

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf225850>

Экспериментальное изучение влияния препаратов с гиалуронидазной активностью на выживаемость животных с гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости

Г.В. Кукушкин¹, М.В. Журавлева^{2, 3}, Д.Е. Юров¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Оптимизация фармакокинетики антибиотиков является важным аспектом в повышении эффективности терапии интраабдоминальных инфекций. В связи с этим практический интерес представляет изучение выживаемости экспериментальных животных с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости при сочетанном применении антибактериальных средств с эндолимфатическими проводниками.

Цель — в экспериментах на мышах изучить влияние совместного введения цефотаксима (ЦФ) с гиалуронидазой (ГЛРД) или бовгиалуронидазой азоксимером (БГЛРД+Аз) на выживаемость животных с гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости.

Материалы и методы. Гнойно-воспалительный процесс органов брюшной полости моделировали путём внутрибрюшинного введения мышам летальной дозы микробной взвеси *S. aureus*. Сформированы 4 группы исследования по 28 животных в каждой. В первой группе (контроль) лечение не проводили, мышам второй группы вводили ЦФ, животным третьей и четвертой групп эксперимента антибиотик инъецировали после предварительного введения ГЛРД или БГЛРД+Аз. При анализе выживаемости животных использовали метод множительных оценок Каплана–Майера и одновариантный анализ с использованием *log-rank*-теста для выявления существенных различий между сравниваемыми группами мышей.

Результаты. Установлено, что однократная инъекция ЦФ как в виде монотерапии, так и на фоне введения изучаемых препаратов обеспечивает выживаемость части мышей с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости по сравнению с контрольной группой (без лечения), в которой к концу эксперимента (7-й день) погибает 100% животных. Причём лучшие результаты достигаются в группах с предварительным введением ГЛРД или БГЛРД+Аз. Так, на 7-й день наблюдения в группах мышей с сочетанным введением антибиотика и ГЛРД или БГЛРД+Аз выжило более 70% животных. Статистически значимых различий влияния этих двух препаратов на выживаемость животных в условиях экспериментального гнойно-воспалительного процесса не установлено.

Заключение. Однократная инъекция антибиотика ЦФ как в виде монотерапии, так и на фоне введения изучаемых препаратов обеспечивает выживаемость части мышей с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости по сравнению с контрольной группой (без лечения), в которой к концу эксперимента (7-й день) погибает 100% животных. Причём лучшие результаты достигаются в группах с предварительным введением ГЛРД или БГЛРД+Аз.

Ключевые слова: эндолимфатические проводники; гиалуронидаза; бовгиалуронидаза азоксимер; цефотаксим; интраабдоминальная инфекция; выживаемость.

Как цитировать

Кукушкин Г.В., Журавлева М.В., Юров Д.Е. Экспериментальное изучение влияния препаратов с гиалуронидазной активностью на выживаемость животных с гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости // Российский медицинский журнал. 2023. Т. 29, № 2. С. 99–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf225850>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf225850>

Influence of drugs with hyaluronidase activity on the survival of animals with a purulent-inflammatory process in the abdominal organs

German V. Kukushkin¹, Marina V. Zhuravleva^{2, 3}, Dmitry E. Yurov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The optimization of the pharmacokinetics of antibiotics is an important aspect in improving the effectiveness of therapy for intra-abdominal infections. Thus, studying the survival of experimental animals with a simulated purulent-inflammatory process in abdominal organs using the combined use of antibacterial agents with endolymphatic agents is worthwhile.

AIMS: To examine the effect of the co-administration of cefotaxime and hyaluronidase or bovgyaluronidase azoximer on the survival of mice with a purulent-inflammatory process of the abdominal organs.

MATERIALS AND METHODS: The purulent-inflammatory process of the abdominal organs, which was simulated by the intraperitoneal administration of a lethal dose of *Staphylococcus aureus* microbial suspension to mice, was evaluated. Four study groups were formed, with 28 animals each. Group 1 did not receive treatment, group 2 was administered with cefotaxime, and groups 3 and 4 received antibiotics after preliminary administration of hyaluronidase or bovgialuronidase azoximer. For the statistical analysis of animal survival, the Kaplan–Meier multiple assessment method was used, and a univariate analysis using a log-rank test was employed to identify significant differences between the groups.

RESULTS: During the study, a single injection of cefotaxime alone and in combination with other studied drugs promoted the survival of some mice with a simulated purulent-inflammatory process of the abdominal organs compared with the untreated group, and at the end of the experiment (day 7), 100% of the animals died. Moreover, the best results were achieved with the initial administration of hyaluronidase or bovgialuronidase azoximer. Thus, on day 7 of observation, >70% of the animals in groups that received both an antibiotic and hyaluronidase or bovgialuronidase azoximer survived. No statistically significant differences were found in the effect of these drugs on animal survival in the presence of an experimental purulent-inflammatory process.

CONCLUSION: A single injection of cefotaxime alone or in combination with other studied drugs ensures the survival of some mice with a simulated purulent-inflammatory process of the abdominal cavity compared with the control group, in which 100% of the animals died by the end of the experiment (day 7). Moreover, the best results were achieved in groups initially administered with hyaluronidase or bovgialuronidase azoximer.

Keywords: endolymphatic conductors; hyaluronidase; bovgialuronidase azoximer; cefotaxime; intraabdominal infection; survival.

To cite this article

Kukushkin GV, Zhuravleva MV, Yurov DE. Influence of drugs with hyaluronidase activity on the survival of animals with a purulent-inflammatory process in the abdominal organs. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2023;29(2):99–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf225850>

Received: 12.02.2023

Accepted: 17.03.2023

Published: 30.04.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Интраабдоминальные инфекции остаются важной проблемой клинической медицины в связи с высокой вероятностью развития смертельных осложнений [1–3]. Оптимизация антибактериальной терапии — важный аспект повышения эффективности их лечения [4–6]. Одним из путей достижения этой цели является введение антибактериальных препаратов лимфотропным методом. Он заключается в инъекции низкомолекулярного гидрофильного лекарственного средства, в частности бета-лактаминоантибиотика, вслед за введением лекарственного препарата со свойствами эндолимфатического проводника. Задача последнего состоит в обеспечении целенаправленной доставки антибактериального препарата в очаг поражения через лимфатическую систему. С этой целью могут быть использованы высокомолекулярные лекарственные вещества, стимулирующие лимфатический дренаж и сохраняющие в течение суток высокие концентрации в плазме крови лекарственных средств, введённых вслед за ними через ту же иглу. К ним прежде всего относят гиалуронидазу (ГЛРД) [7, 8]. Между тем в предыдущих исследованиях на экспериментальной модели нами установлено, что помимо ГЛРД такие свойства проявляет и отечественный препарат бовгиалуронидаза азоксимер (БГЛРД+Аз) — конъюгат фермента ГЛРД и высокомолекулярного носителя азоксимера, который рассматривается как эффективный стабилизатор, способствующий более длительному сохранению нативной структуры и активности фермента [9].

Результативность лимфотропной терапии с использованием в качестве эндолимфатического проводника ГЛРД продемонстрирована как в экспериментальных исследованиях [10, 11], так и в многочисленных клинических наблюдениях. Такой способ лечения используется в хирургии [12–15], гинекологии [16], урологии [17], неврологии [18], пульмонологии [19], отоларингологии [20], офтальмологии [21] и других областях медицины. Эффективность проводимой терапии в этих исследованиях оценивалась по динамике клинической картины заболевания, инструментальных и лабораторных показателей. Для уточнения механизма положительного влияния лимфотропной терапии на течение интраабдоминального инфекционного процесса нами предпринято изучение выживаемости животных с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости при сочетанном применении ГЛРД и БГЛРД+Аз с антибактериальным препаратом цефотаксимом (ЦФ). Мы предполагаем, что полученные экспериментальным путём результаты, несомненно, будут представлять интерес и для практической медицины.

Цель — в экспериментах на мышах изучить влияние совместного введения цефотаксима с гиалуронидазой или бовгиалуронидазой азоксимером на выживаемость животных с гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости.

МЕТОДЫ

Оценку выживаемости мышей с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости при совместном применении ЦФ с ГЛРД или БГЛРД+Аз проводили на 112 половозрелых самцах мышей линии СВА (luc) массой 28–30 г, содержащихся на стандартном рационе и не имевших внешних признаков каких-либо заболеваний. Дозу всех изученных препаратов рассчитывали исходя из разовой дозы, рекомендуемой для человека, используя коэффициент пересчёта [22]. В качестве растворителя для исследуемых препаратов применяли 0,9% раствор NaCl. Гнойно-воспалительный процесс органов брюшной полости моделировали путём внутривентрального введения летальной дозы микробной взвеси *S. aureus* N: 25923 (J49) ATCC (NSDA, США). LD₁₀₀ была определена в серии предварительно проведённых экспериментов и составила 10⁹ мг/мл.

Сформировано 4 группы по 28 животных в каждой. Первая группа (контрольная) не получала лечения. Животным второй группы через 60 мин после введения микробной взвеси в верхнюю треть бедра подкожно инъецировали 0,3 мл 0,9% раствора NaCl, а спустя 3 мин через ту же иглу вводили ЦФ в дозе 5,9 мг. Мышам третьей и четвёртой групп через 1 ч после введения микробной взвеси в верхнюю треть бедра подкожно инъецировали соответственно раствор ГЛРД в дозе 0,26 УЕ или БГЛРД+Аз в дозе 12 МЕ, затем через ту же иглу спустя 3 мин вводили ЦФ в дозе 5,9 мг.

Статистический анализ. При анализе выживаемости экспериментальных животных использовали метод множительных оценок Каплана–Майера и одновариантный анализ с использованием log-rank-теста для выявления существенных различий между сравниваемыми группами мышей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1–3 изображены кривые Каплана–Майера, демонстрирующие динамику выживаемости животных в контрольной и экспериментальных группах.

В группе мышей, которым лечение не проводили (контрольная), к 7-му дню наблюдения все животные погибли (100%). Во второй (экспериментальной) группе после однократной инъекции ЦФ на этом сроке наблюдения из 28 мышей выжили 11 животных (39%). Полученная разница была статистически значима (95% ДИ: 1,119–2,214; $p=0,0007$). Выживаемость животных при лечении ЦФ по сравнению с контрольной группой становилась выше уже с первых дней наблюдения. Так, на 2-й день в экспериментальной группе (ЦФ) она составляла 82%, а в контрольной — 68%. На 3-, 4- и 5-й дни выживаемость была равна 68 и 46%, 51 и 32%, 43 и 10% соответственно. К 7-му дню в контрольной группе не выжило ни одно

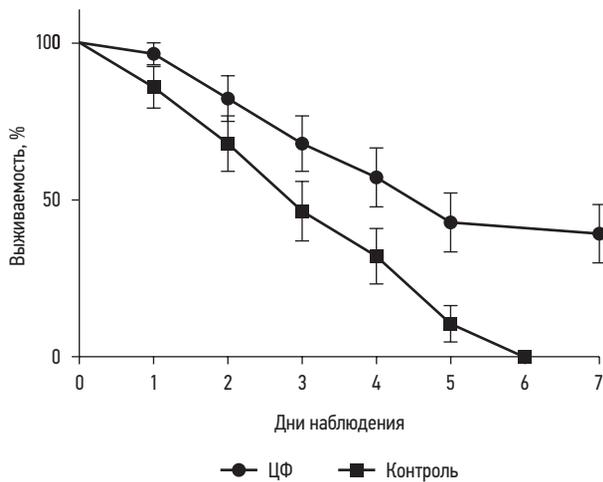


Рис. 1. Выживаемость мышей в группах животных с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости без лечения и при однократном введении цефотаксима (ЦФ).

Fig. 1. Survival of animals with the simulated purulent-inflammatory process of abdominal organs without treatment and with a single administration of cefotaxime (ЦФ).

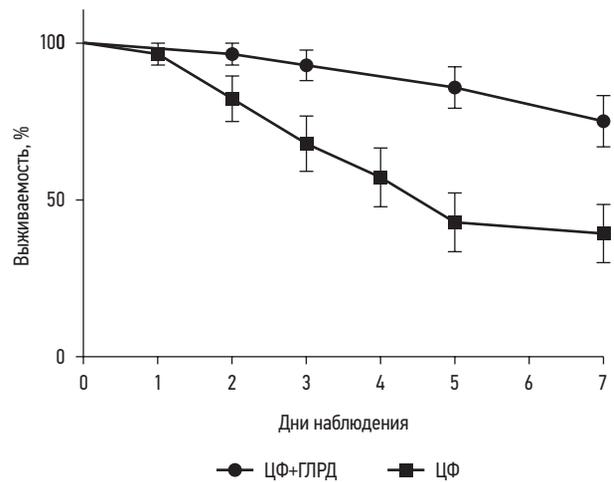


Рис. 2. Выживаемость мышей в группах животных с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости при однократном введении цефотаксима (ЦФ) и совместном его введении с гиалуронидазой (ГЛРД).

Fig. 2. Survival of animals with a simulated purulent-inflammatory process of the abdominal organs that received a single injection of cefotaxime (ЦФ) and its co-administration with hyaluronidase (ГЛРД).

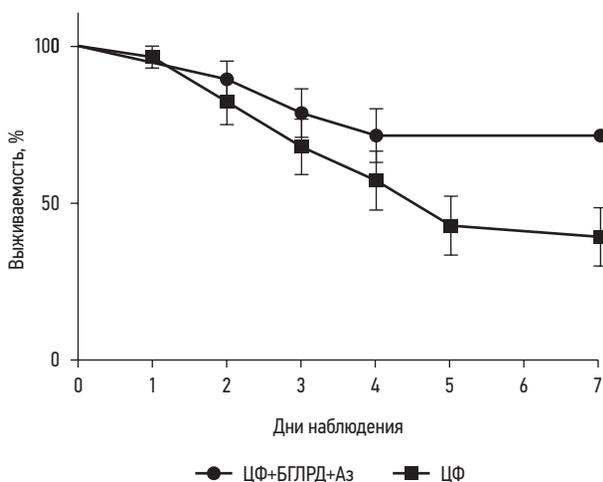


Рис. 3. Выживаемость мышей в группах животных с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости при однократном введении цефотаксима (ЦФ) и совместном его введении с бовгиалуронидазой азоксимером (БГЛРД+Аз).

Fig. 3. Survival of animals with a simulated purulent-inflammatory process of abdominal organs that received a single injection of cefotaxime (ЦФ) and its co-administration with bovine hyaluronidase azoximer (БГЛРД+Аз).

животное, тогда как среди мышей, которым однократно вводили ЦФ, 43% животных остались живы (см. рис. 1).

Для оценки влияния изучаемых препаратов на выживаемость мышей с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости мы провели сравнение этого показателя в экспериментальных группах

животных с совместным введением ЦФ и ГЛРД или ЦФ и БГЛРД+Аз и в группе мышей, которым ЦФ вводили как монопрепарат. При этом в данном контексте животные с моновведением ЦФ рассматривались как контрольная группа. Установлено, что и ГЛРД, и БГЛРД+Аз увеличивали выживаемость экспериментальных животных.

Как ранее было показано, к 7-му дню наблюдения в группе мышей, которым однократно вводили ЦФ, выжили 11 животных (39%). При комбинации ЦФ с ГЛРД из 28 мышей остались живы 21 (75%). Статистическая значимость — 95% ДИ: 0,117–0,642; $p=0,0029$. Различия в выживаемости животных в этих группах наблюдения отмечены со 2-го дня эксперимента: в основной группе этот показатель составил 96%, а в контрольной — 82%. На 3-й и 4-й дни он был равен 93 и 68%, 93 и 57% соответственно. На 5-й и 6-й дни эксперимента выживаемость животных в группе с сочетанным введением ЦФ и ГЛРД была равна 86%, а у животных, которым антибиотик вводили как монопрепарат, — 43% (см. рис. 2).

В группе мышей с комбинированным введением ЦФ и БГЛРД+Аз на 7-й день эксперимента выжили 20 животных (71%), тогда как в контроле (моновведение антибиотика) таких животных было 11 (39%). Полученные данные статистически значимы (95% ДИ: 0,171–0,897; $p=0,0027$). Различия в выживаемости мышей в этих группах регистрировали с 3-го дня наблюдений. Так, в основной группе животных выживаемость на 3-и сутки составляла 79%, а в контрольной — 68%, на 4-е сутки — 71 и 57% соответственно. На 5–6-е сутки у мышей, получавших лечение ЦФ совместно с БГЛРД+Аз, она составляла 71%, а у животных, которым вводили только ЦФ, — 43% (см. рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Однократная инъекция ЦФ как в виде монотерапии, так и на фоне введения изучаемых препаратов обеспечивает выживаемость части мышей с моделированным гнойно-воспалительным процессом органов брюшной полости по сравнению с контрольной группой (без лечения), в которой к концу эксперимента (7-й день) погибает 100% животных. Причём лучшие результаты достигаются у животных с предварительным введением ГЛРД или БГЛРД+Аз. Так, на 7-й день наблюдения в группах мышей с сочетанным введением антибиотика и ГЛРД или БГЛРД+Аз выжили более 70% животных. Статистически значимых различий влияния этих двух препаратов на выживаемость мышей в условиях экспериментального гнойно-воспалительного процесса не установлено.

В литературе имеются сведения, что сочетанное введение рекомбинантной ГЛРД с некоторыми лекарственными средствами улучшает доставку небольших молекул в кровь, увеличивает их биодоступность, максимальную концентрацию (и уменьшает время её достижения) по сравнению с подкожной инъекцией лекарств без ГЛРД [23]. Однако применение ГЛРД в лимфотропной терапии может вызывать аллергические реакции, в то время как при использовании БГЛРД+Аз они встречаются очень редко [24].

Ранее мы установили [25, 26], что ГЛРД и БГЛРД+Аз ускоряют лимфатический дренаж в брыжейке экспериментальных мышей. Предварительное введение этих препаратов увеличивает концентрацию ЦФ на протяжении суток как в крови, так и в тканях кишечника. Такой эффект может быть объяснён наличием у ГЛРД и БГЛРД+Аз свойств эндолимфатических проводников. (Эндолимфатические проводники направляют лекарственные средства в лимфатическую систему, где депонируют их с постепенным высвобождением в кровь.) Следует предположить, что этот механизм обуславливает эффект повышения выживаемости животных с гнойно-воспалительными процессами органов брюшной полости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y., et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections // *World J Emerg Surg*. 2021. Vol. 16, N 1. P. 49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8
2. Morvan A.C., Hengy B., Garrouste-Orgeas M., et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care—an analysis of the OUTCOMEREA database // *Crit Care*. 2019. Vol. 23, N 1. P. 307. doi: 10.1186/s13054-019-2581-8
3. Luo X., Li L., Xuan J., et al. Risk factors for enterococcal intra-abdominal infections and outcomes in intensive care unit patients // *Surg Infect (Larchmt)*. 2021. Vol. 22, N 8. P. 845–853. doi: 10.1089/sur.2020.417
4. Bassetti M., Rello J., Blasi F., et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections //

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют использовать ГЛРД и БГЛРД+Аз для проведения лимфотропной терапии. При этом предпочтение следует отдавать БГЛРД+Аз, поскольку её применение очень редко сопровождается развитием аллергических реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Г.В. Кукушкин — идея, дизайн исследования, набор материала, написание текста и окончательное редактирование; М.В. Журавлева — написание и редактирование текста; Д.Е. Юров — набор материала, поиск литературных источников. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution: G.V. Kukushkin — idea, research design, set of the material, manuscript writing and editing; M.V. Zhuravleva — manuscript writing and editing; D.E. Yurov — set of the material, search for literary sources. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Int J Antimicrob Agents. 2020. Vol. 56, N 6. P. 106184. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106184

5. De Waele J.J., Schouten J., Beovic B., et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions — a viewpoint of experts // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46, N 2. P. 236–244. doi: 10.1007/s00134-019-05871-z

6. Gatti M., Viaggi B., Rossolini G.M., et al. An evidence-based multidisciplinary approach focused at creating algorithms for targeted therapy of BSIs, cUTIs, and cIAIs caused by enterobacteriales in critically ill adult patients // *Infect Drug Resist*. 2021. Vol. 14. P. 2461–2498. doi: 10.2147/IDR.S314241

7. Wasserman R.L. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies // *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6, N 5. P. 553–567. doi: 10.2217/imt.14.34

8. Locke K.W., Maneval D.C., LaBarre M.J. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20 // *Drug Deliv.* 2019. Vol. 26, N 1. P. 98–106. doi: 10.1080/10717544.2018.1551442
9. Орехова Э.М., Кончугова Т.В., Лукьянова Т.В., и др. Применение препарата «Лонгидаза 3000 МЕ» при заболеваниях, сопровождающихся патологией соединительной ткани. Москва, 2008.
10. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск : Издательский дом «Манускрипт», 2012.
11. Левин Ю.М., Родионова О.М., Гурина Л.В., и др. Патогенетическая терапия (устранение анахронизмов). Новые принципы и методы. Москва : Издательство РУДН, 2014.
12. Вторенко В.И., Есипов А.В., Мусаилов В.А., Шишло В.К. Лимфатическая терапия в хирургической практике // *Хирургическая практика.* 2014. № 3. С. 4–9.
13. Чарышкин А.Л., Дементьев И.Н. Результаты регионарной лимфотропной терапии больных острым парапроктитом // *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2013. № 3. С. 45–53.
14. Усубакунов У.Э. Эффективность лимфостимулирующей терапии при синдроме системной воспалительной реакции в абдоминальной хирургии // *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева.* 2015. Т. 2, № 2. С. 155–158.
15. Крайнюков П.Е., Сафонов О.В., Колодкин Б.Б., Кокорин В.В. Гнойно-воспалительные заболеваниями кисти: современные особенности комплексного лечения // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2016. Т. 11, № 3. С. 48–54.
16. Ощепкова О.В., Путалова И.Н., Баринов С.В., Сабитов Ш.С. Способ лечения осложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки путем применения лимфотропного введения антибактериального препарата // *Омский научный вестник.* 2012. № 1. С. 114–119.
17. Скрипцова С.А., Твердохлеб С.А. Оценка результатов лечения склероза шейки мочевого пузыря // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016. Т. 12, № 2. С. 232.
18. Свиридкина Л.П., Батышева Т.Т., Кузьмина З.В., Топорова С.Г. Лимфотропная терапия дорсопатии при грыжах дисков поясничного отдела позвоночника // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2011. № 1. С. 36–40.
19. Борисов И.М., Шаповалова Т.Г., Крайнюков П.Е. Непрямая лимфотропная терапия при пневмонии // *Якутский медицинский журнал.* 2011. № 3. С. 34–36.
20. Кротов С.Ю., Кротов Ю.А., Путалова И.Н. Регионарная лимфотропная терапия острого среднего отита с использованием низкочастотного ультразвука // *Российская оториноларингология.* 2013. № 3. С. 89–93.
21. Братко В.И., Смагин А.А., Хабаров Д.В., Демура А.Ю. Применение лимфотропных технологий для коррекции воспалительного процесса при диабетической ретинопатии // *Международный журнал экспериментального образования.* 2013. № 10-2. С. 246–249.
22. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск : Изд-во Челябинского государственного педагогического университета, 2000. 167 с.
23. Thomas J.R., Wallace M.S., Yocum R.C., et al. The INFUSE-Morphine study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneously administered morphine in patients with advanced illness // *J Pain Symptom Manage.* 2009. Vol. 38, N 5. P. 663–678. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.03.009
24. <https://grls.rosminzdrav.ru/> [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза® (Longidaza®) [дата обращения: 01.02.2023]. Доступ по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24753d71-5447-43ae-a8b7-46ae45216a0a
25. Кукушкин Г.В., Журавлева М.В., Свиридкина Л.П., Юров Д.Е. Гиалуронидаза: экспериментальное подтверждение свойств эндолимфатического проводника // *Российский медицинский журнал.* 2019. Т. 25, № 1. С. 40–43. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-40-43
26. Журавлева М.В., Кукушкин Г.В., Свиридкина Л.П., и др. Экспериментальное изучение фармакокинетики цефотаксима при совместном введении с препаратами, обладающими гиалуронидазной активностью // *Антибиотики и химиотерапия.* 2019. Т. 64, № 5-6. С. 9–12. doi: 10.24411/0235-2990-2019-100024

REFERENCES

1. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):49. doi: 10.1186/s13017-021-00387-8
2. Morvan AC, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care—an analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care.* 2019;23(1):307. doi: 10.1186/s13054-019-2581-8
3. Luo X, Li L, Xuan J, et al. Risk factors for enterococcal intra-abdominal infections and outcomes in intensive care unit patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(8):845–853. doi: 10.1089/sur.2020.417
4. Bassetti M, Rello J, Blasi F, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(6):106184. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106184
5. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions — a viewpoint of experts. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):236–244. doi.org/10.1007/s00134-019-05871-z
6. Gatti M, Viaggi B, Rossolini GM, et al. An evidence-based multidisciplinary approach focused at creating algorithms for targeted therapy of BSIs, cUTIs, and cIAIs caused by enterobacteriales in critically ill adult patients. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2461–2498. doi: 10.2147/IDR.S314241
7. Wasserman RL. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. *Immunotherapy.* 2014;6(5):553–567. doi: 10.2217/imt.14.34
8. Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Deliv.* 2019;26(1): 98–106. doi: 10.1080/10717544.2018.1551442
9. Orehova JeM, Konchugova TV, Luk'janova TV, i dr. *Primenenie preparata «Longidaza 3000 ME» pri zabojevanijah, soprovozhdajushihhsja patologiej soedinitel'noj tkani.* Moscow; 2008. (In Russ).
10. Konenkov VI, Borodin Jul, Ljubarskij MS. *Limfologija.* Novosibirsk: Izdatel'skij dom «Manuskript»; 2012. (In Russ).

11. Levin JuM, Rodionova OM, Gurina LV, i dr. *Patogeneticheskaja terapija (ustranenie anahronizmov). Novye principy i metody.* Moscow: Izdatel'stvo RUDN; 2014. (In Russ).
12. Vtorenko VI, Esipov AV, Musailov VA, Shishlo VK. Limfaticeskaja terapija v hirurgicheskoj praktike. *Surgical Practice.* 2014;(3):4–9. (In Russ).
13. Charyshkin AL, Demytyev IN. Results regionarny limfotropny of therapy of patients sharp paraproktitis. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2013;(3)45–53. (In Russ).
14. Usbakunov UE. Effectiveness of lymph-stimulating therapy in syndrome systemic inflammatory reaction in abdominal surgery. *Vestnik of KSMA named after I.K. Akhunbayev.* 2015;2(2):155–158. (In Russ).
15. Krainyukov PE, Safonov OV, Kolodkin BB, Kokorin VV. Pyoinflammatory diseases brush: modern features of complex treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2016;11(3):48–54. (In Russ).
16. Oschepkova OV, Putalova IN, Barinov SV, Sabitov SS. The way of treatment of complicated forms of inflammatory diseases of appendages of uterus by application lymphotropic introductions of antibacterial medicine. *Omsk Scientific Bulletin.* 2012;(1):114–119. (In Russ).
17. Skripkova SA, Tverdohleba SA. Ocenka rezul'tatov lechenija skleroza shejki mochevogo puzyrja. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2016;12(2):232. (In Russ).
18. Sviridkina LP, Batysheva TT, Kuzmina ZV, Toporova SG. Lymphotropic therapy of dorsopathy in case of disc hernia if the lumbar part of the spinal column. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2011;(1):36–40. (In Russ).
19. Borisov IM, Shapovalova TG, Krainyukov PE. Indirect lymphotropic therapy at pneumonia. *Yakut Medical Journal.* 2011;(3):34–36. (In Russ).
20. Krotov SY, Krotov YA, Putalova IN. Regional lymphotropic therapy for acute otitis media using low-frequency ultrasound. *Russian Otorhinolaryngology.* 2013;64(3):89–93. (In Russ).
21. Bratko VI, Smagin AA, Khabarov DV, Demura AY. Use of lymphotropic technologies for the correction of the inflammatory process in diabetic retinopathy. *Mezhdunarodnyi zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya.* 2013;(10-2):246–249. (In Russ).
22. Volchegorskij IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, i dr. *Jeksperimental'noe modelirovanie i laboratornaja ocenka adaptivnyh reakcij organizma.* Cheljabinsk: Izd-vo Cheljabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta; 2000. 167 p. (In Russ).
23. Thomas JR, Wallace MS, Yocum RC, et al. The INFUSE-Morphine study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneously administered morphine in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* 2009; 38(5):663–678. doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.03.009
24. <https://grls.rosminzdrav.ru/> [Internet]. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata LongidazA® (Longidaza®) [cited: Feb 01, 2023]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=24753d71-5447-43ae-a8b7-46ae45216a0a (In Russ).
25. Kukushkin GV, Zhuravleva MV, Sviridkina LP, Yurov DE. Hyaluronidase: an experimental confirmation of the properties of the endolymphatic conductor. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal).* 2019;25(1): 40–43. (In Russ). doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-1-40-43
26. Zhuravleva MV, Kukushkin GV, Sviridkina LP, et al. Experimental study of the pharmacokinetics of cefotaxime with joint administration of drugs with hyaluronidase activity. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(5-6):9–12. (In Russ). doi: 10.24411/0235-2990-2019-10024

ОБ АВТОРАХ

* **Кукушкин Герман Владимирович**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>;
eLibrary SPIN: 2583-7860; e-mail: germanpharm@yandex.ru

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>;
eLibrary SPIN: 6267-9901; e-mail: clinpharm23@mail.ru

Юров Дмитрий Евгеньевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>;
eLibrary SPIN: 6403-4087; e-mail: dmpharm@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **German V. Kukushkin**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 1 Ostrovityanova street, 117997 Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>;
eLibrary SPIN: 2583-7860; e-mail: germanpharm@yandex.ru

Marina V. Zhuravleva, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>;
eLibrary SPIN: 6267-9901; e-mail: clinpharm23@mail.ru

Dmitry E. Yurov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-8736>;
eLibrary SPIN: 6403-4087; e-mail: dmpharm@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author