

Особенности распределения цефтриаксона в организме теплокровных животных

А.А. Безъязычная, В.К. Шорманов, Л.Е. Сипливая,
Б.М. Тагирмирзоев, М.В. Рымарова, И.М. Жуков
Курский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 305004, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Безъязычная Антонина Александровна – аспирант кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета (КГМУ). Тел.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: baa02061993@rambler.ru. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0001-8435-0785>

Шорманов Владимир Камбулатович – профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0001-8872-0691>

Сипливая Любовь Евгеньевна – профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ доктор биологических наук. Тел.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: farmchim@rambler.ru. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0003-0195-8950>

Рымарова Марина Викторовна – доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: kalina1170@yandex.ru. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0003-4793-5519>

Тагирмирзоев Багир Маирович – доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии КГМУ, кандидат ветеринарных наук. Тел.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: tagirmirzoevb@yandex.ru. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-4980-7177>

Жуков Иван Михайлович – доцент кафедры фармакогнозии и ботаники КГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (4712) 58-07-39. E-mail: ivangucov@yandex.ru. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-9720-1575>

РЕЗЮМЕ

Введение. Цефтриаксон – белый кристаллический порошок с желтоватым оттенком, обладает гигроскопичностью, легко растворим в воде. Является антибиотиком III поколения, обладающий широким спектром действия.

Цель исследования – изучение особенностей распределения цефтриаксона в организме теплокровных животных при летальных дозах лекарственного препарата.

Материал и методы. Распределение вещества в свободном виде и включенным в эритроцитарные носители изучали на группах мышей здоровых и с моделированным токсическим поражением почек, вызванным HgCl₂. Проводили изолирование смесью ацетон-вода 5:5 при массовом соотношении изолирующей смеси и биологического объекта 2:1. Для идентификации цефтриаксона применяли ТСХ, СФ в УФ-области, ВЭЖХ, а для количественного определения использовали метод УФ-спектрофотометрии.

Результаты. Цефтриаксон в больших количествах обнаруживаются во внутренних органах и крови отравленных организмов.

В наибольших количествах (мг/100 г) цефтриаксон при внутривенном введении в свободном виде здоровым животным присутствует в мочевом пузыре с мочой (2718,93), а у животных с моделированным токсическим поражением почек, вызванным HgCl₂ в крови (523,02) и мочевом пузыре с мочой (571,10). При внутривенном введении цефтриаксона, включенного в эритроцитарные носители, здоровым мышам максимум концентрации наблюдался в крови (937,57) и мочевом пузыре с мочой (1184,59). В случае введения эритроцитарных носителей с цефтриаксоном группе мышей с моделированным токсическим поражением почек, вызванным HgCl₂, наблюдались изменения в распределении исследуемого антибиотика. Пиковая концентрация наблюдалась в почках (668,61) и крови (663,41).

Заключение. Результаты проведенных исследований позволяют представить различия в характере распределения цефтриаксона в организме теплокровных животных в норме и в условиях смоделированной почечной патологии при внутривенном введении рассматриваемого антибиотика в виде субстанции и в составе эритроцитарных носителей.

Ключевые слова: цефтриаксон, эритроцитарные носители, дихлорид ртути, распределение, изолирование, очистка, идентификация и определение.

Для цитирования: Безъязычная А.А., Шорманов В.К., Сипливая Л.Е., Тагирмирзоев Б.М., Рымарова М.В., Жуков И.М. Особенности распределения цефтриаксона в организме теплокровных животных. Фармация, 2020; 69 (6): 51–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-09>

FEATURES OF THE BODY DISTRIBUTION OF CEFTRIAXONE IN WARM-BLOODED ANIMALS

A.A. Bez'yazychnaya, V.K. Shormanov, L.E. Siplivaya, B.M. Tagirmirzoev, M.V. Rymarova, I.M. Zhukov
Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk 305004, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bezyazychnaya Antonina Alexandrovna – postgraduate student of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of Kursk state medical University (KSMU). Tel.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: baa02061993@rambler.ru. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8435-0785>*

Shormanov Vladimir Kambulatovich – Professor of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of KSMU, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8872-0691>*

Siplivaya Lyubov Evgenievna – Professor of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of KSMU, Doctor of Biological Sciences. Tel.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: farmchim@rambler.ru. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0195-8950>*

Rymarova Marina Viktorovna – associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of KSMU, PhD. Tel.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: kalina1170@yandex.ru. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4793-5519>*

Tagirmirzoev Bagir Mailovich – associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry of KSMU, PhD. Tel.: +7 (4712) 58-13-23. E-mail: tagirmirzoevb@yandex.ru. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4980-7177>*

Zhukov Ivan Mikhailovich – associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Botany of KSMU, PhD. Tel.: +7 (4712) 58-07-39. E-mail: ivangucov@yandex.ru. *ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-1575>*

SUMMARY

Introduction. Ceftriaxone is a yellowish-white crystalline powder, is hygroscopic and readily soluble in water. It is a third-generation antibiotic with a broad spectrum of action.

Objective: to study of the body distribution of ceftriaxone in warm-blooded animals when it is given at lethal doses.

Material and methods. The distribution of the substance in free form or included in the erythrocyte carriers was studied in the groups of healthy mice and those with simulated toxic kidney damage caused by HgCl₂. Isolation was carried out with an acetone-water mixture of 5:5 at a mass ratio of the insulating mixture and the biological object (2:1). The investigators used thin-layer chromatography, ultraviolet spectrophotometry, and high performance liquid chromatography for the identification of ceftriaxone and UV spectrophotometry for its quantitative determination.

Results. Ceftriaxone was found in large quantities in the visceral organs and blood of poisonous organisms.

Ceftriaxone intravenously injected in free form to healthy animals was present in the highest amounts in the bladder with urine (2718.93 mg/100 g), whereas it was also seen in the blood (523.02 mg/100 mg) and urinary bladder (571.10 mg/100 mg) of animals with simulated toxic kidney damage caused by HgCl₂. When ceftriaxone included into the erythrocyte carriers was intravenously injected to the healthy mice, the maximum concentration of the drug was observed in the blood (937.57 mg/100 g) and urinary bladder (1184.59 mg/100 g). When erythrocyte carriers with ceftriaxone were administered to the group of mice with simulated renal toxicity induced by HgCl₂, there were changes in the distribution of the test antibiotic. The peak concentration was observed in the kidneys (668.61 mg/100 g) and blood (663.41 mg/100 g).

Conclusion. The results of the investigations make it possible to imagine differences in the nature of ceftriaxone distribution in the warm-blooded animals in health and in simulated renal disease when the antibiotic was intravenously injected as a substance or part of erythrocyte carriers.

Key words: ceftriaxone, erythrocyte carriers, mercury dichloride, distribution, isolation, purification, identification and determination.

For reference: Bez'yazychnaya A.A., Shormanov V.K., Siplivaya L.E., Tagirmirzoev B.M., Rymarova M.V., Zhukov I.M. Features of the body distribution of ceftriaxone in warm-blooded animals. *Farmatsiya*, 2020; 69 (6): 51–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-09>

Введение

Цефтриаксон – (6R,7R)7-[[2Z]-(2-аминотиазол-4-ил(метоксиимино)ацетил)амино]-3-[[2-метил-6-оксидо-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат 3,5 гидрат динатриевая соль – кристаллический гигроскопичный порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета, легко растворимый в воде, умеренно – в метиловом спирте, очень слабо – в этиловом спирте [1]. Данное лекарственное средство токсично для теплокровных. Его LD₅₀ при внутривенном введении мышам – 1900 мг/кг. Описаны случаи летального исхода отравлений людей, принимавших цефтриаксон [2].

Широкое применение цефтриаксона, наличие случаев летального отравления делает акту-

альным изучение его в химико-токсикологическом отношении. Вместе с тем многие вопросы химико-токсикологического анализа цефтриаксона остаются недостаточно разработанными [1–2].

Целью данной работы явилось изучение особенностей распределения цефтриаксона в организме теплокровных животных (мышь) при летальных дозах лекарственного препарата, введенного внутривенно в свободном виде и включенным в эритроцитарные носители (ЭН) [3].

Материал и методы

Объектом анализа служил рабочий образец цефтриаксона (РУП «Белмедпрепараты»). Для исследования данного антибиотика рассмотрена возможность применения инструментальных физико-химических методов анализа [11–14].

Испытания на здоровых мышах проводили на 5 группах из 5 здоровых белых мышах обоего пола массой 25–35 г, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных.

LD50 цефтриаксона растворяли в растворе натрия хлорида 0,9% для инъекций. Раствор перед введением имел температуру $36\pm 1^\circ\text{C}$. Тест-доза содержалась в объеме 0,5 мл испытуемого раствора, который вводили в хвостовую вену животного со скоростью 0,1 мл в секунду (ОФС.1.2.4.0004.15). Через 2 ч после введения мышей подвергали эвтаназии ингаляцией диоксида углерода в установке для эвтаназии АЕ0904. Трупы животных вскрывали, одинаковые органы и биожидкости, взятые от 5 животных внутри каждой группы, объединяли и проводили исследование на обнаружение и количественное определение цефтриаксона. Параллельно исследовали органы и биожидкости 5 животных контрольной группы по той же методике.

Испытания на животных с моделированным токсическим поражением почек, вызванным HgCl_2 , проводили на 5 группах из 5 здоровых белых мышах обоего пола массой 25–35 г, которые ранее не использовались в экспериментах. За 48 ч до начала эксперимента моделировали токсическое поражение почек путем однократного внутрижелудочного введения ртути дихлорида в дозе 2 мг/кг. Условия содержания и кормления обеспечивали нормальную жизнедеятельность животных. Далее проводили испытание по схеме, описанного испытания на здоровых мышах. Параллельно исследовали органы и биожидкости 5 животных контрольной группы по той же методике.

Для проведения испытания на здоровых мышах, которым вводили эритроцитарные носители (ЭН), вначале получали эритроцитарные носители с антибиотиком. Для этого 16,2 мл крови, полученной от мышей, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин при 4°C . К 0,33 мл осадка эритроцитарной массы добавляли 2,31 мл воды очищенной, охлажденной до 0°C и снова проводили центрифугирование при 8000 об/мин в течение 25 мин. Отделяли центрифугат от надосадочной жидкости путем медленного и аккуратного сливания надосадочной жидкости. К 0,33 мл полученного осадка (ЭН) добавляли 2,31 мл раствора антибиотика в воде очищенной, охлажденной до 0°C . Взвесь инкубировали в течение 20 мин при 4°C , затем добавляли 0,29 мл

9% раствора хлорида натрия для восстановления целостности мембраны эритроцитов и инкубировали в течение 30 мин при 37°C . После включения антибиотиков в ЭН последние отмывали два раза по 4 мл 0,9% (изотоническим) раствором натрия хлорида. Объем полученных эритроцитарных носителей доводили до 0,5 мл раствором натрия хлорида 0,9% для инъекций. Полученную суспензию из эритроцитарных носителей, нагревали до температуры $36\pm 1^\circ\text{C}$ и вводили внутривенно. Тест-дозу вводили в хвостовую вену животного со скоростью 0,1 мл/с. Через 2 ч после введения испытуемого препарата мышей подвергали эвтаназии ингаляцией двуокисью углерода в установке для эвтаназии АЕ0904. Трупы животных вскрывали, одинаковые органы и биожидкости, взятые от 5 животных внутри каждой группы, объединяли и проводили исследование на обнаружение и количественное определение цефтриаксона. Параллельно исследование проводили с органами и биожидкостями 5 животных контрольной группы по той же методике. Далее проводили испытание на 5 группах из 5 здоровых белых мышей обоего пола массой 25–35 г, которые ранее не использовались в экспериментах.

За 48 ч до начала эксперимента моделировали токсическое поражение почек, однократно вводя внутривенно 2 мг/кг ртути дихлорида. Условия содержания и кормления обеспечивали нормальную жизнедеятельность животных. Включение антибиотика в эритроцитарные носители проводили по вышеописанной методике. Через 2 ч после введения цефтриаксона мышей подвергали эвтаназии ингаляцией двуокисью углерода в установке для эвтаназии АЕ0904. Трупы животных вскрывали, одинаковые органы и биожидкости, взятые от 5 животных внутри каждой группы, объединяли и проводили исследование на обнаружение и количественное определение цефтриаксона. Параллельно исследовали органы и биожидкости 5 животных контрольной группы по той же методике.

Изолирование осуществляли последующей методике: определенное количество мелкоизмельченных тканей органов или биожидкостей от 5 мышей каждой из групп двукратно настаивали с изолирующей смесью состава ацетон-вода (5:5) при массовом соотношении изолирующей смеси и биологического объекта 2:1. Если масса биологического объекта была менее 2 г, масса изолирующей смеси составляла 4 г. Продолжи-

тельность каждого настаивания – 30 мин. Первое и второе извлечения объединяли [4–10].

Для идентификации методом ТСХ 0,3 мл каждого полученного извлечения количественно наносили на линию старта хроматографической пластины «Сорбфил» с УФ-индикатором ПТСХ-АФ-А-УФ. Также на пластину наносили стандартный раствор цефтриаксона динатриевой соли (Роцефин), Мастер Референс Стандарт с содержанием основного вещества 90,9%. Хроматографировали двукратно, используя последовательно в качестве подвижных фаз ацетон и систему растворителей ацетон-вода (8:2). Хроматограммы проявляли в УФ-свете (254 нм). Цефтриаксон идентифицировали по совпадению его Rf с Rf вещества-стандарта.

Для дальнейшего анализа зону с анализируемым веществом вырезали из хроматограммы и элюировали его из сорбента смесью вода-диметилсульфоксид (5:5) 15 мин. Исследовали особенности поглощения элюата на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 на фоне контроля в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм при 275 нм.

Для определения анализируемого вещества методом ВЭЖХ 2 мл каждого полученного извлечения количественно переносили в хроматографическую колонку размерами 150×10 мм, наполненную сорбентом Silasorb C8, и элюиро-

вали подвижной фазой ацетон-вода (5:5), собирая элюат фракциями по 2 мл. Фракции с 3 по 7 объединяли, испаряли в токе воздуха комнатной температуры до 5 мл (исчезновение запаха ацетона), раствор вносили в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили подвижной фазой состава: фосфатный буферный раствор-метиловый спирт-ацетонитрил (8:1:1) до метки (раствор А). 0,5 мл раствора А переносили в мерную колбу на 5 мл и доводили этой же подвижной фазой до метки (испытуемый раствор). 10 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Стандартный раствор готовили из цефтриаксона динатриевой соли (Роцефин), Мастер Референс Стандарт. Для проведения анализа предложены условия: колонка – 250 × 4,6 мм с обращенно-фазовым сорбентом RP C18 (размер частиц 5 мкм); подвижная фаза – фосфатный буферный раствор-метиловый спирт-ацетонитрил (8:1:1); температура колонки – 25°C; УФ-детектирование – 254 нм; объем пробы – 10 мкл; скорость потока – 1 мл/мин.

По величине полученной оптической плотности элюатов, измеренных при 275 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 на фоне контроля в кюветах с толщиной рабочего слоя 10 мм определяли количественное содержание цефтриаксона в каждом органе или биожидкости. Расчет количественного содержания осуществляли, используя уравнение калибровочного графика [15].

Результаты и обсуждение

При идентификации методом ТСХ испытуемое вещество проявлялось на хроматографической пластине в УФ-свете в виде темного пятна на светлом фоне. Величина Rf цефтриаксона соответствовала величине Rf вещества-стандарта.

В процессе идентификации анализируемого соединения методом УФ-спектрофотометрии выявлено совпадение форм спектральных кривых и положения точек экстремумов цефтриаксона, извлеченного из биоматериала и очищенного по вышеописанной схеме, со спектрами чистого вещества в смеси вода-диметилсульфоксид (5:5). Все спектральные кривые цефтриаксона имеют длинноволновую полосу поглощения с максимумом 275±2 нм (рис. 1).

При идентификации методом ВЭЖХ время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора соответствовало времени удерживания пика цефтриаксона на хроматограмме раствора стандартного образца (СО)

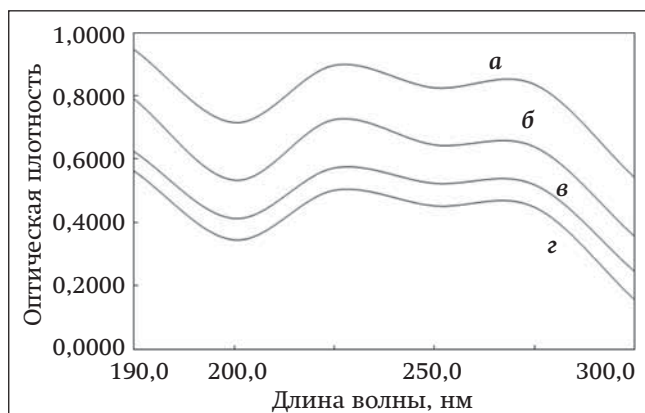


Рис. 1. Спектры цефтриаксона в смеси вода-диметилсульфоксид (5:5): а – 0,00001 % раствор вещества-стандарта; б – вещество извлеченное из крови; в – вещество, извлеченное из мочевого пузыря и мочи; г – вещество, извлеченное из почек

Fig. 1. Spectra of ceftriaxone in a water-dimethyl sulfoxide mixture (5:5): а – 0.00001% solution of the standard substance; б – substance extracted from blood; в – substance extracted from the bladder and urine; г – substance extracted from the kidneys

цефтриаксона натриевой соли и составляло 6,9 мин (рис. 2). Градуировочный график для определения цефтриаксона по характеру поглощения в УФ-области спектра в данном случае описывается уравнением: $A=0,045406 \cdot C+0,058189$, где A – оптическая плотность, C – содержание цефтриаксона в фотометрируемом растворе, мкг/мл.

В ходе анализа было отмечено присутствие рассматриваемого вещества в неизменном виде в органах и биожидкостях испытуемых животных, как здоровых, так и с моделированным токсическим поражением почек.

При внутривенном введении цефтриаксона в виде субстанции (в свободном виде) здоровым животным наибольшие количества (мг/100 г) вещества обнаруживали в мочевом пузыре с мочой ($2718,93 \pm 174,83$), в сердце ($829,99 \pm 73,18$), в желудке с содержимым ($578,03 \pm 75,35$) и в крови ($376,49 \pm 20,86$). Несколько меньшие концентрации отмечены в легких ($359,19 \pm 18,24$), селезенке ($337,11 \pm 24,59$) и почках ($272,22 \pm 12,64$). Самое низкое содержание ($82,63$ – $97,75$ мг/100 г) рассматриваемого антибиотика выявлено в печени, тонком кишечнике с содержимым и мышцах. При сравнении этих данных с результатами определения цефтриаксона, введенного в виде субстанции в организме подопытных животных с моделированным токсическим поражением почек, обращает на себя внимание значительно более низкое (примерно в 4,5 раз) содержание у последних анализируемого вещества в мочевом пузыре с мочой ($571,10 \pm 61,51$ мг/100 г) и более высокое ($523,03$ мг/100 г) содержание

цефтриаксона в крови, что, вероятно, обусловлено нарушением выделительной функции почек, подвергшихся предварительному токсическому воздействию дихлорида ртути. Возможно, этим же можно объяснить довольно низкий ($69,94 \pm 3,45$ мг/100 г) уровень содержания антибиотика в почках животных, которым вводили дихлорид ртути, по сравнению с уровнем содержания антибиотика в этих органах у здоровых подопытных организмов.

Оценивая результаты определения цефтриаксона в организмах здоровых животных, которым антибиотик вводился в составе клеточных носителей, можно отметить высокое содержание антибиотика (мг/100 г) в мочевом пузыре с мочой ($1184,59 \pm 62,59$), в сердце ($1140,62 \pm 115,28$), в крови ($907,17 \pm 65,41$) и печени ($612,17 \pm 34,79$), несколько меньшее – в селезенке ($524,45 \pm 42,87$), легких ($427,50 \pm 30,48$), почках ($372,60 \pm 13,89$), желудке с содержимым ($347,45 \pm 50,65$). В небольших количествах ($48,42$ – $70,42$ мг/100 г) отмечается присутствие антибиотика в тонком кишечнике с содержимым и мышцах.

Сравнение этих данных с результатами определения цефтриаксона, введенного в эритроцитарных носителях в организм крыс с токсическим поражением почек, показало, что у последних содержание цефтриаксона в мочевом пузыре с мочой ($354,82 \pm 42,79$ мг/100 г) приблизительно в 3 раза меньше, чем содержание антибиотика в этих же объектах, взятых от здоровых животных, которым вещество вводилось в виде клеточных носителей.

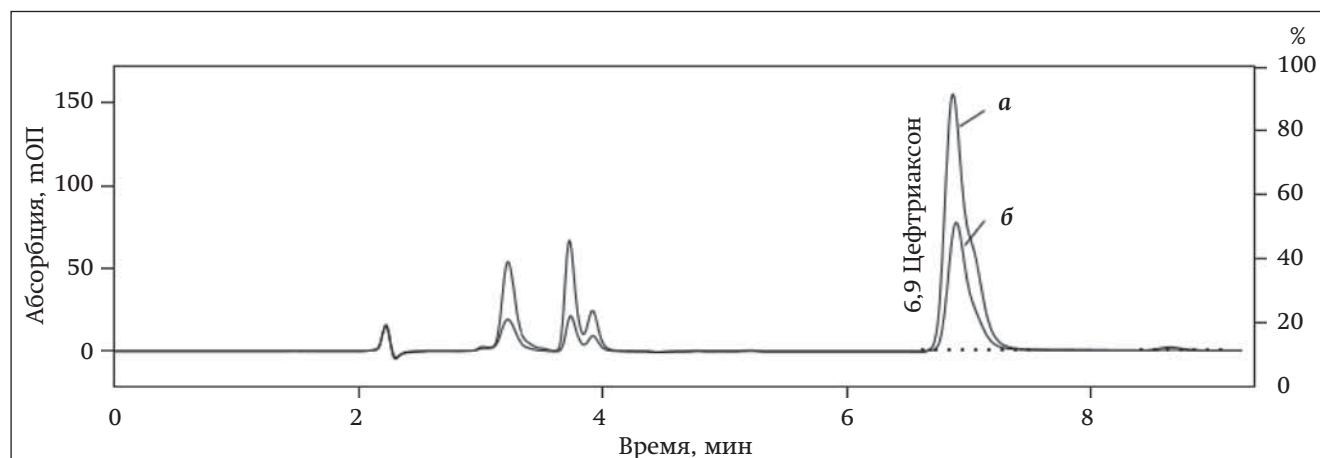


Рис. 2. ВЭЖХ-хроматограммы цефтриаксона: а – 0,00001 % раствор вещества-стандарта; б – вещества извлеченного из биоматериала (ткань печени)

Fig. 2. HPLC chromatograms of ceftriaxone: а – 0.00001% solution of the standard substance; б – substances extracted from biomaterial (liver tissue)

Заключение

Изучено распределение цефтриаксона в организмах здоровых теплокровных животных (мышь) и животных с моделированным токсическим поражением почек, вызванным HgCl₂, при однократном внутривенном введении LD₅₀ вещества в свободном виде, а также в виде включения в эритроцитарные носители.

Наибольшая концентрация цефтриаксона через 2 ч после его внутривенного введения в свободном виде здоровым мышам наблюдалась в мочевом пузыре с мочой и сердце. После введения антибиотика этим же способом мышам с токсическим поражением присутствие цефтриаксона в моче было в несколько раз меньшим, но повышалось его содержание в крови. После внутривенного введения мышам LD₅₀ цефтриаксона, включенного в эритроцитарные носители, его максимальные концентрации у здоровых животных обнаружены в мочевом пузыре с мочой и сердце, а у животных с поражением почек – в сердце. При этом содержание цефтриаксона в моче мышей с поражением почек в несколько раз уступало содержанию его в моче здоровых животных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

- Atinoz S., Ozer D., Ozer A., Temized A. Determination of ceftriaxone in aqueous humor and serum samples by differential-pulse adsorptive stripping voltammetry. *Analyst*. 1994; 6: 1575–7.
- Fli S.M., Elbashir A., Hassan Y. Spectroscopic methods for analysis of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *World J. of Analytical Chemistry*. 2015; 3 (1A): 21–32. <https://doi.org/10.12691/wjac-3-1A-5>
- Провоторов В.М., Иванова Г.А. Роль и место эритроцитов в системе направленного транспорта различных фармакологических средств. *Клиническая медицина*. 2009; 9: 4–8. [Provotorov V.M., Ivanova G.A. The role and place of erythrocytes in the directional transport system of various pharmacological agents. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 9: 4–8 (in Russian)]
- Шорманов В.К., Правдюк М.Ф. Доказательство отравления циклопентолатом, введенным в желудок теплокровных, на основе обнаружения в организмах исходного отравляющего агента и продукта его трансформации. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016; 4: 100–6. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-4/17> [Shormanov V.K., Pravdyuk M.F. Proof of poisoning with cyclopentolate introduced into the stomach warm-blooded, based on the discovery in the organisms of

the original poison agent and the product of its transformation. *Kurskij nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2016; 4: 100–6. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-4/17> (in Russian)]

- Lindenmann J., Kugler S.A., Matzi V. et al. High extracellular levels of cefpirome in unaffected and infected lung tissue of patients. *Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (1): 160–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq413>

- Nishino I., Fujitomo H., Umeda T. Determination of a new oral cephalosporin, cefmatilen hydrochloride hydrate, and its seven metabolites in human and animal high-performance liquid chromatography. *J. of Chromatography*. 2000; 749: 101–10.

- El-Shaboury S.R., Saleh G.A., Mohamed F.A., Rageh A.H. Analysis of cephalosporin antibiotics. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007; 45 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.06.002>

- Шорманов В.К., Останин М.А., Асташкина А.П. Особенности распределения 4-метоксигидроксибензола в организме теплокровных животных (крысы) при летальных отравлениях. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016; 59 (4): 48–53. <https://doi.org/10.17116/sudmed201659448-53>

[Shormanov V.K., Ostanin M.A., Astashkin A.P. Peculiarities of the distribution of 4-methoxyhydroxybenzene in the body of warm-blooded animals (rats) in case of lethal poisoning. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2016; 59 (4): 48–53. <https://doi.org/10.17116/sudmed201659448-53>. (in Russian)]

- Solangi A.R., Memon S.Q., Khuhawar M.Y., Bhangar M.I. Quantitative analysis of eight cephalosporin antibiotics in pharmaceutical products and urine by capillary zone electrophoresis. *Acta Chromatographica*, 2007; 19: 81–96.

- Hancu G., Sasebeşi A., Rusu A. et al. Study of the Electrophoretic Behavior of Cephalosporins by Capillary Zone Electrophoresis. *Adv. Pharm. Bull.* 2015; 5 (2): 223–9. <https://doi.org/10.15171/apb.2015.031>

- Rathinavel G., Mukherjee P.B., Valarmathy J. et al. Validated RP-HPLC method for simultaneous estimation evaluation of cefixime and cloxacillin in tablets. *E-Journal of Chemistry*. 2008; 5 (3): 648–51.

- Signs S.A., File T.M., Tan J.S. High-pressure liquid chromatographic method for analysis of cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1984; 26 (5): 652–5.

- Johnson V.M., Allanson J.P., Causon R.C. Determination of the cephalosporin antibiotic cephadrine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. of Chromatography*. 2000; 740 (1): 71–80.

- Zendelovska D., Stafilov T., Petrov S. Simultaneous quantification of cefaclor and cephalaxine in blood plasma using high-performance liquid chromatography with UV detection. *Acta Pharm.* 2002; 52: 243–50.

- Шорманов В.К., Белых Е.А., Баранов Ю.Н., Терских А.П. Особенности распределения банкола в организме теплокровных животных. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2013; 56 (5): 34–7. [Shormanov V.K., Belykh E.A., Baranov Yu.N., Terskih A.P. Features of the distribution of bancol in the body of warm-blooded animals. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2013; 56 (5): 34–7 (in Russian)]

Поступила 9 ноября 2018г.

Received 9 November 2018

Принята к публикации 10 июля 2020г.

Accepted – 10 July 2020