

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ,  
СТЕПЕНЬ ПРОНИКНОВЕНИЯ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЛИПОСОМНОГО  
ГЕНТАМИЦИНА В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ**

Фирсов Г.М.

**ANTIBACTERIAL ACTIVITY, TOXICITY, DEGREE OF  
PENETRATION AND LOCALIZATION GENTAMYCIN OF LIPOSOMES  
IN THE ORGANISM OF ANIMALS**

Firsov G.M.

Для изучения взаимодействия липосомных препаратов гентамицина с клетками макроорганизма, было проведено сравнительное изучение поглощения гентамицина сульфата в свободной и липосомной формах перитонеальными макрофагами мышей. Изучение распределения липосомного и свободного гентамицина в крови и органах мышей проводились по выбранной для изучения схеме на 78 лабораторных белых мышах массой 18-20 г. Обнаружение исследуемых препаратов в тканях проводили радиоизотопным методом через 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 ч после их введения. Эвтаназию животных (по 6 особей) проводили под фторотановым наркозом. После однократного внутрибрюшинного введения липосомного и свободного гентамицина в дозе 0,12 мг наблюдалась линейная зависимость между концентрацией изучаемых препаратов в крови и временем забора проб.

Результаты исследований показали, что липосомный гентамицин сравнительно быстро всасывался из брюшной полости, создавая максимальные концентрации в крови ( $p < 0,05$ ) (15,64 мкг/мл) уже через 2 часа после введения. В последующие 4 и 6 часа липосомный антибиотик сохранялся в крови в концентрациях 15,3 мкг/мл и 13,76 мкг/мл, а к 8 часам исследования его уровень был несколько ниже – 11,6 мкг/мл. Следует отметить, что через 24 и 48 часов липосомный гентамицин определялся в крови мышей в концентрациях 6,1 мкг/мл и 3,71 мкг/мл, которых достаточно

для подавления роста возбудителей: золотистого и эпидермального стафилококков, стрептококков, протей, кишечной палочки и других.

После однократного внутривенного введения свободного гентамицина сульфата мышам, уровни средних концентраций препарата в кровотоке оказались значительно ниже ( $p < 0,05$ ), чем липосомного антибиотика. Одновременно наблюдалось, что время циркуляции свободного гентамицина постепенно уменьшилось. Так, уровень средних концентраций свободного гентамицина через 2 часа после введения составил 1,67 мкг/мл, а в последующие 4 и 6 часа наблюдения его количество снижалось до 1,6 мкг/мл и 0,86 мкг/мл соответственно, что было ниже необходимых бактерицидных концентраций аминогликозидных антибиотиков, достаточных для подавления роста золотистого стафилококка, стрептококков, кишечной палочки. Через 8 часов после введения свободного гентамицина, его концентрация в крови снижалась до 0,56 мкг/мл, а в пробах крови, взятых в последующие 24 и 48 часов свободный антибиотик, как остаточная фракция в крови мышей, не улавливался.

Таблица 1

Показатели фармакокинетики ( $M \pm m$ ) гентамицина сульфата в свободной и липосомной форме

Показатель фармакокинетики	Гентамицин в липосомах	Гентамицина сульфат
AUC, нг / ч мл <sup>-1</sup>	467, 6965 ± 17,4*	12,2466 ± 1,28
C <sub>max</sub> , мкг/мл	15,64 ± 1,32*	1,67 ± 0,23
K <sub>el</sub> , 1/час	0,0306 ± 0,001*	0,1845 ± 0,07
T <sub>1/2</sub> , час	22,64 ± 0,65*	3,75 ± 0,053

Примечание: \* - достоверно ( $p < 0,01$ )

Значительные отличия фармакокинетики гентамицина в липосомной форме от свободного препарата выражались в увеличении периода

полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и времени его удержания в среднем в 6 раз. Константа элиминации ( $K_{el}$ ) липосомного гентамицина уменьшилась в 6 раз. Площадь под кривой «концентрация – время» антибиотика, иммобилизованного в липосомы (AUC) возросла в 38,9 раза. Выявлено, что пиковая концентрация гентамицина в липосомах ( $C_{max}=15.64$  мкг/мл), была в 9 раз выше ( $p<0,01$ ), чем такие же дозы антибиотика ( $C_{max}=1,67$  мкг/мл).

Поэтому нам следует констатировать о существенных различиях фармакокинетических параметров липосомного гентамицина, которые выражаются в увеличении в 6 раз фармакокинетических показателей липосомного гентамицина в сравнении с гентамицином сульфатом, что может свидетельствовать о продолжительной его циркуляции в крови и медленном выведении его из организма.