

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ГЕНТАМИЦИНА У КРЫС ПРИ ЛИМФОТРОПНОМ ПРЕТРАХЕАЛЬНОМ И ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ

Б.Ю. Маматов, Б.Э. Муминов, О.А. Исмаилов

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

Статья посвящена экспериментальному изучению на крысах фармакокинетики гентамицина при лимфотропном претрахеальном и внутримышечном способах введения. Приведены данные о концентрации антибиотика в крови и тканях органов дыхания крыс в динамике, показано, что метод лимфотропного претрахеального введения обеспечивает более высокие концентрации антибиотика в сравнении с внутримышечным способом.

Ключевые слова: гентамицин, метод лимфотропного претрахеального введения, внутримышечное введение, концентрация.

ГЕНТАМИЦИННИ КАЛАМУШЛАРГА ЛИМФОТРОПИК ПРЕТРАХЕАЛ ВА МУШАК ОРАСИГА ЮБОРИБ ФАРМАКОКИНЕТИКАСИНИ ЎРГАНИШ

Б.Ю. Маматов, Б.Э. Маматов, О.А. Исмаилов

Андижон давлат тиббиёт институти

Аннотация.

Мақола гентамицинни каламушларга лимфотроп претрахеал ва мушак ичига усуллари билан юборилганда фармакокинетикасини экспериментал ўрганишга бағишланган. Каламушларнинг нафас олиш аъзоларини тўқималарида ва қонда антибиотикнинг концентрациясини динамикадаги ўзгариши шуни кўрсатики, лимфотроп претрахеал киритиш усули антибиотикнинг мушак ичига киритиш усулига қараганда нисбатан юқори концентрацияларини таъминлайди.

Калит сўзлар: гентамицин, лимфотропик претрахеал киритиш усули, мушак ичига юбориш, концентрация.

A STUDY OF THE PHARMACOKINETICS OF GENTAMICIN IN RATS WITH LYMPHOTROPIC PRETRACHEAL AND INTRAMUSCULAR INJECTION

B.Yu. Mamatov, B.E. Muminov, O.A. Ismailov
Andijan State Medical Institute

Abstract.

The article is devoted to the experimental study on rats of the pharmacokinetics of gentamicin during lymphotropic pretracheal and intramuscular methods of administration. The data concerning antibiotic concentrations in the blood and respiratory organs' tissues in dynamics are presented; it is shown that the lymphotropic pretracheal method provides higher antibiotic concentrations in comparison with the intramuscular one.

Key words: gentamicin, method of lymphotropic pretracheal administration, intramuscular injection, concentration.

Вопросы профилактической антибиотикотерапии остаются весьма актуальными и далеко нерешенными. Одни авторы указывают на необходимость профилактической антибиотикотерапии, когда риск развития гнойно-септического процесса велик, С.М.Навашин и И.П.Фомина считают, что профилактическая антибиотикотерапия в хирургии показана в следующих случаях: операции в заведомо инфицированных областях (на желудочно-кишечном тракте), общая инфекция до операции, ослабление защитных сил организма.

Успех антибактериальной терапии зависит не только от активности препаратов и чувствительности к ним микроорганизмов, но и от длительности сохранения лечебной концентрации антибиотиков в пораженной ткани и на пути распространения инфекции. В первую очередь это относится к лимфатической системе [1, 4, 9, 5]. Несмотря на это, в литературе встречаются довольно редкие сообщения относительно содержания антибиотиков в лимфатической системе органов грудной полости и очень немногие исследователи уделяют внимание этому вопросу [2, 6, 8]. Такое положение дела имеет свое объяснение, связанное с трудностями получения лимфы для исследования не только у больных, но и у экспериментальных животных.

Рекомендуемые в клинической практике схемы внутримышечной и внутривенной антибиотикотерапии [3, 7] не позволяют создать достаточную и длительную концентрацию препарата в лимфатической системе легких [2, 10].

Далеко нерешенным остается вопрос о распространении антибиотиков в региональных по отношению к пораженному органу лимфатических узлах при традиционных методах введения антибиотиков. В литературе на этот счет имеются лишь единичные сообщения, хотя этот вопрос имеет принципиальное значение в связи с тем, что именно региональные лимфатические узлы являются первым "биологическим фильтром" на пути распространения микробов и в определенных условиях сами могут стать источником инфекции.

Среди прочих причин неэффективности антибиотикотерапии, авторы указывают на ошибочно выбранный путь введения препаратов в организм, а также передозировку ими, что приводит к общетоксическому и отрицательному влиянию антибиотиков на отдельные органы и системы. В связи со снижением активности антибиотиков для достижения терапевтического воздействия в последние годы многие клиницисты вынуждены увеличивать дозы вводимых препаратов до критического уровня, что приводит к повышению нежелательных побочных явлений, таких как аллергические реакции, проявляющиеся от кожных поражений до анафилактического шока и встречающиеся от 0,3 до 4,8%. Поражение центральной нервной системы отмечается в 1-10% случаях. Нередко наблюдается токсическое поражение внутренних органов: печени, почек, желудочно-кишечного тракта - в 2,4% случаев, проявления "дисбактериоза" и "суперинфекции" [8, 2]. Доказано влияние больших доз антибиотиков на защитные силы организма путем угнетения иммуногенеза [5].

Таким образом, резюмируя приведенные выше данные литературы, можно считать, что среди причин недостаточно высокой эффективности антибиотикотерапии важное значение имеет то обстоятельство, что при традиционных методах введения антибиотиков, зачастую не удается достигнуть лечебного эффекта в связи с ограничением распространения препаратов в пораженные ткани и биологические среды организма, в частности в лимфу. Это обуславливает отсутствие достаточного контакта между антимикробным препаратом и микроорганизмами, что приводит к появлению антибиотикорезистентных микробов и увеличению антигенного раздражения со стороны бактерий. Важно и то, что при вышеуказанных методах антибиотикотерапии препарат довольно быстро выводится из организма, что обязывает производить частые инъекции антибиотиков для сохранения терапевтической

концентрации их в крови, тканях и биологических средах. Все это приводит к необходимости увеличения доз вводимых антибиотиков и кратности инъекций, повышая риск развития побочных эффектов антибиотикотерапии.

По мнению ряда авторов [5, 2], возможными направлениями поиска способов повышения эффективности антибактериальной терапии является изыскание возможностей увеличения концентрации антибиотиков в пораженных тканях и средах, а также разработка новых путей введения препаратов (эндолимфатический, лимфотропный, региональный и др.) с учетом закономерностей распространения инфекции в организме.

Исследование лимфатических путей легких, печени, сердца, червеобразного отростка, желчного пузыря при патологических состояниях, проведенные авторами [3, 10], позволили выявить общие для всех этих органов компенсаторные изменения лимфатической системы, несмотря на то, что указанные органы относятся к разным, с точки зрения кровообращения, системам. При воспалении указанных органов происходит активная перестройка структуры лимфатических путей, степень которой зависит от стадии, формы и активности патологического процесса. В начальном периоде воспаления отмечается общее, относительно равномерное расширение лимфатических капилляров и сосудов всех порядков с количественным и качественным увеличением выростов на их стенках. Это приводит к увеличению емкости лимфатической системы и созданию условий отведения увеличенного объема лимфы. Наряду с функциональной реакцией, всегда обнаруживается регенераторно-компенсаторная морфологическая перестройка лимфатической системы, которая проявляется в новообразовании лимфатических сосудов и капилляров, вставочных лимфатических узлов, возникают новые коллекторные пути оттока лимфы в виде отдельных, самостоятельных одиночных, атипично расположенных лимфатических сосудов. При этом может меняться физиологический ток лимфы от органов к грудному протоку и возникает лимфопереток. Образование лимфоперетока имеет важное значение для понимания механизмов эндолимфатической антибиотикотерапии.

Важная роль в ограничении воспаления отводится коллекторным лимфатическим сосудам. Причем для них, как и для лимфатических капилляров, характерны структурные и функциональные изменения. Уже

на ранних стадиях воспаления отмечается набухание эндотелия, открытие межэндотелиальных соединений, расширение просвета лимфатических сосудов вследствие переполнения их лимфой. Эти явления способствуют альтерации эндотелия сосудов в виде катарального процесса, что приводит к активации эндотелиальных клеток, которые приобретают функции макрофагов. Ряд авторов указывают на то, что попадание инфекции непосредственно в лимфатическую систему способствует обеспечению иммунного ответа путем функциональной активации лимфоидной ткани [1, 3, 7]. Однако в условиях повышенной вирулентности микробов лимфатические сосуды вовлекаются в воспалительный процесс с образованием лимфангиита.

Таким образом, в лимфатических капиллярах и коллекторных лимфатических сосудах при воспалении отмечается сходная функциональная реакция и компенсаторная морфологическая перестройка.

Изложение функции лимфатической системы легких в динамике воспалительного процесса было бы не полным, если не остановиться на роли лимфатических узлов. Лимфатические узлы представляют собой биологический фильтр. Они располагаются в несколько порядков по ходу коллекторных лимфатических сосудов, что обеспечивает обязательное прохождение лимфы через них и только затем лимфа изливается в грудной проток и кровоток.

Основная часть лимфы от правого и левого легкого оттекает в паратрахеальные лимфатические узлы, которые служат довольно мощным коллектором, принимающим лимфу из легких. Именно поэтому местом приложения лимфотропной региональной антибиотикотерапии должны служить эти лимфатические узлы. Кроме того, паратрахеальные лимфоузлы являются наиболее доступными для проведения региональной лимфатической терапии. Таким образом, лимфатическая система легких имеет важное значение в развитии и течении воспалительной реакции. Распространение инфекции по лимфатическому руслу диктует необходимость введения антибиотиков именно в лимфатическую систему в целях профилактики и лечения бронхолегочных бактериальных осложнений.

С точки зрения рациональности и экономичности в выборе места приложения корректоров микроциркуляции, антибактериальных средств и с целью создания более выраженной региональной тропности С.У.Джумабаевым и соавт. был разработан метод претрахеальной

лимфатической терапии, при котором препарат вводится пункцией или катетеризацией претрахеальной клетчатки на передней поверхности шеи над яремной вырезкой. В экспериментальных исследованиях по введению этим методом красителя авторы показали, что он легко распространяется вниз по клетчатке, омывая основные группы лимфатических узлов, которые находятся вокруг трахеи и бронхов. Они также успешно пользуются методом в предупреждении и лечении послеоперационных легочных осложнений, связанных с циркуляторными нарушениями (отек) и воспалительным процессом.

Однако, наряду с этим существует и ряд нерешенных проблем, в частности, не изучена фармакокинетика антибиотиков при лимфотропном введении по данной методике, нет данных о распределении их в крови, региональных лимфоузлах и тканях. Окончательно не определено оптимальное место метода претрахеального лимфотропного введения антибиотиков среди существующих способов.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования складывались из двух этапов. Первый этап заключался в решении частной экспериментальной задачи. Она состояла из однократного введения беспородным белым крысам гентамицина одним из изучаемых способов - претрахеально и внутримышечно - с последующей торакотомией, предпринятой для изъятия органов грудной полости, паратрахеальных лимфатических узлов и пункции бедренной вены для забора крови. Второй этап заключался в определении концентрации гентамицина в крови и изъятия тканей для приготовления гомогената.

Гентамицин вводился однократно крысам в дозе 30 мг/кг. Опыты проводились на 50 беспородных белых крысах обоего пола весом 190-230 г. Были проведены две серии экспериментов.

В первой серии опытов 25 крысам для создания условий лимфотропности претрахеально вводили лидазу в дозе 0,1 ЕД/кг. Спустя 3-5 минут после введения лидазы, иглу подтягивали на 0,5 см и вводили однократно гентамицин в дозе 30 мг/кг. Во второй серии опытов 25 крысам гентамицин вводили в/м однократно в той же дозе по переднебоковой поверхности задней лапки. Эта группа животных служила контролем, при этом преследовалась цель изучения распределения гентамицина при традиционном внутримышечном

методе введения.

Для определения концентрации гентамицина забор крови в объеме 1-5 мл и кусочки тканей органов производили через 1, 3, 5, 8, 24 часа после введения антибиотика.

В указанные сроки забивалось по 5 животных в обеих группах, у которых производили забор тканей паратрахеальных лимфоузлов, трахеи с бронхами, легких, плевры и кровь.

Концентрацию гентамицина в крови и надосадочной жидкости гомогената тканей определяли методом диффузии в агар.

Результаты. Анализ динамики концентрации гентамицина при однократном претрахеальном лимфотропном введении в дозе 30мг/кг массы показал, что максимальная концентрация антибиотика в крови и тканях органов дыхания отмечается через 1 час, как и при внутримышечном способе введения, независимо от предварительной лимфостимуляции лидазой.

Так, в сыворотке крови концентрация антибиотика составила через 1 час $40,9 \pm 0,49$ мкг/мл, а через 3 часа она сохранялась на уровне $25,9 \pm 0,49$ мкг/мл. К концу суток концентрация антибиотика снижалась до уровня, равного $0,036 \pm 0,002$ мкг/мл. Площадь концентрации под кривой при этом составила $15,2$ см² (рис.1.).

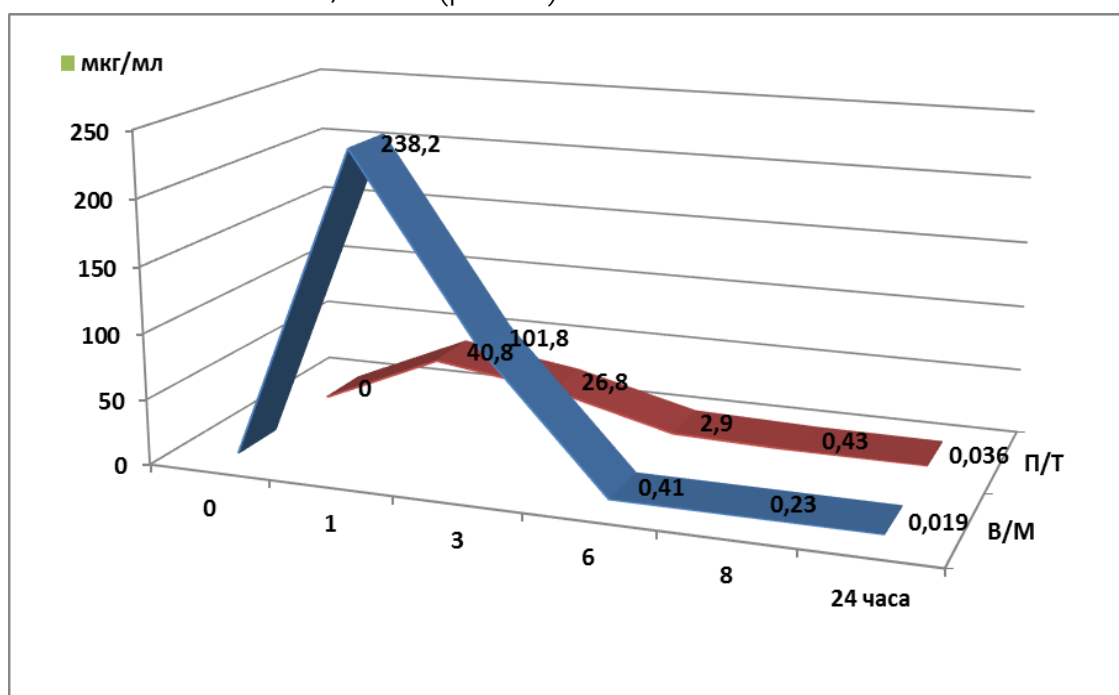


Рис.1. Динамика концентрации гентамицина в крови после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения

В тканях паратрахеальных лимфоузлов максимальная концентрация гентамицина через час была равна $90,5 \pm 12,4$ мкг/мг, через 3 часа отмечается снижение концентрации антибиотика, составившее $56,3 \pm 8,4$ мкг/мг, в дальнейшем в течение суток концентрация снижается равномерно, через 24 часа она составила $3,6 \pm 0,19$ мкг/мг. Общая площадь под кривой при претрахеальном лимфотропном введении составила 41 см^2 (рис.2.).

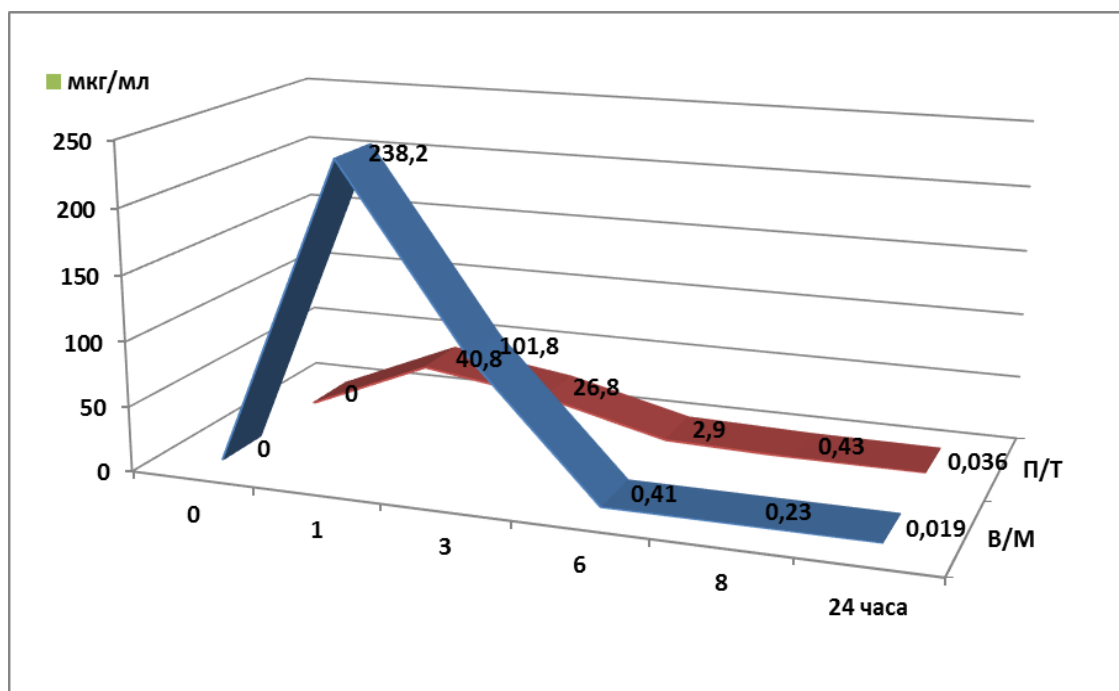


Рис.2. Динамика концентрации гентамицина в паратрахеальных лимфатических узлах после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

В тканях трахеи и бронхов максимальная концентрация гентамицина через 1 час равна $80,3 \pm 10,5$ мкг/мг, через 3 часа содержание гентамицина снижается до $72,4 \pm 9,3$ мкг/мг. В течение суток отмечается равномерное снижение уровня антибиотика и через 24 часа его содержание сохраняется на субтерапевтическом уровне и равно $4,9 \pm 0,3$ мкг/мг. При графическом анализе площадь концентрации под кривой составила $47,0 \text{ см}^2$ (рис.3.).

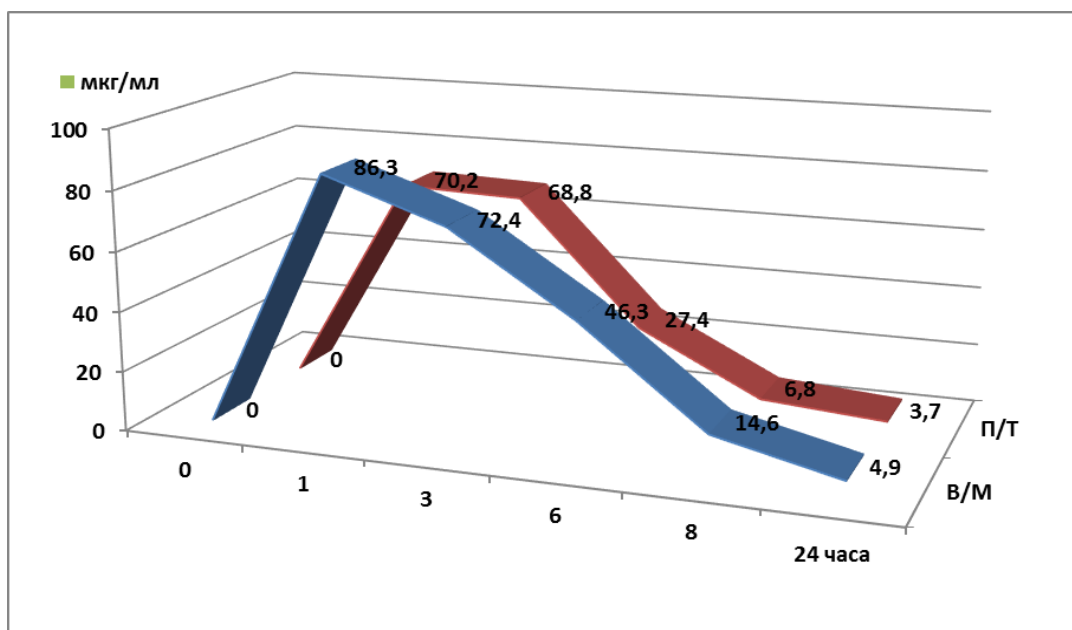


Рис.3. Динамика концентрации гентамицина в трахее и бронхах после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

В легких при претрахеальном лимфотропном введении содержание гентамицина составило через 1 час $102,4 \pm 13,3$ $\mu\text{g}/\text{mg}$, снижаясь через 3 часа до уровня $53,3 \pm 3,3$ $\mu\text{g}/\text{mg}$. В течение суток его концентрация снижается плавно, через 24 часа она была равна $9,8 \pm 0,44$ $\mu\text{g}/\text{mg}$. При графическом изображении площадь под кривой составила $50,9 \text{ cm}^2$ (рис.4.).

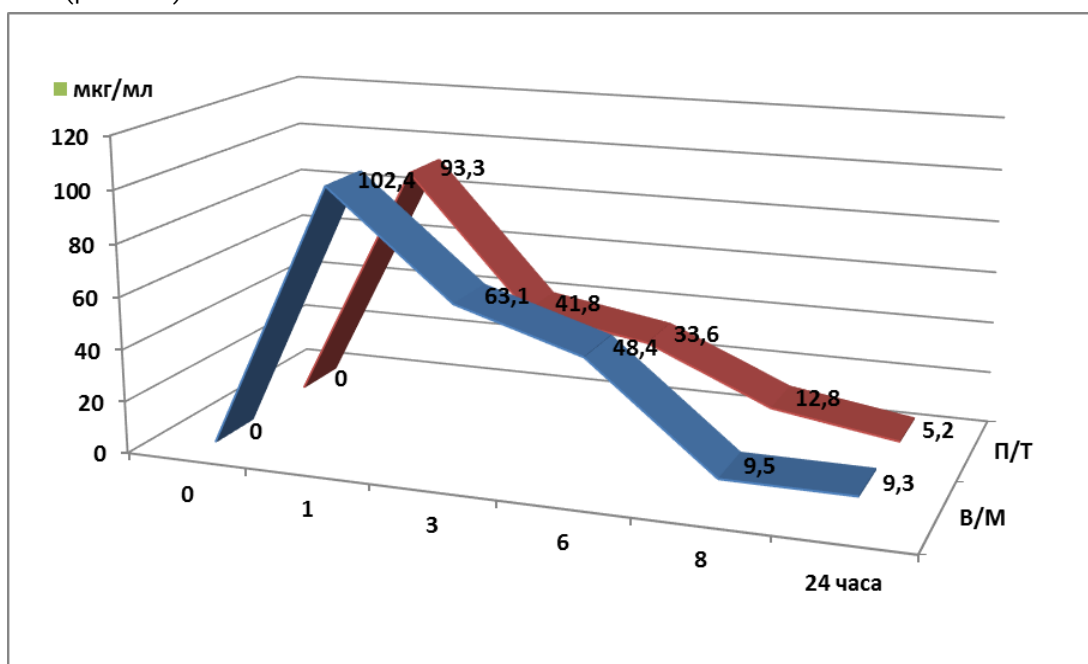


Рис.4. Изменение концентрации гентамицина в легочной ткани после

однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

В плевральной ткани содержание антибиотика через 1 час было равно $38,6 \pm 3,2$ мкг/мг, через 3 часа концентрация его снижалась до $18,9 \pm 0,9$ мкг/мг, а в течение суток концентрации гентамицина при обоих способах введения составили примерно одинаковые величины, равняясь через 24 часа 0,58 мкг/мг при претрахеальном введении. При графическом анализе полученных данных площадь под кривой составила $13,2 \text{ см}^2$ (рис.5.).

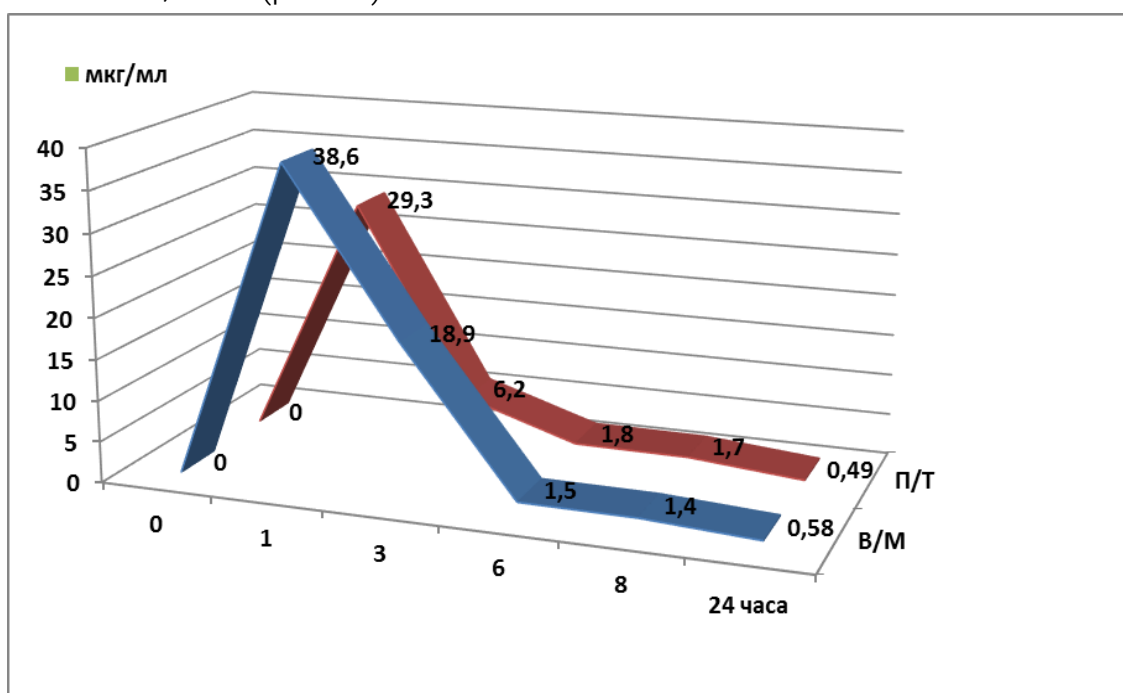


Рис. 5. Изменение концентрации гентамицина в плевре после однократного претрахеального лимфотропного и внутримышечного введения.

Из изложенных данных экспериментальных исследований следует, что более высокие концентрации препарата в вышеуказанных биологических субстратах обеспечиваются при лимфотропном претрахеальном способе введения гентамицина по сравнению с внутримышечным способом введения. Для наглядности указанного приводим таблицу сравнительной динамики концентрации гентамицина в изучаемых субстратах при однократном внутримышечном и претрахеальном введении в одинаковой дозе.

Таблица 1

Концентрация гентамицина в сыворотке крови (мкг/мл) и тканях (мкг/мг) при однократном внутримышечном и лимфотропном претрахеальном введении в дозе 30 мг/кг

Биологический субстрат		Время после введения (ч)				
		1	3	5	8	24
Кровь	в	238,2±18,2	101,8±7,8	0,41±0,06	0,23±0,02	0,019±0,004
	л	40,9±0,49	25,6±0,49	2,9±0,1*	0,43±0,1	0,036±0,002
Паратрахеальные узлы	в	35,5±1,2	26,8±0,2	7,4±0,2	5,1±0,49	1,4±0,12
	л	90,5±12,4*	56,3±8,4*	13,9±1,2*	6,7±1,02*	3,6±0,19*
Трахея бронхи	в	70,2±7,3	68,8±10,1	27,4±0,5	6,5±0,1	3,7±0,2
	л	80,3±10,5*	72,4±9,3*	45,3±2,4*	14,6±0,7*	4,9±0,3
Лёгкие	в	93,3±3,2	41,8±2,3	33,5±0,6	12,8±1,2	5,2±0,46
	л	102,4±13,3*	53,3±3,3*	48,9±0,5*	20,1±1,2*	9,8±0,44*
Плевра	в	23,9±0,49	6,2±0,49	1,8±0,19	1,7±0,22	0,48±0,05
	л	38,6±3,2*	18,9±0,9*	1,5±0,12	1,4±0,1	0,58±0,05

Примечание: в-внутримышечный, л-лимфотропный способ: *-достоверно отличающиеся величины при сравниваемых способах введения ($P<0.05$).

Для более полного и наглядного представления о кинетике антибиотика в крови и тканях целесообразно провести сравнительный анализ полученных концентраций при лимфотропном претрахеальном и внутримышечном способах введения. Анализ распространения гентамицина в крови белых крыс при различных способах введения показывает, что внутримышечный способ введения (традиционный) создает максимальный пик концентраций в числе других показателей в период первого часа, но уже к 3 часам отмечается снижение концентрации антибиотика более чем в 2 раза от исходной величины. А через 5 часов внутримышечный способ не обеспечивает в крови терапевтической концентрации препарата. Если пиковую концентрацию гентамицина в изучаемых средах через 1 час условно принять за 100%, то его концентрация в крови к 3-му часу снизилась на 57,3%, а к 5-му часу, составив 0,17%, снизилась более чем на 99%. При лимфотропном способе введения наибольшая концентрация приходится также на период первого часа, что свидетельствует о сравнительно быстром

всасывании препарата в достаточно высокой концентрации в кровь, несмотря на отечность претрахеальной клетчатки, создаваемой применением лидазы в качестве стимулятора лимфодренажа. Динамика концентрации гентамицина в крови при лимфотропном введении через 3 часа снизилась на 37,4%, к 5 часу – на 93%, к 8 часу – на 99%. Данные содержания гентамицина в крови при обоих методах введения через 24 часа практически идентичны. Указанная динамика свидетельствует, что через 5 часов содержание антибиотика при лимфотропном способе введения сохраняется на субтерапевтическом уровне, составляющем 2,9-0,1 мкг/мл, что в 7 раз выше соответствующего показателя, полученного при внутримышечном введении. При графическом изображении кривая концентрации при лимфотропном введении имеет более плавный характер, чем при внутримышечном введении. Через 24 часа при обоих способах введения в крови сохраняются лишь “следы” антибиотика, причем при лимфотропном введении она примерно в 2 раза выше таковой при внутримышечном введении.

Анализируя данные экспериментальных исследований по содержанию гентамицина в крови, можно сказать, что претрахеальный лимфотропный метод антибиотикотерапии при использовании однократной дозы 30мг/кг у крыс обеспечивает по сравнению с внутримышечным введением, хотя и невысокое, но более стабильное и длительное сохранение насыщения крови.

Сопоставление содержания гентамицина в паратрахеальных лимфоузлах при различных способах введения показало, что наибольшая концентрация создается через 1 час при лимфотропном претрахеальном введении, составляя при этом $90,5 \pm 12,4$ мкг\мг против $35,5 \pm 1,2$ мкг/мг при внутримышечном введении. Через 3 часа содержание препарата при внутримышечном введении, составив соответственно от пиковой концентрации 75%, было ниже соответствующего показателя при лимфотропном введении более чем в 2 раза. В дальнейшем, в течение суток, эта тенденция сохраняется, идет резкое снижение содержания антибиотика при внутримышечном введении. Через 5 часов оно снижается в 3,5 раза, причем в этот срок при лимфотропном введении концентрация препарата в 1,8 раз выше соответствующей при внутримышечном введении. Содержание препарата в лимфоузлах, полученное при лимфотропном введении через 8 часов в 1,3 раза выше таковой при внутримышечном введении. Через 24

часа лимфотропная концентрация в 2,5 раза превышает таковую при внутримышечном введении гентамицина. При сравнении соответствующих площадей концентрации она в 2 раза больше при лимфотропном введении, чем при внутримышечном.

Таким образом, лимфотропное претрахеальное введение антибиотика показало, что этот метод позволяет создать в паратрахеальных лимфоузлах сравнительно более и длительно удерживаемые концентрации препарата, сохраняющиеся на терапевтическом и субтерапевтическом уровне в течение суток.

Что касается фармакокинетики гентамицина в органах дыхания, то в тканях трахеи и бронхов в первый час после лимфотропного введения полученная концентрация выше, чем при внутримышечном введении на 16,1 мкг/мг (18,7%). Через 5 часов внутримышечное содержание препарата снижается более чем в 2,5 раза, при этом оно также более чем в 2 раза ниже соответствующего содержания гентамицина в трахее, полученного при лимфотропном введении. В дальнейшем, концентрации, полученные при внутримышечном введении через 8 и 24 часа на несколько порядков ниже таковых, полученных при лимфотропном введении. При графическом анализе также видно, что кривая концентрации при лимфотропном способе введения носит более плавный и равномерный характер. Общая площадь концентрации под кривой при лимфотропном введении на 33,2% превышает таковую при внутримышечном введении антибиотика.

В тканях легких максимальная концентрация через 1 час при лимфотропном введении выше таковой при внутримышечном введении на 8,9%, содержание антибиотика через 3, 5 и 8 часов при лимфотропном введении также выше, чем при внутримышечном введении соответственно на 21,6, 31,5 и 42,7%. Далее через 24 часа разница содержания антибиотика в тканях легких при сравниваемых способах введения существенна. Она почти в 2 раза выше при лимфотропном введении соответствующей концентрации при внутримышечном введении. Также необходимо отметить, что через 24 часа содержание антибиотика при внутримышечном введении снижается в 18 раз от исходной максимальной концентрации, а при лимфотропном – в 14,4 раз. Снижение лимфотропной концентрации в тканях легких, как и в других субстратах происходит более равномерно и плавно, нежели при внутримышечном введении. Площадь концентрации под кривой при

лимфотропном введении на 9,6% превышала таковую при внутримышечном введении гентамицина.

Анализ содержания антибиотика в плевральной ткани показал, что величины максимальных концентраций являются наиболее низкими среди идентичных в других тканях, причем наибольший показатель, равный $38,8 \pm 3,3$ мкг/мг, получен при лимфотропном введении и в 1,6 раз выше идентичного при внутримышечном введении. Через 3 часа разрыв между соответствующими показателями увеличивается в 3 раза. В последующие временные промежутки показатели примерно одинаковы. Спустя 24 часа определялись лишь "следы" антибиотика в плевре при обоих методах введения. Общая площадь под кривой при лимфотропном введении почти на 45,9% больше таковой при внутримышечном способе.

При сравнении среднесуточного содержания гентамицина в тканях по отношению к содержанию в крови, выяснилось, что показатели, полученные при лимфотропном введении также выше соответствующих при внутримышечном введении.

Резюме. Таким образом, полученные экспериментальные данные доказали, что сравнительно высокие и продолжительно удерживающиеся концентрации в паратрахеальных лимфоузлах и органах дыхания достигаются при лимфотропном претрахеальном способе введения, нежели при внутримышечном, что несомненно говорит о преимуществе этого метода в сравнении с традиционным.

Необходимо отметить и тот факт, что при внутримышечном введении отмечаются резкие колебания содержания препарата в крови, чего нет при лимфотропном введении. Относительно низкое пиковое содержание гентамицина в крови при лимфотропном введении, превышающее средние терапевтические концентрации, медленное снижение концентрации антибиотика в крови может обеспечить общий терапевтический эффект. Что касается содержания гентамицина в паратрахеальных лимфатических узлах и тканях органов дыхания у крыс, то здесь отмечаются высокие терапевтические концентрации его с медленным снижением их в течение суток. Ценным является и то обстоятельство, что при однократном лимфотропном введении указанной дозы антибиотика, длительные концентрации его удерживаются во всех тканях, что является важным моментом в профилактике и лечении бронхолегочных осложнений.

Полученная динамика концентраций гентамицина в изучаемых

субстратах позволяет решить вопрос о кратности лимфотропного и внутримышечного введения препарата.

Список использованной литературы:

1. Артемова М.К. Лимфатическое русло главных бронхов человека в норме и при венозном застое // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 2016. - Т. 77. – №9.—С. 40-48
2. Аубакиров А.Б. Анатомия и топография бронхолегочных лимфатических узлов у человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 2012. №6. – с 87-97.
3. Борисов А.В. Лимфатический капилляр его динамика и окружение // Лимфатический капилляр.- Л.2011. С. 5-15.
4. Выренков Ю.Е. и др. Актуальные проблемы лимфологии //Клиническая лимфология / Под ред. Выренкова Ю.Е - Москва, 2006. С. 10-17.
5. Джумабаев С.У. Лимфатическая система в патологии и клинические возможности управления ее функциями . – Актовая речь. Андижан.1980. С.25.
6. Джумабаев Э.С. Место лимфотропной терапии в современном лечении хирургической патологии /Тез. докл. и сообщ. 1 конгр. Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова . – Ташкент, 16-18 окт. 1996 – Т.: «Шарк», 1996. С.20.
7. Навашин. С.М. Использование антибиотикотерапии в целях индивидуализация режимов антибактериальной терапии // Антибиотики 2015. С.212-213.
8. Щербакова Э.Г. Лимфологические аспекты антибиотикотерапии // Клиническая лимфология / Под ред.: Ю.Е.Выренкова .-М. 2006. С. 33-38.
9. Barsa M. Pharmacokinetics of antibiotics // In action of antibiotics in patients/ - Bern. 2017. – P.11-20.
10. Gnepp D., Green F. Scanning electron microscopic Study of Canine Lymphatic Vessels and Their Valves \\ Lymphologi. 2018. Vol. 13- P.91-100.