased the number of  $\text{Ca}^{++}$  over 14.6%,  $\text{Na}^+$  over 4.0% and increased  $\text{K}^+$  over 4.0%. The changes were observed for 5 days after the drug application. A 4.0% solution of Neguvone decreased significantly in the first 24 hours following its application the number of white blood cells over 20.0%, red blood cells and haemoglobin over 10.0%, and increased the number of acidiphilic granulocytes from 6.4% to 10.6%. The observed increase lasted for 5 days. Single application of Neguvone did not cause quantitative changes in the blood proteins.

JERZY SOBCZYK, ANTONI SCHOLLENBERGER

## Okres karencji po stosowaniu preparatów Neovitan i Neotarchocin

Z Instytutu Fizjologii Zwierząt Wydziału Weterynarii AR w Warszawie

Obecnie powszechnie uznanym jest pogląd, że spożywanie przez ludzi pokarmów zawierających antybiotyki jest niebezpieczne dla ich zdrowia (9, 10, 11). Zagrożenie zdrowia ludzi spożywających takie pokarmy może być bezpośrednie przez wywoływanie uczuleń lub pośrednie przez oddziaływanie na florę bakteryjną i uczynienie jej oporną na spożyte antybiotyki. Podkreśla się ponadto możliwość przenoszenia antybiotykooporności z bakterii niechorobotwórczych zwierząt na drobnoustroje chorobotwórcze dla ludzi (6).

Wprowadzenie do lecznictwa weterynaryjnego nowego antybiotyku pociąga więc za sobą konieczność określenia jego karencji. Pod terminem tym rozumie się okres czasu po podaniu antybiotyku, po upływie którego nie można go wykazać przyjętymi metodami w tkankach spożywanych przez ludzi. Przyjmuje się, że neomycyna jest wchłaniana tylko w niewielkich ilościach z przewodu pokarmowego, ale dane te odnoszą się zwykle do zwierząt laboratoryjnych i człowieka (7).

Zwierzęta gospodarskie należące do tak różnych gatunków jak przeżuwacze, wszystkożerne i ptaki różnią się znacznie sposobem trawienia i właściwościami wchłaniania, co oczywiście może rzutować na stopień absorpcji podanych doustnie leków. Celem naszej pracy było ustalenie stopnia wchłaniania i szybkości usuwania neomycyny podawanej w preparacie Neovitan różnym gatunkom zwierząt. Ponadto

starano się zbadać, czy jednoczesne podanie neomycyny i oksytetracykliny w preparacie Neotarchocin wpływa modyfikująco na wchłanianie tych antybiotyków z przewodu pokarmowego.

### Materiał i metody

Badania przeprowadzono na cielętach rasy nizinnej czarno-białej o wadze około 50 kg, prosiętach rasy wielkiej białej angielskiej o wadze około 20 kg i kurach rasy sussex o wadze ok. 2 kg. W czasie trwania doświadczenia zwierzęta były żywione przemysłowymi mieszankami paszowymi, nie zawierającymi antybiotyków.

Przed przystąpieniem do doświadczenia zwierzęta klinicznie nie wykazywały objawów chorobowych. Preparaty Neovitan lub Neotarchocin produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych Polfa podawano indywidualnie. Neotarchocin przed podaniem rozpuszczano w niewielkiej ilości wody. Oznaczenia poziomu antybiotyków za życia zwierząt wykonywano w surowicy, kale, moczu i pobranych operacyjnie wyinkach mięśni. Po uboju zwierząt doświadczalnych oznaczenia wykonywano również w tkankach i narządach wewnętrznych. Do oznaczenia ilościowego neomycyny zastosowano metodę Pileta i Toma (8), zaś oksytetracyklinę oznaczano według metody opisanej przez Groveá i Randallá (2).

Przy pomocy użytych przez nas metod można wykazać następujące minimalne stężenia antybiotyków: neomycyna u cieląt i prosiąt: w surowicy 0,50 mcg/ml, w mięśni 1,25 mcg/g, w kale 2,500 mcg/g, w moczu 1,25 mcg/ml; u kur: w surowicy 1,25 mcg/ml, w mięśni 1,25 mcg/g w wątrobie 2,50 mcg/g, w treści jelit 0,50 mcg/ml. Dla oksytetracykliny średnia czułość metody we wszystkich przypadkach wynosiła 0,05 mcg/g.

## Wyniki

Poziom neomycyny u cieląt po podaniu Neovitanu w dawce 11 mg/kg ciężaru ciała.

Grupie 6 cieląt podawano w ciągu trzech dni odpowiednio ilości Neovitanu. W dzień po zakończeniu podawania leku i w ciągu 4 kolejnych dni pobierano krew, kał, mocz oraz wycinki mięśni w celu oznaczenia poziomu neomycyny. W moczu obecność neomycyny wykazywano jedynie pierwszego dnia, a w kale do drugiego dnia po zakończeniu podawania Neovitanu. W surowicy natomiast jeszcze czwartego dnia stwierdzono niewielką ilość tego antybiotyku. W mięśniach nie wykazywano w ogóle obecności neomycyny. Piątego dnia w żadnym z badanych materiałów nie udało się stwierdzić pozostałości antybiotyku.

Oznaczano również poziom neomycyny w narządach wewnętrznych i treści jelit cieląt, traktowanych podobnie Neovitanem. Drugiego dnia od zakończenia podawania leku neomycynę wykazano jedynie w nerce, żółci i treści jelit.

Poziom neomycyny u prosiąt po podaniu Neovitanu w dawce 11 mg neomycyny na kg ciężaru ciała.

Grupie 5 prosiąt podawano w ciągu trzech dni Neovitan. W dzień po zakończeniu podawania leku i w ciągu następnego czterech dni pobierano krew i kał w celu wykazania obecności neomycyny. W surowicy nie wykryto antybiotyku, a w kale już trzeciego dnia nie udało się go wykazać u żadnego z prosiąt.

Dla określenia wpływu długości stosowania Neovitanu na występowanie neomycyny w narządach oznaczano ją u prosiąt, które otrzymywały 11 mg neomycyny na kg c.c. w ciągu 3, 4, 7 i 8 dni. Uboju dokonano zawsze w 24 godziny po zakończeniu podawania leku. Neomycynę wykazywano jedynie w nerkach. Nie stwierdzono wpływu długości stosowania Neovitanu na występowanie neomycyny w narządach prosiąt.

Poziom neomycyny i oksytetracykliny u cieląt po podaniu różnych dawek Neotarchocinu.

Dwu grupom cieląt liczącym po 4 zwierzęta podawano przez 3 dni Neotarchocin. Cieleta jednej grupy otrzymywały lek w dawce 50 mg a drugiej 100 mg na kg ciężaru ciała. W ciągu pięciu dni od zakończenia podawania preparatu oznaczano ilość neomycyny i oksytetracykliny w surowicy, mięśniach, moczu i kale. Po podaniu zarówno mniejszej, jak i większej dawki Neotarchocinu nie wykazano obecności neomycyny we krwi i mięśniach.

Natomiast oksytetracyklinę w tych samych tkankach stwierdzano jeszcze drugiego dnia.

Dla określenia zachowania się neomycyny i oksytetracykliny w narządach wewnętrznych oznaczano te antybiotyki u dwu cieląt w 24 godziny po stosowaniu przez 3 dni Neotarchocinu w dawce 100 mg na kg c.c. Neomycyna występowała w nerkach obydwu cieląt, natomiast tylko u jednego cielęcia wykazano ją w płucach i wątrobie. Oksytetracyklina występowała we wszystkich badanych tkankach obydwu cieląt.

Poziom neomycyny i oksytetracykliny u prosiąt traktowanych Neotarchocinem.

Trzem prosiątom podawano w ciągu trzech dni Neotarchocin w dawce 50 mg na kg c.c. W 24 godziny po zakończeniu podawania preparatu zwierzęta uojano i oznaczano antybiotyki w mięśniach i narządach wewnętrznych. U wszystkich prosiąt udało się wykazać obecność neomycyny w nerkach, natomiast tylko u jednego z nich stwierdzono ją w mięśniu szkieletowym i mięśniu sercowym. Oksytetracyklina natomiast występowała w badanych tkankach i narządach wszystkich zwierząt.

Poziom neomycyny i oksytetracykliny u kur po podaniu różnych dawek Neotarchocinu.

Trzem grupom liczącym po 15 kur podawano przez trzy dni różne dawki Neotarchocinu. Jedna grupa otrzymywała Neotarchocin w dawce 25, druga 50, trzecia 100 mg na kg c.c. W 24 godziny po podaniu ostat-

niej dawki preparatu i w ciągu następnych 4 dni zabijano po trzy kury i oznaczano poziomy neomycyny i oksytetracykliny w surowicy, mięśniach i narządach wewnętrznych. U badanych kur nie udało się wykazać neomycyny po podaniu najmniejszej z zastosowanych dawek preparatu. Natomiast po dawkach 50 i 100 mg na kg c.c. neomycyna była wykazywana w surowicy, mięśniach i nerce do drugiego dnia po zakończeniu stosowania leku. Oksytetracyklina natomiast utrzymywała się w mięśniach przez dwa dni, a w wątrobie przez trzy dni od zakończenia podawania preparatu.

## Omówienie wyników

Prace eksperymentalne na temat przenikania i pozostałości neomycyny w tkankach po doustnym podaniu jej zwierzętom są nieliczne. W dostępnych źródłach spotkano jedynie trzy doniesienia na ten temat. Luther (5) i Michel (7) nie wykazywali obecności neomycyny w tkankach świń otrzymujących ją w ciągu kilku miesięcy w paszy w ilości 100 g na tonę (100 ppm) a Pilet i Toma (8) nie stwierdzali jej również w mięśniach i wątrobie kurcząt karmionych w ciągu 8 tygodni paszą z dodatkiem 200 ppm neomycyny i penicyliny. Cytowane prace nie stanowią dobrego materiału do porównań z wynikami własnych badań w których antybiotyki podawano indywidualnie w ilościach zależnych od ciężaru ciała zwierzęcia. Stosowana przez nas dawka 11 mg neomycyny na kilogram ciężaru ciała odpowiada dawkom stosowanym u prosiąt przez Kenworthy'ego (3) i u cieląt przez Aynsley'a (1), lecz cytowani autorzy nie prowadzili badań nad jej wchłanianiem z przewodu pokarmowego tych zwierząt.

W piśmiennictwie nie spotkano ani jednego doniesienia, traktującego o wchłanianiu neomycyny z przewodu pokarmowego cieląt. We własnych badaniach, po podaniu zalecanej przez producenta dawki Neovitanu w ilości odpowiadającej 11 mg neomycyny na kilogram ciężaru ciała, wykazywano ją w surowicy w ciągu trzech dni, natomiast w ogóle nie stwierdzono jej w mięśniach. Przyczyną tego jest przypuszczalnie odmienna czułość metody dla różnych tkanek. U cieląt można ją wykryć w surowicy 0,5 mcg neomycyny w mililitrze, podczas gdy w mięśniach dopiero 1,25 mcg/g. Natomiast u prosiąt po podaniu doustnym neomycyny w ogóle nie stwierdzono jej w surowicy. W 24 godziny po zakończeniu jej podawania wykazano ją jedynie w nerkach. Również po podaniu Neovitanu innym gatunkom zwierząt nerki były narządem, w którym najczęściej stwierdzano występowanie neomycyny. Potwierdza to dane z piśmiennictwa o kumulacji jej w kanalikach krętych nerek (4).

Zupełnie odmiennie przedstawiało się wchłanianie tego antybiotyku podanego cielętom w preparacie Neotarchocin w ilości 18 lub 9 mg neomycyny na kilogram ciężaru ciała. W żadnym przypadku nie wykazano jej w surowicy, mięśniach ani w moczu, natomiast oksytetra-



cyklina była wykazywana jeszcze drugiego dnia. Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń trudno jest wnioskować, co było przyczyną odmiennego zachowania się neomycyny w tym przypadku. Można sugerować mechanizm pewnego rodzaju interferencji przy przenikaniu przez ścianę jelit. Zjawisko to wymaga jednak dalszych badań. O ile u poprzednio omawianych gatunków zwierząt stosowano jedynie lecznicze dawki neomycyny, o tyle u kur oprócz dawek leczniczych Neotarchocinu, odpowiadających 18 i 9 mg neomycyny na kg c. c. zastosowano dawki profilaktyczne 4,5 mg na kg c. c. Po podaniu tych dawek preparatu nie wykazywano obecności antybiotyków tak w surowicy, jak i w narządach wewnętrznych. Po dawkach leczniczych neomycyna była stwierdzana do drugiego dnia po podaniu. Podana w preparacie oksytetracyklina była w wątrobie wykazywana jeszcze trzeciego dnia.

Neomycyna nie traci swojej aktywności w trakcie wędrówki w przewodzie pokarmowym. Szybkość jej wydalania zależy od szybkości przesuwania się treści pokarmowej u poszczególnych gatunków zwierząt. Dlatego też najszybciej znika w kale prosiąt. Wykazanie neomycyny w kale u cieląt jedynie po zastosowaniu dużych dawek antybiotyku i tylko w ciągu dwu dni tłumaczyć można znacznym jej rozcieńczeniem w olbrzymiej objętości treści pokarmowej przedżołądków, co czyniło ją niewykrywalną.

Pokarmy pochodzenia zwierzęcego są zwykle przed spożyciem poddawane obróbce technologicznej, w trakcie której pod wpływem tempe-

ratury pozostałości niektórych antybiotyków np. tetracyklin zostają rozłożone. Wysoka temperatura nie rozkłada natomiast neomycyny (4), co nakłada obowiązek szczególnie dokładnego ustalenia czasu, po upływie którego nie znajduje się ona w tkankach zwierząt. Nie stwierdzenie obecności neomycyny przy stosowaniu użytej przez nas metody nie wyklucza oczywiście występowania śladowych ilości tego antybiotyku. Jak podkreśla Pilet (8) dopiero zastosowanie bardziej czułych technik np. znakowania radioaktywnego mogło by wykluczyć obecność neomycyny w tkankach.

#### Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań i danych z piśmiennictwa ustalono następujące okresy karencji: dla preparatu Neovitan — prosięta 1 dzień, cielęta 4 dni; dla preparatu Neotarchocin — prosięta 5 dni, cielęta 2 dni, kury 3 dni.

#### Piśmiennictwo

1. Aynsley L. H., Cooper B. S.: Vet. Rec. 79, 258, 1966.
2. Grove D. C., Randall W. A.: Assay Methods of Antibiotics, Medical Encyclopedia, Inc., New York, 1955.
3. Kenworthy R., Crabb W. E.: Vet. Rec. 77, 1504, 1965.
4. Korzybski T., Kowszyk-Gindifer Z., Kuryłowicz W.: Antibiotics, vol. I, Pergamon Press, Oxford-PWN, Warszawa, 1967.
5. Luther H. G.: Antibiotics Ann. 1953—54, p. 416.
6. Mare I. J.: Nature (London) 220, 1046, 1968.
7. Michel M.: Ann. Nut. Alim. 15, 1963, 1961.
8. Pilet Ch., Toma B.: Ann. Nut. Alim. 23, 277, 1969.
9. Shillam K. W. G.: Vet. Rec. 88, 648, 1971.
10. Shillam K. W. G.: Vet. Rec. 88, 654, 1971.
11. Swann Committee: Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine Report Cmnd 4190 London, H. M. S. O., 1969.

Adres autora: Jerzy Sobczyk, ul. Różana, 71, 02-569 Warszawa.

**DADE A. W., LICKFELDT W. E., MCALISTER H. A.:** Ziarniniakowate zapalenie okrężnicy u konia z histoplazmozą. (Granulomatous colitis in a horse with histoplasmosis). Vet. med. small anim. Clin. 68, 279—281, 1973 (3).

U 8 letniego konia na 24 godziny przed padnięciem wystąpiła silna biegunka i senność. Mimo zastosowania leczenia biegunka się nasiliła i pojawiły się obrzęki podskórne na podbrzuszu i na kończynach. Badanie sekcyjne padłego konia wykazało nagromadzenie płynu surowiczego w jamach ciała i w worku osierdziowym, silne (3—4 krotne) powiększenie krezkowych i jelitowych węzłów chłonnych, zgrubienie ściany okrężnicy i jelita ślepego, zaczerwienienie błony surowiczej. Płynna treść jelit zawierała domieszkę krwi, a śluzówka jelit cienkich i okrężnicy była pokryta wybroczynami i owrzodzeniami. W węzłach chłonnych dochodziło do proliferacji komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, przy czym wielojądrowe komórki olbrzymie wykazywały zwłóknienie i martwicę. W śluzówce i podśluzówce okrężnicy i jelita ślepego gromadziły się makrofagi, które zawierały w cytoplazmie komórki *Histoplasma capsulatum*. Występowanie *Histoplasma capsulatum* w węzłach chłonnych, okrężnicy i jelicie ślepym potwierdzono badaniem hodowlanym na agarze Sabourauda z glukozą.

R.

**MCCHESNEY A. E., ENGLAND J. J., RICH L. J.:** Zakażenie źrebiąt adenowirusami. (Adenoviral infection in foals). J. Am. vet. med. Ass. 162, 545—549, 1973 (7).

U 31 źrebiąt (29 rasy arabskiej, 2 rasy mieszanej) w wieku do 3 miesięcy wystąpiło zapalenie płuc, limfopenia i gorączka. Choroba trwała średnio 32 dni (10—56 dni), przy czym 28 sztuk padło w wieku do 85 dni, a jedynie trzy sztuki przeżyły zakażenie. Na podstawie występowania typowych dla zakażeń adenowirusami śródjądrowych ciałek wtrętowych w tkankach i złuszczonej nabłonka rozpoznano zakażenie adenowirusami. Z 74% próbek przesłanych do badań wyhodowano adenowirusy. Stosowanie u chorych źrebiąt antybiotyków, witamin i środków wzmacniających nie przyniosło efektu. Zachęcające wyniki uzyskano natomiast w przypadku stosowania surowic odpornościowych przeciwko adenowirusom; źrebięta, u których stosowano surowicę odpornościową przeżyły zakażenie. U padłych źrebiąt na czoło zmian sekcyjnych wysuwało się zapalenie i rozedma płuc, przekrwienie i obrzęk węzłów chłonnych. W komórkach nabłonka układu oddechowego, miedniczek nerkowych, moczowodów, pęcherza moczowego, cewki moczowej, nabłonka spojówek i gruczołów łzowych oraz w komórkach trzustki i ślinianek występowały śródjądrowe ciała wtrętowe.

R.