

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-089-002.3:615.33

**З. А. Юсифов¹, С. В. Лохвицкий¹, А. Е. Гуляев², С. К. Жаугашева³, М. А. Сорокина⁴,
Д. Н. Матюшко¹**

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЦЕФТРИАКСОНА, ДЕПОНИРОВАННОГО В АУТОКЛЕТКИ КРОВИ, ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ КРОЛИКАМ С МОДЕЛЬЮ ОЧАГОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Кафедра хирургических болезней №2 Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан),

²NLA, Назарбаев университет (Астана, Казахстан),

³Кафедра общей фармакологии Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан),

⁴Кафедра медицинской биофизики и информатики Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан)

Целью работы было исследование на модели очаговой инфекции фармакокинетики антибиотика цефтриаксона, депонированного в аутологических клетках лейкоцитах и эритроцитах, по сравнению с его внутривенным введением в виде свободного препарата. У 30 половозрелых самцов лабораторных кроликов породы шиншилла был смоделирован абсцесс. В зависимости от формы введения антибиотика животные были разделены на три равные группы по 10 кроликов в каждой. В первой группе исследовали лейкоцитарный транспорт, во второй – эритроцитарный транспорт, в третьей группе изучали внутривенное введение свободного антибиотика. Во всех группах проводили исследование венозной крови через 30 мин, 1, 3, 6, 12 и 24 ч, концентрацию антибиотика в мышцах и гное определяли через 24 ч. В условиях эксперимента были определены основные фармакокинетические параметры цефтриаксона при разных формах его внутривенного введения. Были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия между фармакокинетическими параметрами цефтриаксона при внутривенном введении свободного препарата и цефтриаксона, депонированного в лейкоцитах. Выявлены различия клиренса, общего среднего времени сохранения стационарной концентрации в организме и степени биологической доступности препарата при сравнении групп направленного транспорта. Проведенный эксперимент показал, что максимальная концентрация антибиотика в очаге гнойного воспаления создавалась при его лейкоцитарном транспорте.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, направленный транспорт лекарственных препаратов, эритроциты, лейкоциты

В клинике госпитальной хирургии с участием кафедры общей фармакологии Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан) были использованы различные варианты эндолимфатического введения антибиотиков и представлена обоснованная гипотеза о связи возросшего клинического эффекта с изменениями фармакокинетики лекарственных препаратов при данном способе введения. Перераспределение субстанции антибиотика в организме, а именно повышение его уровня в очаге воспаления и снижение в системном кровотоке определяло реальный вариант направленного транспорта лекарственного препарата [2, 6, 7]. Повышение эффективности антибиотика, вводимого эндолимфатически, объяснялось накоплением его в лейкоцитах и дальнейшим транспортом в составе этих клеток в очаг воспаления. К настоящему времени различные варианты клеточных транспортных систем (эритроциты, лейкоциты, стволовые клетки) исследованы в эксперименте и начинают использоваться в клинике [8, 12, 13, 14, 17].

В то же время в связи с распространением резистентных форм возбудителей в гнойной инфекции актуальной проблемой современной хирургии остается поиск способов повышения эффективности антибиотикотерапии [3, 8]. Физико-химические свойства и типичная фармакокинетика препаратов при традиционном введении обеспечивают их относительно равномерное распределение в тканях, причем в очаге воспаления создается концентрация ниже желаемой [13, 15, 16].

Вероятно, перспективным направлением в решении данной проблемы может являться изменение фармакокинетики лекарственного средства при использовании клеточных систем направленного транспорта [10]. Данные системы способны обеспечить относительно избирательное распределение антибиотика в организме и целенаправленную его доставку в очаг воспаления, что позволяет создать максимальную терапевтическую концентрацию в органе-мишени и снизить дозу, кратность введения и нежелательные реакции организма [4, 5, 8]. Эта гипотеза теоретически обоснована

достаточно полно, но экспериментальных данных пока явно недостаточно. При этом, учитывая скудость имеющихся данных о фармакокинетике антибиотиков при введении их в форме клеточных депо [6, 9], дальнейшие экспериментальные исследования в данном направлении представляются актуальными.

Цель работы – исследование изменений фармакокинетики при депонированном препарате в аутологичных клетках лейкоцитах и эритроцитах на модели очаговой инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали 30 половозрелых самцов лабораторных кроликов породы шиншилла. На момент начала эксперимента средний возраст животных составлял $90 \pm 2,16$ сут. Кролики весили в среднем $2,6 \pm 0,280$ кг и содержались в стандартных условиях типового вивария Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан).

В зависимости от формы введения антибиотика лабораторные животные были разделены на три равные группы по 10 кроликов в каждой.

У каждого кролика делали разрез в области нижней трети левого бедра, затем в клетчатку погружали марлевый шарик, смоченный в растворе, содержащем *E. coli* + *S. aureus* (по 1 млрд/мл). На 3 сут в данной области формировался абсцесс.

В I экспериментальной группе исследовали лейкоцитарный транспорт. Подготовку препарата, депонированного в лейкоцитах, осуществляли следующим образом. В шприц объемом 5 мл с 250 ЕД (0,05 мл) гепарина и 0,1 мл полиглюкина (для ускорения осаждения форменных элементов крови) производили забор 2 мл венозной крови кролика. После отстаивания содержимого в штативе в течение 1 ч канюлей сверху плазму удаляли поршнем. В качестве среды для растворения 500 мг цефтриаксона использовали 1 мл стерильного 0,9% раствора NaCl с прибавлением 0,05 мл раствора аденозинтрифосфата (АТФ). Для улучшения связывания антибиотика с лейкоцитами и создания устойчивого комплекса «препарат – носитель» в полученную цитовзвесь в качестве корректора связывания добавляли 0,05 мл раствора АТФ. Данный препарат изменяет микровязкость мембран клеток и стимулирует выраженное насыщение клеток препаратом. Встряхиванием шприца цитовзвесь смешивали с антибиотиком, после инкубации в термостате при температуре 36–37 °С на протяжении получаса, доведя объем крови

до 2 мл 0,9% раствором NaCl, проводили его внутривенное введение [13].

Во II экспериментальной группе исследовали эффективность эритроцитарного транспорта. С целью подготовки препарата, депонированного в эритроцитах, в вакутейнер объемом 3 мл с гепарином осуществляли забор 2 мл крови кролика, после 10 мин центрифугирования при скорости 3000 об/мин проводили 3-кратное отмывание эритроцитов фосфатным буфером. К 1 мл отмывтых эритроцитов прибавляли 2 мл 0,65% раствора NaCl, осторожно смешивали. После центрифугирования в течение 5 минут при 1 000 об/мин проводили удаление супернатанта. К 0,9 мл клеточной взвеси добавляли 500 мг цефтриаксона в разведении с 1 мл 0,9% NaCl. Затем к 1 мл суспензии прибавляли 2 мл 1,1% раствора NaCl, проводили инкубацию при 37 °С в течение 30 мин и после осуществляли внутривенное введение кроликам всей взвеси [13].

В III группе изучали эффективность внутривенного введения 500 мг свободного цефтриаксона, разведенного в 1 мл 0,9% NaCl.

В дальнейшем у лабораторных кроликов I, II и III экспериментальных групп проводили исследование венозной крови в динамике через 30 мин, 1, 3, 6, 12 и 24 ч. Также проводилось определение концентрации антибиотика в мышцах и гное через 24 ч после введения антибиотика. Концентрация антибиотика в сыворотке крови определялась с использованием высокочастотного жидкостного хроматографа (HPLC/MC) Agilent 1260 infinity. В каждом случае данные по концентрации аппроксимировались в рамках 2-камерной с всасыванием математической модели с использованием программы Borgia 1.03 и расчетом основных фармакокинетических параметров: периода полураспределения ($t_{1/2\alpha}$, мин), периода полуэлиминации ($t_{1/2\beta}$, мин), объема распределения в центральной камере (V_1 , мл), стационарного объема распределения (V_{ss} , мл), общего или кинетического объема распределения (V_{β} , мл), клиренса (Cl, мл/мин), площади под фармакокинетической кривой (AUC), среднего времени пребывания (MRT, мин).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 24 путем сравнения различных способов введения с использованием непараметрического критерия проверки статистических гипотез Н-критерия Краскела-Уоллиса (для $\alpha=0,05$) с последующим post-hoc (апостериорным) множественным сравнением между отдельными группами [1, 11].

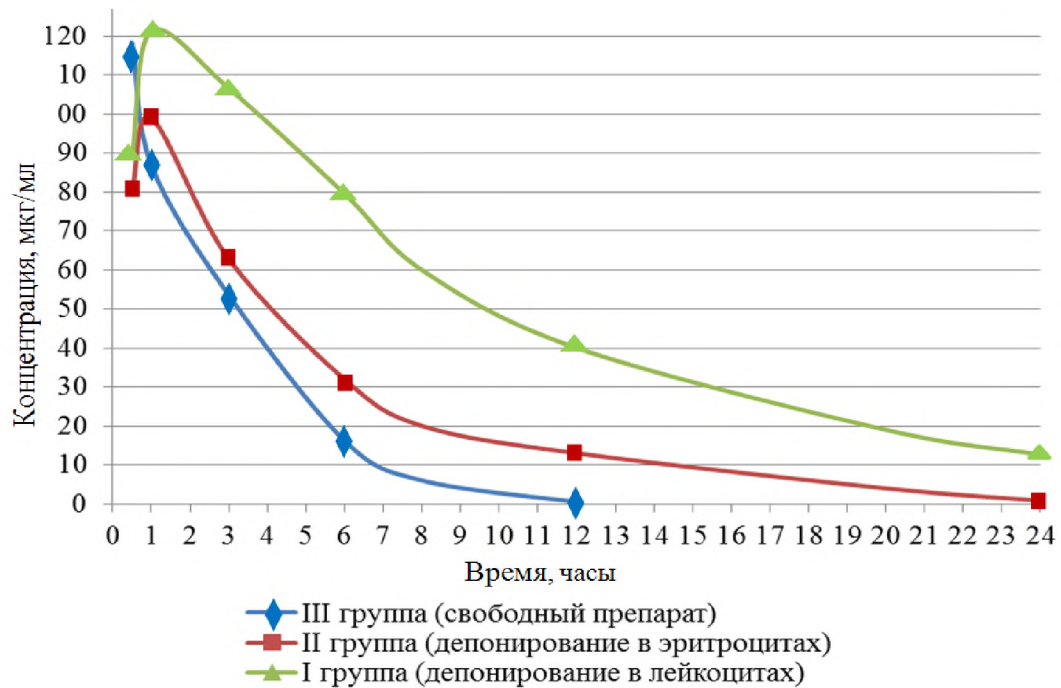


Рисунок 1 – Динамика концентрации цефтриаксона (медианы) в плазме крови при его внутривенном введении в разных лекарственных формах

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе динамики концентрации антибиотика в плазме крови в зависимости от лекарственной формы было установлено, что максимально быстрое падение концентрации отмечалось в III группе, а наиболее медленное – в I группе (рис. 1).

Через 30 минут после введения максимальный уровень концентрации цефтриаксона в плазме крови был зафиксирован после внутривенного введения, а минимальный уровень концентрации наблюдался при введении антибиотика, депонированного в эритроцитах. Далее уровни концентрации антибиотиков, депонированных в эритроцитах и в лейкоцитах, постепенно увеличивались. Максимально достижимый уровень концентрации цефтриаксона в плазме с использованием систем направленного транспорта создавался между 1 и 2 ч после введения. Динамика концентрации цефтриаксона в плазме крови в целом схожа в этих группах. Отличие заключалось в том, что во всех контрольных временных точках, кроме первой, уровень концентрации антибиотика в плазме, при его депонировании в лейкоцитах, был статистически значимо выше, чем уровень концентрации антибиотика, депонированного в эритроцитах, и уровень концентрации антибиотика при внутривенном введении свободного препарата. Через 24 ч после введения в группе животных с лейкоцитарным транспор-

том антибиотика его концентрация в плазме крови составляла более 10 мкг/мл, к этому времени в группе животных с эритроцитарный транспортом концентрация приблизилась к нулю. Концентрация исследуемого препарата в плазме при его внутривенном способе введения в свободном виде снизилась намного раньше в течение 12 ч после введения (рис. 1).

Анализ концентрации антибиотика в мышцах через 24 ч после его введения в трех экспериментальных группах (рис. 2) показал, что самая высокая концентрация наблюдалась

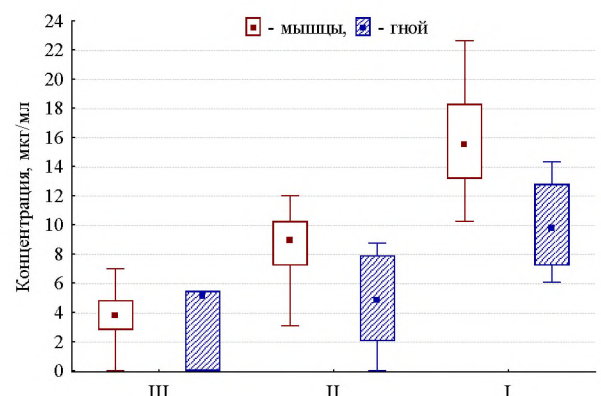


Рисунок 2 – Концентрация цефтриаксона (медианы; квартили; минимальное и максимальное значение) в мышцах и гное через 24 ч после его внутривенного введения в разных лекарственных формах

Теоретическая и экспериментальная медицина

Таблица 1 – Результаты статистического анализа значений периода полураспределения ($t_{1/2\alpha}$, мин) цефтриаксона в исследуемых группах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Н-критерий Краскела-Уоллиса (2, n=30)	p
I	167,4	46,37	265,6	8,101	0,017
II	59,23	40,24	109,8		
III	29,22	5,919	80,13		

p-уровни множественного сравнения: между I и II группой $p=0,402$; между I и III группой $p=0,013$; между II и III группой $p=0,535$

в случае лейкоцитарного транспорта антибиотика (Медиана=15,49 мкг/мл) и статистически значимо отличалась от концентраций в мышцах при эритроцитарном транспорте (Медиана=8,916 мкг/мл; $p=0,031$) и при внутривенном введении свободного препарата (Медиана=3,830 мкг/мл; $p=0,000$).

Аналогичная ситуация наблюдалась и с концентрациями цефтриаксона в очаге инфекции через 24 ч после его внутривенного введения в разных лекарственных формах (рис. 2). При лейкоцитарном транспорте наблюдалась самая высокая концентрация антибиотика (Медиана=9,795 мкг/мл) и она статистически значимо отличалась от таковой в очаге инфекции при эритроцитарном транспорте (Медиана=4,880 мкг/мл; $p=0,016$) и при внутривенном введении свободного препарата (Медиана=5,159 мкг/мл; $p=0,000$).

Сопоставление фармакокинетики цефтриаксона при его внутривенном введении в разных лекарственных формах показало, что быстрее всего антибиотик распределялся по тканям организма при внутривенном введении свободного препарата и медленнее всего – при депонировании в лейкоцитах. На это указывал период полураспределения, который был минимальным в III группе (Медиана=29,22 мин), максимальным в I группе (Медиана=167,4 мин), тогда как во II группе этот показатель занимал промежуточное положение (Медиана=59,23 мин). Статистиче-

ский анализ полученных данных позволил установить, что выявленные различия были статистически значимыми (табл. 1).

Одновременно с этим антибиотик, депонированный в лейкоцитах, медленнее элиминировался из организма экспериментальных животных, особенно по сравнению с внутривенно введенным свободным антибиотиком. Так, время снижения концентрации цефтриаксона в плазме на 50% от введенного количества препарата было наибольшим в I группе (Медиана=463,8 мин) и статистически значимо отличалось от такового в III группе (Медиана=155,2 мин). Данный показатель у животных II группы (Медиана=245,1 мин) опять занимал промежуточное положение и статистически значимо не отличался от значений в других экспериментальных группах (табл. 2).

Во всех трех экспериментальных группах период полураспределения цефтриаксона был меньше периода его полуэлиминации – это свидетельствовало о том, что вне зависимости от формы его введения антибиотик распределялся из центральной камеры (крови и хорошо перфузируемых органов) в периферическую (кожу, жировую, мышечную ткани) быстрее, чем элиминировался.

Сразу после внутривенного введения, в нулевой момент времени, общий объем распределения исследуемого препарата определялся объемом его распределения в централь-

Таблица 2 – Результаты статистического анализа значений периода полувыведения ($t_{1/2\beta}$, мин) в исследуемых группах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Н-критерий Краскела-Уоллиса (2, n=30)	p
I	463,8	340,5	698,6	9,012	0,011
II	245,1	227,0	368,6		
III	155,2	137,7	369,0		

p-уровни множественного сравнения: между I и II группой $p=0,099$; между I и III группой $p=0,011$; между II и III группой $p=1,000$

Таблица 3 – Результаты статистического анализа значений объемов распределения (мл) цефтриаксона в исследуемых группах

Объем распределения	Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	H-критерий Краскела-Уоллиса (2, n=30)	p
V ₁	I	2656,8	1905,7	3173,6	0,235	0,889
	II	2591,9	2345,5	3154,9		
	III	2981,4	1325,9	3408,2		
V _{ss}	I	3910,1	2911,1	8445,9	4,699	0,095
	II	7291,5	4637,5	10856,6		
	III	4133,8	3563,3	5818,7		
V _β	I	3182,8	2467,8	4200,1	4,586	0,101
	II	3402,0	2464,1	4766,9		
	III	4649,3	3563,3	11408,4		

ной камере (фармакокинетический показатель V₁). По мере распределения препарата в периферической камере общий объем распределения возрастал, достигая величин стационарного объема распределения (V_{ss}) и кинетического объема распределения (V_β). Сравнительный анализ данных фармакокинетических показателей в исследуемых экспериментальных группах не выявил статистически значимых различий между ними (табл. 3).

По результатам сравнительного анализа значений клиренса цефтриаксона (табл. 4) выявлено, что скорость выведения антибиотика из организма животных во II (Медиана=15,26 мл/мин) и III (Медиана=19,32мл/мин) группах была статистически значимо выше, чем в I группе, где процесс освобождения организма от антибиотика происходил медленнее всего.

Интегральный параметр, характеризующий степень биологической доступности препарата – это площадь под фармакологической кривой. В I группе данный фармакокинетиче-

ский показатель был по медиане в 2,5 раза выше по сравнению с его значениями во II группе и в 3 раза выше, по сравнению с III группой. Выявленные различия были статистически значимыми (таблица 5).

И наконец, общее среднее время сохранения стационарной концентрации цефтриаксона в организме у экспериментальных животных I группы по медиане приблизительно в 3 раза превышало и статистически значимо отличалось от времени пребывания данного антибиотика в организме животных II и III групп (табл. 6).

Таким образом, в условиях смоделированного очага хирургической инфекции были определены основные фармакокинетические параметры цефтриаксона при внутривенном однократном его введении в свободной форме, в форме депо в аутологических лейкоцитах и эритроцитах. Статистически значимые изменения фармакокинетических параметров характеризовали вариант лейкоцитарного транспорта, и тенденция изменений наблюдалась при

Таблица 4 – Результаты статистического анализа значений клиренса (Cl, мл/мин) в исследуемых группах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	H-критерий Краскела-Уоллиса (2, n=30)	p
I	6,211	4,493	6,558	20,05	0,000
II	15,26	13,56	19,31		
III	19,32	16,77	23,38		

p-уровни множественного сравнения: между I и II группой p=0,003; между I и III группой p=0,000; между II и III группой p=0,893

Теоретическая и экспериментальная медицина

Таблица 5 – Результаты статистического анализа значений площади под фармакокинетической кривой (AUC) в исследуемых группах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Н-критерий Краскела-Уоллиса (2, n=30)	p
I	80508,5	76237,1	111277,2	20,05	0,000
II	32776,9	25893,9	36883,4		
III	25886,6	21384,7	29820,9		

p-уровни множественного сравнения: между I и II группой p=0,003; между I и III группой p=0,000; между II и III группой p=0,893

эритроцитарном транспорте. При этом особенностью клеточных транспортных форм являлось увеличение периода полувыведения и рост интегральной площади под фармакокинетической кривой, на фоне снижения тотального клиренса. Вероятность подобных сдвигов фармакокинетики при использовании систем направленного транспорта предполагалась рядом авторов в последние годы, но конкретные характеристики были описаны лишь для наночастиц [16, 18]. Выявленные в эксперименте изменения фармакокинетики цефтриаксона могут изменить выраженность эффекта антибиотика, поскольку антимикробная активность антибиотиков определяется уровнем концентрации и временем сохранения терапевтического диапазона концентрации в очаге воспаления. Введение антибиотиков в форме клеточного депо обеспечивает за счет изменения их фармакокинетики относительно избирательное накопление препарата в месте действия.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены статистически значимые (p<0,05) различия между фармакокинетическими параметрами цефтриаксона при внутривенном введении свободного препарата и цефтриаксона, депонированного в лейкоцитах.

2. Определены статистически значимые различия (p<0,05) между клиренсом, общим средним временем сохранения стационарной концентрации в организме и степенью биоло-

гической доступности цефтриаксона в зависимости от вида направленного транспорта.

3. Максимальная концентрация антибиотика в очаге гнойного воспаления создавалась при лейкоцитарном транспорте.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1 Гржибовский А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных //Экология человека. – 2008. – №3. – С. 50-58.

2 Гуляев А. Е. Направленный транспорт лекарственных средств – многолетний приоритет в научной работе Сергея Викторовича Лохвицкого /А. Е. Гуляев, С. К. Жаугашева, Б. А. Ермекбаева //Медицина и экология. – 2015. – №1. – С. 58-60.

3 Добрецов К. Г. Адресная доставка лекарственных веществ при лечении воспалительных и раневых процессов носа и околоносовых пазух: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 2011. – 26 с.

4 Ивонин А. Г. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы /А. Г. Ивонин, Е. В. Пименов, В. А. Оборин // Известия Коми научного центра УрО РАН. – Вып. 1 (9). – 2012. – С. 46-53.

5 Карпушина И. А. Направленный транспорт антибиотиков в комплексной терапии хронической бактериальной инфекции у пер-

Таблица 6 – Результаты статистического анализа значений среднего времени пребывания (MRT, мин.) в исследуемых группах

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Н-критерий Краскела-Уоллиса (2, n=30)	p
I	531,5	408,8	844,3	13,66	0,001
II	191,2	131,3	247,4		
III	197,1	168,6	301,4		

p-уровни множественного сравнения: между I и II группой p=0,004; между I и III группой p=0,004; между II и III группой p=1,000

сонала атомной электростанции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 22 с.

6 Лохвицкий С. В. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза /С. В. Лохвицкий, А. Е. Гуляев, Н. В. Зубцов // Здравоохранение Казахстана. – 1992. – №8. – С. 22-24.

7 Минаева О. В. Оптимизация метода направленного транспорта эритромицина и цефтриаксона при тяжелой внегоспитальной пневмонии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Саранск: Мордовский государственный университет, 2008. – 143 с.

8 Пат. 2329054 Российская Федерация, МКП⁵ А61К33/14, А61К35/14, А61М1/38, А61Р43/00, А61К31/542. Способ насыщения форменных элементов крови антибиотиками / Кузьменко В. В., Золотухин О. В., Соколенко Ю. А. Пивоварова Ю. Ю.. – №2006141945/14. заявл. 27.11.2006, опубли. 20.07.2008, Бюл. №20. – 8 с.

9 Стрекалова О. С. Фосфолипидные наночастицы: получение, характеристика, использование для транспорта лекарств в организме: Автореф. дис. ...канд. биол. наук. – М.: ИБМХ РАН, 2010. – 24 с.

10 Тайгулов Е. А. Направленный транспорт антибиотиков в аутологичных эритроцитарных телях в комплексном лечении больных острым холециститом пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1991. – 16 с.

11 Унгурияну Т. Н. Сравнение трёх и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе Stata /Т. Н. Унгурияну, А. М. Гржибовский //Экология человека. – 2014. – №6. – С. 55-58.

12 Цой О. Г. Клетки крови как транспортные системы целенаправленной доставки лекарственных препаратов /О. Г. Цой, Е. А. Тайгулов, Ю. Ш. Иманбаева //Астана медициналык журналы. – 2011. – Т. 66. – №4. – С. 7-12.

13 Швецов Д. А. Направленный транспорт антибиотиков в лечение острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Караганда, 1996. – 22 с.

14 Юсифов З. А. Особенности фармакокинетики антибиотика цефтриаксон при внутривенном введении препарата, депонированного в аутологичных эритроцитах и лейкоцитах кролика /З. А. Юсифов, С. В. Лохвицкий, А. Е. Гуляев //Georgian Medical News. – 2016. – №11(260). – С. 74-79.

15 Aminov R. History of antimicrobial drug discovery - major classes and health impact // Biochem Pharmacol. – 2016. – V. 5. pii: S0006-2952(16)30331-8.

16 Basnet P. Nanodelivery systems for improved topical antimicrobial therapy /P. Basnet, N. Škalko-Basnet //Curr. Pharm. Des. – 2013. – V. 19. – P. 7237-7243.

17 Boisguérin P. Delivery of therapeutic oligonucleotides with cell penetrating peptides /P. Boisguérin, S. Deshayes, M. J. Gait //Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2015. – V. 29. – P. 52-67.

18 Chu D. Neutrophil-Mediated Delivery of Therapeutic Nanoparticles across Blood Vessel Barrier for Treatment of Inflammation and Infection //D. Chu, J. Gao, Z. Wang //ACS Nano. – 2015. – V. 22. – P. 11800-11811.

REFERENCES

1 Grzhibovskij A. M. Analiz treh i bolee nezavisimyh grupp kolichestvennyh dannyh // Jekologija cheloveka. – 2008. – №3. – P. 50-58.

2 Guljaev A. E. Napravlenyj transport lekarstvennyh sredstv – mnogoletnij prioritet v nauchnoj rabote Sergeja Viktorovicha Lohvickogo /A. E. Guljaev, S. K. Zhaugasheva, B. A. Ermekbaeva //Medicina i jekologija. – 2015. – №1. – P. 58-60.

3 Dobrecov K. G. Adresnaja dostavka lekarstvennyh veshhestv pri lechenii vospalitel'nyh i ranevyh processov nosa i okolonosovyh pazuh: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. – М., 2011. – 26 p.

4 Ivonin A. G. Napravlenyj transport lekarstvennyh preparatov: sovremennoe sostojanie voprosa i perspektivy /A. G. Ivonin, E. V. Pimenov, V. A. Oborin // Izvestija Komi nauchnogo centra UrO RAN. – Vyp. 1 (9). – 2012. – P. 46-53.

5 Karpushina I. A. Napravlenyj transport antibiotikov v kompleksnoj terapii hronicheskoj bakterial'noj infekcii u personala atomnoj jelektrostantsii: Avtoref. dis. ...канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 22 p.

6 Lohvickij S. V. Klinicheskaja farmakokinetika antibiotikov pri vvedenii ih v kletochnoj masse vo vremja plazmaferеза /S. V. Lohvickij, A. E. Guljaev, N. V. Zubcov //Zdravoohranenie Kazhstana. – 1992. – №8. – P. 22-24.

7 Minaeva O. V. Optimizacija metoda napravlennogo transporta jeritromicina i ceftriaksona pri tjazheloj vnegospital'noj pnevmonii: Avtoref. dis. ...канд. мед. наук. – Саранск: Мордовский государственный университет, 2008. – 143 p.

8 Пат. 2329054 Rossijskaja Federacija, МКП⁵ А61К33/14, А61К35/14, А61М1/38, А61Р43/00, А61К31/542. Sposob nasyshhenija formennyh jelementov krovi antibiotikami / Kuz'menko V. V., Zolotuhin O. V., Sokolenko Ju.

A. Pivovarova Ju. Ju.. – №2006141945/14. *zajavl.* 27.11.2006, *opubl.* 20.07.2008, *Bjul.* №20. – 8 p.

9 Strekalova O. S. Fosfolipidnye nanochasticy: poluchenie, harakteristika, ispol'zovanie dlja transporta lekarstv v organizme: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. – M.: IBMH RAMN, 2010. – 24 p.

10 Tajgulov E. A. Napravlenyj transport antibiotikov v autologichnyh jeritrocitarnyh tenjah v kompleksnom lechenii bol'nyh ostrym holecistitom pozhilogo i starcheskogo vozrasta: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. – Alma-Ata, 1991. – 16 p.

11 Ungurjanu T. N. Sravnenie trjoh i bolee nezavisimyh grupp s ispol'zovaniem neparametricheskogo kriterija Kraskela-Uollisa v programme Stata /T. N. Ungurjanu, A. M. Grzhibovskij // *Jekologija cheloveka.* – 2014. – №6. – P. 55-58.

12 Coj O. G. Kletki krovi kak transportnye sistemy celenapravlennoj dostavki lekarstvennyh preparatov /O. G. Coj, E. A. Tajgulov, Ju. Sh. Imanbaeva // *Astana medicinalyk zhurnaly.* – 2011. – T. 66. – №4. – P. 7-12.

13 Shvecov D. A. Napravlenyj transport antibiotikov v lechenie ostryh nespecificcheskih vospalitel'nyh zabolevanij legkih i plevry: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. – Karaganda, 1996. – 22 p.

14 Jusifov Z. A. Osobennosti farmakokinetiki antibiotika ceftriakson pri vnutrivennom vvedenii preparata, deponirovannogo v autologichnyh jeritrocitah i lejkocitah krolika /Z. A. Jusifov, S. V. Lohvickij, A. E. Guljaev // *Georgian Medical News.* – 2016. – №11(260). – P. 74-79.

15 Aminov R. History of antimicrobial drug discovery - major classes and health impact // *Biochem Pharmacol.* – 2016. – V. 5. pii: S0006-2952(16)30331-8.

16 Basnet P. Nanodelivery systems for improved topical antimicrobial therapy /P. Basnet, N. Škalko-Basnet // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – V. 19. – P. 7237-7243.

17 Boisguérin P. Delivery of therapeutic oligonucleotides with cell penetrating peptides /P. Boisguérin, S. Deshayes, M. J. Gait // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2015. – V. 29. – P. 52-67.

18 Chu D. Neutrophil-Mediated Delivery of Therapeutic Nanoparticles across Blood Vessel Barrier for Treatment of Inflammation and Infection //D. Chu, J. Gao, Z. Wang // *ACS Nano.* – 2015. – V. 22. – P. 11800-11811.

Поступила 15.02.2017 г.

Z. A. Yusifov¹, S. V. Lohvitskiy¹, A. Ye. Gulyayev², S. K. Zhaugasheva³, M. A. Sorokina⁴, D. N. Matyushko¹
PHARMACOKINETICS OF CEFTRIAXONE DEPOSITED INTO BLOOD OUTCELLS AT INTRAVENOUS INTRODUCTION TO RABBITS WITH MODEL OF FOCAL SURGICAL INFECTION

¹Department of surgical diseases №2 of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan),

²NLA, Nazarbayev University (Astana, Kazakhstan),

³Department of general pharmacology of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan),

⁴Department of medical biophysics and informatics of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan)

The aim of the research was to study on the model of focal infection the pharmacokinetics of the antibiotic ceftriaxone deposited in autologous leukocyte and erythrocyte cells, compared to its intravenous administration as a free preparation. At 30 sexually mature males of laboratory chinchilla rabbits an abscess was modeled. Depending on the form of administration of the antibiotic the animals were divided into three equal groups of 10 rabbits each. In the first group leukocyte transport was studied, in the second group – erythrocyte transport, in the third group – intravenous injection of a free antibiotic was studied. In all groups the venous blood was examined after 30 minutes, 1, 3, 6, 12 and 24 hours, the concentration of antibiotic in muscles and pus were determined after 24 hours. Under the experimental conditions the main pharmacokinetic parameters of ceftriaxone were determined for various forms of its intravenous administration. Statistically significant ($p < 0.05$) differences were observed between the pharmacokinetic parameters of ceftriaxone with the intravenous administration of the free preparation and ceftriaxone deposited in leukocytes. Differences in clearance, total mean time for maintaining a steady-state concentration in the body, and the degree of bioavailability of the drug when comparing directional transport groups were revealed. The conducted experiment showed that the maximum concentration of antibiotic in the focus of purulent inflammation was created by its leukocyte transport.

Key words: surgical infection, directed drug transport, erythrocytes, leukocytes

З. А. Юсифов¹, С. В. Лохвицкий¹, А. Е. Гуляев², С. К. Жаугашева³, М. А. Сорокина⁴, Д. Н. Матюшко¹
ҚОҢАДАҒА ОШАҚТЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ ИНФЕКЦИЯ МОДЕЛІМЕН ТАМЫР ІШІНЕ ЕНГІЗУ КЕЗІНДЕ ҚАН АУТОКЛЕТКАСЫНА ДЕПОНИРЛАНҒАН ЦЕФТРИАКСОН ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫ

¹Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің №2 хирургиялық аурулар кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан),

²NLA, Назарбаев университеті (Астана, Қазақстан),

³Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің жалпы фармакология кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан),

⁴Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің медициналық биофизика және информатика кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан)

Лейкоциттер мен эритроциттердің аутологиялық клеткаларында депонирленген цефтриаксон антибиотигі фармакокинетикасының ошақты инфекцияның моделіне, оны еркін препарат ретінде тамыр ішіне енгізумен салыстыру бойынша зерттеу жүргізу бұл жұмыстың мақсаты болып табылады. Жыныстық тұрғыдан жетілген шиншилл тұқымды 30 зертханалық еркек қояндарда абсцесс моделденген. Антибиотикті енгізудің формасына байланысты жануарлар әр топта 10 қояннан үш тең топқа бөлінген. Бірінші топта лейкоцитарлық транспорт, екінші топта – эритроцитарлық транспорт зерттеліп, үшінші топта еркін антибиотикті тамыр ішіне енгізу зерттелген. Барлық топтарда 30 мин, 1, 3, 6, 12 және 24 сағаттан кейін тамыр қанына тексеру жүргізілген, бұлшықтар мен іріңдегі антибиотик концентрациясы 24 сағаттан соң анықталған. Эксперимент жағдайында оны тамыр ішіне енгізудің әртүрлі формалары кезінде цефтриаксонның негізгі фармакокинетикалық параметрлері анықталған. Лейкоциттерде депонирланған еркін препарат пен цефтриаксонды тамыр ішіне енгізу кезінде цефтриаксон фармакокинетикалық параметрлерінің арасындағы статистикалық айырмашылықтар ($p < 0,05$) анықталған. Ағзадағы клиренс айырмашылығы, стационарлық концентрация сақталуының жалпы орташа уақыты және препараттың жолданған тасымал тобымен салыстыру барысында биологиялық қолжетімділік дәрежесі анықталған. Жүргізілген эксперимент іріңді қабыну ошағында антибиотиктің барынша жинақталуы оның лейкоцитарлы тасымалы кезінде құрылғанын көрсеткен.

Кілт сөздер: хирургиялық инфекция, дәрілік препараттардың жолданған көлігі, эритроциттер, лейкоциттер