

## ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНАХ

Мирзаев К.К., Азизов Д.Т., Умурзаков С.К.

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ **Резюме,**

Экспериментальные исследования по изучению фармакокинетики гентамицина выполнены на 40 кроликах при различных способах введения после нанесения огнестрельной раны конечности. Результаты исследований показали, что метод лимфотропной антибиотикотерапии обеспечивает более стабильное и длительное насыщение крови. Высокое и длительно удерживающееся содержание гентамицина в лимфатических узлах и мягких тканях огнестрельной раны достигается при лимфотропном способе введения.

**Ключевые слова:** огнестрельная рана, лимфотропная антибиотикотерапия, фармакокинетика антибиотиков.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ЎТ ОЧУВЧИ ҚҰРОЛЛАРДАН ОЛИНГАН ЖАРОҲАТЛАРДА АНТИБИОТИКЛАРНИ ФАРМАКОКИНЕТИКАСИ

Мирзаев К.К., Азизов Д.Т., Умурзаков С.К.

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ **Резюме,**

Гентамициннинг фармакокинетику бўйича экспериментал тадқиқотлар 40 та қуёнларда турли хил усуллар билан ўт очувчи жараҳати қўлланилгандан сўнг амалга оширилди. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, лимфотропик антибиотик терапияси усули қоннинг янада барқарор ва узоқ вақт давомида тўйинганлигини таъминлайди. Қурол ярасининг лимфа тугуналари ва юмшоқ тўқималида гентамициннинг юқори ва узоқ муддатли сақланишига лимфотроп усул билан қўлланади.

**Калит сўзлар:** ўқ узиш, лимфотропик антибиотик терапияси, антибиотик фармакокинетикуси.

## PHARMACOKINETICS OF ANTIBIOTICS IN EXPERIMENTAL GUNSHOT WOUNDS

Mirzaev K., Azizov D., Umurzakov S.

Andijan State Medical Institute.

✓ **Resume,**

Experimental studies on the pharmacokinetics of gentamicin were performed on 40 rabbits with various methods of injection after the infliction of gunshot wounds of extremities. The results showed that the method of lymphotropic antibiotic therapy provides a more stable and long-term saturation of blood. The highest and the longest retaining concentration of gentamicin in the lymph nodes and soft tissue of gunshot wounds reached at lymphotropic method of injection.

**Key words:** gunshot wound, lymphatic antibiotic therapy, antibiotics pharmacokinetics.

### Актуальность

Применение огнестрельного оружия, обладающего высокой кинетической энергией, привело к увеличению количества тяжелых ранений, характеризующихся значительным повреждением мягких тканей [3,4], однако проблема профилактики и лечения гнойных осложнений после огнестрельных ранений остается актуальной [1,2,6].

Имеется большой опыт эффективного применения лимфотропной терапии (ЛТ) в лечении хирургической инфекции [7], однако встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению лимфотропной антибиотикотерапии при огнестрельных ранениях, и изучению ее фармакокинетики [5].

Целью исследования явилось проведение экспериментального изучения фармакокинетики гентамицина при лимфотропной терапии (ЛТ) с региональной лимфостимуляцией (РЛС) в сравнении с традиционными методами введения.

### Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на 40 кроликах обоего пола массой 5-6 кг.

Использовали модель экспериментальной огнестрельной раны. Всем животным опытной и контрольной групп за пятнадцать минут до нанесения ранения проводили каллисоловый наркоз, после чего их фиксировали на специальных планшетах. Стандартное огнестрельное ранение мягких тканей наносили в область средней трети правого бедра кролика. Для изучения фармакокинетики нами использовался гентамицин в количестве 1 мг/кг, что соответствует средней терапевтической дозе для взрослого человека.

Региональная лимфатическая терапия (РЛТ) проводилась по следующей методике. Под кожу голени на границе нижней и средней трети по задней поверхности вводили раствор лидазы в количестве 16 Ед. Через 4-5 минут, не вынимая иглы, вводили антибиотик (гентамицин в дозе 1 мг/ кг). В этот же участок вводили гепарин в дозе 70 Ед./ кг. Лимфотропное введение антибиотиков с РЛС проводили 1 раз в сутки.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы.

В первой группе опытов 10 кроликам лимфотропно (л/т), по описанной выше методике, вводили гентамицин.

Во второй группе (контрольной) 10 кроликам гентамицин вводили подкожно (п/к) без использования лимфостимуляторов.

В третьей группе (10 кроликов) гентамицин вводили внутримышечно (в/м) в область бедра.

В четвертой группе экспериментов (10 кроликов) гентамицин вводили в периферическую вену (в/в).

Для определения концентрации антибиотика сыворотку крови в объеме 1-4 мл забирали через 0,5, 1, 3, 6 и 24 часа после введения гентамицина. Через 6 часов часть животных после в/м (5 кроликов), в/в (5 кроликов) и п/к (5 кроликов), а также л/т (5 кроликов) введения преднамеренно выводились из эксперимента путем введения повышенных доз коллипсола. Другая часть животных после л/т (5 кроликов) и после п/к, в/м, в/в (по 5 кроликов в каждой из серий) способов, выводились из эксперимента через 24 часа после введения коллипсола. Это позволило в указанные сроки извлекать паховые лимфоузлы и кусочки мягких тканей из области огнестрельной раны. Гентамицин в экстрактах биоматериала выявляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) после предварительного получения фенилпроизводного гентамицина с помощью фенилзотиоцианата - ФИТЦ (Sigma, США).

### Результат и обсуждение

Анализ фармакокинетики гентамицина при различных способах введения показывает, что традиционные методы создают пик концентраций в период времени, равный 0,5-1 час. Затем концентрация довольно быстро падает, и к 6 часам с момента введения уровень препарата у разных животных составлял от "следов" антибиотика до 1,6 мкг/мл. Средние значения концентрации, не достигали терапевтических величин. При лимфотропном введении наибольшая концентрация приходится на период времени 1 час и это свидетельствует о сравнительно быстром проникновении препарата в достаточно высокой концентрации в кровь. Через 6 часов концентрация антибиотика в крови в 1,8-3,4 раз больше при лимфотропном введении, чем в опытах с внутримышечным, внутривенным и подкожным применением препарата. Через 24 часа при традиционных введениях гентамицин в крови не определялся ни у одного из животных. Лимфотропное введение же создавало концентрации гентамицина, близкие к терапевтическим, в среднем  $1,07 \pm 0,23$  мкг/мл. Эти концентрации являются ингибирующими для большинства микроорганизмов, наиболее часто встречающихся у хирургических больных. Необходимо отметить, что создающиеся субтерапевтические концентрации в крови через 24 часа после однократного лимфотропного введения препарата в средние терапевтической дозы, дают возможность проведения лимфотропной антибиотикотерапии однократно в сутки.

Сопоставления содержания гентамицина в паховых лимфатических узлах и мягких тканях огнестрельной раны конечности при различных способах применения показало, что через 6 часов после введения в паховых лимфатических узлах наибольшая концентрация соответствующая  $1,44 \pm 0,64$  мкг/г, создается при лимфотропном методе. При внутримышечной инъекции через 6 часов в паховых лимфоузлах отмечались лишь "следы" антибиотика.

В мягких тканях огнестрельной раны через 6 часов при внутримышечном и подкожном введении антибиотик либо не определялся, либо содержался в незначительных концентрациях. При внутривенном введении концентрация антибиотика в мягких тканях оставалась низкой ( $0,12 \pm 0,06$ ). Лимфотропный метод также не обеспечивал высоких концентраций в мягких тканях конечности. Однако через 24 часа при лимфотропном введении гентамицин еще определялся в паховых лимфатических узлах и мягких тканях огнестрельной раны конечности в концентрациях от "следов" до 0,87 мкг/г, тогда как при традиционных методах препарат не определялся при исследовании.

### Выводы

1. Метод лимфотропной антибиотикотерапии при использовании средние терапевтической дозы антибиотика, введенного однократно, обеспечивает по сравнению с традиционными методами более стабильное и длительное насыщение крови.

2. Сравнительно высокое и длительно удерживающееся содержание гентамицина в лимфатических узлах достигается при лимфотропном способе. Введенный этим способом антибиотик более продолжительное время, чем при традиционных способах, содержится в мягких тканях огнестрельной раны конечности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУР:

1. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. - СПб., 2001; 316.
2. Гуманенко Е.К. Использование современных методов диагностики в практике медицины катастроф: /Практ. реком.- СПб. 1996; 38.
3. Джумабаев Э.С. Экстренная медицинская помощь в чрезвычайных ситуациях. /Ташкент 2009. С. 12-50.
4. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия. /Национальное руководство. 2009; 1150-1159.
5. Ольшанский А.В. Лимфатическая антибиотикотерапия в комплексном лечении огнестрельных ранений мягких тканей. // "Вестник хирургии" 2003; 117-120.
6. Шаповалов В.М., Овденко А.Г. Хирургическая инфекция при боевых повреждениях опорно-двигательного аппарата. // Вестник хирургии 2004; 2: 60-68.
7. Юсупов Ю.Н., Аминов В.С., Гуськов М.Н. Непрямое эндолимфатическое введение антибиотиков для профилактики и лечения гнойных хирургических заболеваний нижних конечностей. Опыт медицинского обеспечения войск округа. // Материалы XIII окружной научной конференции. Л. 1999; 31.

Поступила 09.09. 2019