

УДК 615.015.21  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-89-95

Г. В. КУКУШКИН, Л. П. СВИРИДКИНА

## Влияние лекарственных препаратов различных групп на фармакокинетику цефотаксима в сопоставлении с их действием на лимфатический дренаж тканей

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия  
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1  
E-mail: germanpharm@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.24 г.; принята к печати 18.03.24 г.

### Резюме

**Введение.** Лимфатическая система играет ключевую роль в распространении патогенов, включая возбудителей интраабдоминальных инфекций. Актуальной задачей фармакологии является создание методов целенаправленной доставки антибиотиков в лимфатические сосуды и ткани кишечника. Одним из подходов является использование средств, действующих как эндолимфатические проводники, для достижения высокой концентрации лекарств в лимфатической системе. **Цель.** Оценить влияние различных препаратов на концентрацию цефотаксима, антибиотика III поколения, в крови и тканях кишечника, а также на лимфатический дренаж в экспериментах на мышах. **Материалы и методы.** Исследовано влияние гиалуронидазы (ГЛРД), бовгиалуронидазы азоксимера (БовГЛРД+Аз), террилитина (ТРЛ), папайи млечного сока (ПМС), гепарина натрия (ГепН), апротинина (АПРТ), азоксимера бромида (АзБром), фуросемида (ФРСД) и дезоксирибонуклеата натрия (ДЗРН) на время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей и концентрацию цефотаксима в плазме крови и тканях кишечника методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты.** ГЛРД сокращала время выведения красителя из брыжейки на 26,2 %, БовГЛРД+Аз – на 33,5 %, ТРЛ – на 36 %, ПМС – на 23,1 %, ГепН – на 30,1 %, АПРТ – на 34,6 %. Различия в лимфостимулирующей активности между этими препаратами не были статистически значимы. АзБром и ФРСД увеличивали время удаления красителя на 8,3 % и 6 % соответственно, ДЗРН не оказывал влияния. Препараты ГЛРД, БовГЛРД, ТРЛ, ПМС, ГепН и АПРТ повышали концентрацию ЦФ в крови и тканях кишечника через 1,5 и 24 часа после инъекции, в отличие от моноведения антибиотика. АзБром увеличивал концентрацию ЦФ только через 1,5 часа. ФРСД увеличивал концентрацию антибиотика в тканях кишечника, но не в плазме крови. ДЗРН не влиял на изученные показатели. **Заключение.** Лимфостимулирующие препараты ГЛРД, БовГЛРД, ТРЛ, ПМС, ГепН и АПРТ эффективно направляют антибиотик в лимфатическую систему и могут быть использованы для лимфотропной терапии.

**Ключевые слова:** цефотаксим, фармакокинетика, лимфатический дренаж, лекарственные препараты, эндолимфатические проводники

**Для цитирования:** Кукушкин Г. В., Свиридкина Л. П. Влияние лекарственных препаратов различных групп на фармакокинетику цефотаксима в сопоставлении с их действием на лимфатический дренаж тканей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(3):89–95. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-89-95.

UDC 615.015.21  
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-89-95

G. V. KUKUSHKIN, L. P. SVIRIDKINA

## Effect of drugs of various groups on the pharmacokinetics of cefotaxime in comparison with their effect on lymphatic tissue drainage

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117997  
E-mail: germanpharm@yandex.ru

Received 14.01.24; accepted 18.03.24

### Summary

**Introduction.** The lymphatic system plays a key role in spreading pathogens, including those causing intraabdominal infections. An urgent task of pharmacology is to create methods for the targeted delivery of antibiotics to lymphatic vessels and intestinal tissues. One approach is to use agents acting as endolymphatic conductors to achieve a high drug concentration in the lymphatic system. **Aim.** To evaluate the effect of various drugs on the concentration of cefotaxime, a third-generation antibiotic, in blood and intestinal tissues, as well as on lymphatic drainage in experiments on mice. **Materials and methods.** We investigated the ef-

fect of hyaluronidase (HLRD), bovialuronidase azoximer (BovGLRD+Az), terrilitin (TRL), papaya milky juice (PMJ), sodium heparin (HepS), aprotinin (APRT), azoximer bromide (AzBrom), furosemide (FRSD) and sodium deoxyribonucleate (DRN) on the removal time of lymphotropic dye from mouse mesentery and the cefotaxime concentration in blood plasma and intestinal tissues by high-performance liquid chromatography. *Results.* HLRD reduced the time of dye removal from the mesentery by 26.2%, BovGLRD+Az – by 33.5%, TRL – by 36%, PMS – by 23.1%, HepS – by 30.1%, APRT – by 34.6%. The differences in lymphostimulating activity between these drugs were not statistically significant. AzBrom and FRSD increased the dye removal time by 8.3% and 6%, respectively; the DRN had no effect. HLRD, BovGLRD, TRL, PMJ, HepS and APRT increased the CF concentration in blood and intestinal tissues 1.5 and 24 hours after injection, in contrast to the single injection of antibiotic. AzBrom increased the CF concentration only after 1.5 hours. FRSD increased the antibiotic concentration in intestinal tissues but not in blood plasma. The DRN did not affect the studied indicators. *Conclusion.* Lymphostimulating drugs HLRD, BovGLRD, TRL, PMJ, HepS and APRT effectively direct the antibiotic to the lymphatic system and can be used for lymphotropic therapy.

**Keywords:** cefotaxime, pharmacokinetics, lymphatic drainage, drugs, endolymphatic conductors

**For citation:** Kukushkin G. V., Sviridkina L. P. Effect of drugs of various groups on the pharmacokinetics of cefotaxime in comparison with their effect on lymphatic tissue drainage. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(3):89–95. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-89-95.

## Введение

Известно, что в распространении патогенных микроорганизмов важнейшую роль играет лимфатическая система [1, 2]. Бактериальная диссеминация через лимфатические сосуды и взаимодействие «хозяин – бактерия» внутри лимфатических узлов имеют большее значение как для инвазии, так и для развития иммунного ответа [3, 4]. Однако было показано, что иммунные реакции в лимфатическом узле не всегда могут остановить дальнейшее внеклеточное прохождение бактерий через лимфатические сосуды [5]. После первоначального распространения инфекционных патогенов в дренирующие лимфатические узлы они поступают в эфферентные лимфатические сосуды, лимфу и системный кровоток.

В литературе имеется достаточно сообщений, посвященных изучению фармакокинетики антибиотиков, в том числе в условиях инфекционного процесса. Большая роль в этом направлении лимфологии принадлежит отечественным ученым [6–12]. Обсуждается и влияние самих антибиотиков на лимфатический дренаж [13–15]. Вышеизложенное определяет интерес исследователей к поиску новых подходов к лечению гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе и интраабдоминальных инфекций, позволяющих санировать лимфатические пути. В связи с этим одной из актуальных задач современной фармакологии является разработка способов целенаправленного транспорта лекарственных средств, прежде всего антибиотиков, в лимфатическую систему и ткани кишечника. Одним из перспективных путей создания высокой концентрации лекарственных средств в лимфатических сосудах и узлах является их совместное введение с препаратами, обладающими свойствами эндолимфатических проводников [16]. Последние направляют лекарственные средства, введенные подкожно, преимущественно в лимфатическую систему. Традиционно к ним относят фермент гиалуронидазу [17–20]. Внедрение таких подходов к лечению несомненно позволит повысить эффективность и безопасность антибактериальной терапии и окажет положительное влияние на клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Актуальным является проведение дальнейших исследований действия лекарственных средств на функции лимфатической системы, прежде всего дренажную и транспортную, поскольку эти знания, например, о лимфостимулирующей активно-

сти лекарственного препарата, необходимы как для повышения его эффективности, так и безопасности применения. Современная литература, посвященная вопросам таргетной доставки лекарственных средств в лимфатические сосуды, демонстрирует все возрастающий интерес к данной проблеме [21–23], что и послужило основанием для выполнения этого исследования.

**Цель исследования** – в экспериментах на мышах оценить влияние лекарственных препаратов различных групп на концентрацию цефалоспоринового антибиотика III поколения цефотаксима в крови и тканях стенки кишечника в сопоставлении с их действием на лимфатический дренаж тканей.

## Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на белых беспородных мышах весом 20–22 г, содержащихся в стандартных условиях вивария, согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [24]. Животные получали полноценный пищевой рацион в условиях свободного доступа к воде и пище. Проведение исследования одобрено Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных. Протоколы 03/2020, 04/2020 от 12.03.2020 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

В эксперименты включены лекарственные препараты различных групп в дозах с учетом коэффициента пересчета с человека на животное [25]: цефотаксим 3 мг (клафоран, Авентис Фарма Лтд, Великобритания), гиалуронидаза (препарат компаратор) 0,1 ЕД (лидаза, АО НПО «Микроген», Россия), бовгиалуронидаза азоксимер 8 ЕД (лонгидаза, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), террилитин 0,5 ЕД (Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов ФГУП ФМБА, Россия), папайи млечный сок 0,9 ПЕ (карипазим, ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия), гепарин натрия 13 ЕД (гепарин, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), аprotinin 26 АТрЕ (контрикал, Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль), азоксимера бромид 0,02 мг (полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), фуросемид (фуросемид, ОАО «БЗМП», Беларусь),

## Влияние изучаемых лекарственных препаратов на скорость лимфатического дренажа брыжейки мышей

Table 1

## Effect of the studied drugs on the rate of lymphatic drainage of the mesentery of mice

Препараты	Время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей (M± m), мин		
	контрольная группа	основная группа	p
ГЛРД	40,5±0,423	29,87±0,718	<0,001
БовГЛРД+Аз	48,5±0,423	32,25±1,359	<0,001
ТРЛ	50,00±0,707	32,00±0,707	<0,001
ПМС	36,75±0,559	28,25±0,590	<0,001
ГепН	40,75±0,559	28,50±0,567	<0,001
АПРТ	48,75±1,082	31,87±1,025	<0,001
АзБром	37,50±0,681	40,62±0,596	<0,05
ФРСД	39,50±0,423	41,87±0,766	<0,05
ДЗРН	36,25±0,412	33,50±2,070	>0,2

Примечание: ГЛРД – гиалуронидаза, БовГЛРД+Аз – бовгиалуронидаза азоксимер, ТРЛ – террилитин, ПМС – папайи млечный сок, ГепН – гепарин натрия, АПРТ – апротинин, АзБром – азоксимера бромид, ФРСД – фуросемид, ДЗРН – дезоксирибонуклеат натрия.

дезоксирибонуклеат натрия 0,2 мг (деринат, ООО «ФармПак», Россия).

Влияние лекарственных препаратов на лимфатический дренаж (ЛД) изучали в 9 сериях экспериментов по 16 особей в каждой (всего 144 животных). Для этого в заднюю лапу предварительно наркотизированной мыши вводили один из изучаемых лекарственных препаратов, затем в брыжейку животного инъецировали лимфотропный краситель Evans blau (Merck) и оценивали время рассасывания сформированного пятна. Известно, что исследуемый показатель может значительно различаться, поскольку состояние лимфотока зависит от циркадных ритмов жизни животного, и времени, прошедшего от его последнего кормления. В связи с этим, с целью уменьшения погрешностей, вызванных внешними воздействиями, для каждой основной группы экспериментов формировали контрольную группу. Исследования проводили в течение двух часов на паре животных. Вначале изучали состояние ЛД в брыжейке мыши контрольной группы, а затем, с минимальным временным интервалом, у животного основной группы. В следующей паре последовательность проведения эксперимента меняли: сначала оценивали лимфоток у животного основной группы, а затем контрольной. По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии CO<sub>2</sub> без выхода из наркоза.

Оценку влияния изучаемых лекарственных препаратов на фармакокинетику цефотаксима (ЦФ) проводили на 180 мышках в двух блоках экспериментов, в каждом по 10 серий. В первой серии каждого блока животным в заднюю лапу вводили только ЦФ. В последующих сериях такую же дозу антибиотика мыши получали через 5 минут после предварительной инъекции одного из вышеперечисленных лекарственных средств. Забор образцов крови и тканей кишечника мышей производили после выведения их из экспери-

мента путем декапитации. Концентрацию ЦФ в плазме крови и тканях животных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты экспериментальных исследований обрабатывали статистически с применением критерия Стьюдента для малых выборок. Статистически значимыми показатели считали при уровне вероятности  $p < 0,05$ . С целью выявления статистической зависимости между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Его показатели от 0,7 и более свидетельствовали о высокой тесноте связи, от 0,3 до 0,7 – об умеренной тесноте связи. Коэффициент Спирмена менее 0,3 указывал на слабую тесноту связи между количественными рядами данных.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Влияние изученных лекарственных препаратов на лимфатический дренаж брыжейки мышей представлено в табл. 1.

Установлено, что гиалуронидаза (ГЛРД) укорачивала время выведения лимфотропного красителя из брыжейки мышей на 26,2 %, бовгиалуронидаза азоксимер (БовГЛРД+Аз) – на 33,5 %, террилитин (ТРЛ) – на 36 %, папайи млечный сок (ПМС) – на 23,1 %, гепарин натрия (ГепН) – на 30,1 %, апротинин (АПРТ) – на 34,6 %. Статистически значимой разницы в лимфостимулирующей активности этих препаратов отмечено не было.

Азоксимера бромид (АзБром) увеличивал время удаления лимфотропного красителя из брыжейки мышей на 8,3 %, а фуросемид (ФРСД) – на 6 %. Дезоксирибонуклеат натрия (ДЗРН) не оказывал влияния на изученный показатель.

Результаты исследования влияния лекарственных препаратов на фармакокинетику ЦФ приведены в табл. 2.

Влияние изучаемых препаратов на концентрацию цефотаксима в плазме крови и тканях стенки кишечника мышей

Table 2

Effect of the studied drugs on the cefotaxime concentration in blood plasma and intestinal wall tissues of mice

Препараты	Концентрация цефотаксима (M±m)			
	в плазме крови, мкг/мл		в тканях стенки кишечника, мкг/г	
	1,5 часа	24 часа	1,5 часа	24 часа
ЦФ	0,17±0,02	0,02±0,01	0,41±0,07	0,15±0,03
ГЛРД+ЦФ	0,33±0,04; p<0,005	0,07±0,01; p<0,01	1,50±0,11; p<0,01	0,47±0,08; p<0,01
БовГЛРД+Аз+ЦФ	0,21±0,03; p<0,05	0,11±0,01; p<0,01	0,62±0,07; p<0,05	0,35±0,07; p<0,05
ТРЛ+ЦФ	0,29±0,04; p<0,01	0,036±0,01; p<0,05	0,83±0,07; p<0,005	0,27±0,02; p<0,05
ПМС+ЦФ	0,31±0,04; p<0,001	0,038±0,01; p<0,05	0,16±0,06; p<0,001	0,46±0,04; p<0,001
ГепН+ЦФ	0,29± 0,03; p<0,005	0,034±0,01; p<0,05	0,84±0,08; p<0,005	0,35±0,08; p<0,05
АПРТ+ЦФ	0,21 ±0,02; p<0,05	0,034±0,01; p<0,05	0,96±0,01; p<0,005	0,71±0,06; p<0,001
АзБром+ЦФ	0,18± 0,01; p<0,05	0,019±0,002; p>0,2	0,63±0,05; p<0,05	0,17±0,02; p>0,2
ФРСД+ЦФ	0,13±0,01; p>0,2	0,015±0,002; p>0,2	0,91±0,08; p<0,005	0,63±0,07; p<0,001
ДЗРН+ЦФ	0,10±0,01; p>0,2	0,014±0,003; p>0,2	0,39±0,03; p>0,2	0,14±0,01; p>0,2

Примечание: ЦФ – цефотаксим, ГЛРД – гиалуронидаза, БовГЛРД+Аз – бовгиалуронидаза азоксимер, ТРЛ – террилитин, ПМС – папайи млечный сок, ГепН – гепарин натрия, АПРТ – апротинин, АзБром – азоксимера бромид, ФРСД – фуросемид, ДЗРН – дезоксирибонуклеат натрия.

Концентрацию антибиотика в крови мышей определяли через 1,5 и 24 часа после начала опыта. Установлено, что через 1,5 часа после введения препаратов наибольшее содержание антибиотика в крови мышей регистрировалось после предварительного введения ГЛРД, ТРЛ, ПМС и ГепН. Лекарственные препараты БовГЛРД+Аз и АПРТ влияли на содержание ЦФ в крови животных в меньшей степени. Концентрация антибиотика в крови мышей на этом сроке наблюдения увеличивалась и при инъекции его на фоне АзБром, проявляющем лимфоблокирующее действие. Через 24 часа содержание ЦФ в крови мышей было увеличено только при сочетанном его применении с лекарственными средствами, проявляющими лимфостимулирующие свойства. На этом сроке наблюдения его уровень в крови был значительно выше у животных с предварительной инъекцией БовГЛРД+Аз, чем у мышей, которым вводили ГЛРД. При этом повышающее влияние ГЛРД на концентрацию антибиотика оставалось более значительным, чем при его инъекциях на фоне ТРЛ, ПМС, ГепН и АПРТ. Препарат АзБром на этом сроке наблюдения на уровень ЦФ в крови мышей не влиял.

Другие изученные лекарственные средства (ФРСД и ДЗРН), не являющиеся лимфостимуляторами, концентрацию антибиотика в крови мышей не изменяли, ни через 1,5 ч, ни через 24 ч эксперимента.

Лекарственные препараты с выявленным лимфостимулирующим действием статистически значимо увеличивали концентрацию ЦФ в тканях кишечника мышей, как через 1,5 часа, так и через 24 часа эксперимента. Повышение содержания антибиотика

на раннем сроке наблюдения (1,5 часа) было наиболее выраженным после предварительной инъекции ГЛРД. Препарат ПМС также способствовал увеличению его уровня в тканях кишечника, однако меньше, чем ГЛРД, но более значительно, чем БовГЛРД+Аз, ТРЛ, ГепН и АПРТ. Влияние ТРЛ, ГепН и АПРТ на концентрацию ЦФ в тканях кишечника не различалось. Самый низкий уровень антибиотика в исследуемых тканях регистрировался при его введении после БовГЛРД+Аз.

Через сутки после начала эксперимента наиболее высокая концентрация ЦФ определялась в тканях кишечника мышей, которым антибиотик вводили после предварительной инъекции АПРТ. При использовании ГЛРД, БовГЛРД+Аз, ПМС и ГепН содержание антибиотика в тканях кишечника было одинаковым, но ниже, чем при его введении после АПРТ. Результаты, полученные при введении ТРЛ, не отличались от данных, зарегистрированных при использовании БовГЛРД+Аз и ГепН, но были менее выраженными, чем в группах животных с предварительным введением ГЛРД и ПМС.

Лекарственные препараты, тормозящие лимфатический дренаж (АзБром и ФРСД) также повышали концентрацию ЦФ в тканях стенки кишечника мышей, при этом АзБром увеличивал ее только на раннем сроке исследования (1,5 часа), тогда как после предварительной инъекции ФРСД содержание антибиотика в образцах исследуемых тканей было больше, чем при его моноведении и через 1,5 часа, и через 24 часа эксперимента.

ДЗРН не только не оказывал влияния на лимфатический дренаж тканей и концентрацию ЦФ в крови

мышей, но и не изменял содержание антибиотика в тканях стенки кишечника животных.

Между содержанием антибиотика в крови и тканях кишечника была выявлена прямая сильная корреляционная связь.

В настоящее время в клинической медицине достаточно успешно применяется метод лечения, получивший название «лимфотропная терапия». Он основан на совместном применении лекарственного препарата, обладающего свойствами эндолимфатического проводника, способного направлять введенное вслед за ним низкомолекулярное лекарственное средство, в том числе и антибиотик, поступающий в обычных условиях в венозный кровоток, преимущественно в лимфатическую систему. Предполагается, что в лимфатических узлах антибиотик может обратимо связываться с лимфоцитами [26]. Для лимфоцитов характерны циркуляция и рециркуляция – выход из крови в ткани, затем переход в лимфатическую систему и продвижение в составе лимфы с последующим возвращением в ткани. За свою жизнь лимфоциты могут проходить до 100 километров. Большая часть этих клеток находится в тканях, при этом каждая клетка осуществляет свою функцию в том регионе, где она была образована (по выражению Б. И. Кузника [27], «каждый лимфоцит имеет свой дом»). При развитии воспалительного процесса, благодаря интенсивной циркуляции, лимфоциты быстро появляются в его зоне. Таким образом, при проведении лимфотропной терапии антибиотик, связанный с лимфоцитами, доставляется этими клетками, прежде всего, в область патологических изменений, что приводит к созданию высокой концентрации в очаге поражения. При этом рециркуляция лимфоцитов обеспечивает более длительное пребывание низкомолекулярного лекарственного препарата в крови, терапевтическая концентрация которого в ней определяется и через сутки после введения.

Наши исследования показали, что предварительная инъекция лекарственных препаратов, обладающих лимфостимулирующим действием (ГЛРД, БовГЛРД+Аз, ТРЛ, ПМС, ГепН, АПРТ), увеличивает концентрацию ЦФ в крови и тканях кишечника по сравнению с моноведением антибиотика через 1,5 ч после начала эксперимента. Такой эффект сохраняется в течение суток, что косвенно указывает на наличие у этих лекарственных средств свойств эндолимфатических проводников. Те из изученных нами лекарственных препаратов, которые не усиливают лимфатический дренаж тканей (ДЗРН) и даже тормозят его (АзБром и ФРСД), не влияют на концентрацию ЦФ в крови мышей, определяемую через 24 часа после инъекции, а значит, не проявляют свойства эндолимфатических проводников.

Однако, с нашей точки зрения, наличие только лимфостимулирующего действия у лекарственного препарата еще не доказывает его способность увеличивать поступление введенного вслед за ним низкомолекулярного лекарственного средства в лимфатическую систему. Интересно отметить, что исследованные нами лекарственные препараты, усиливающие лимфатический дренаж и при этом повы-

шающие концентрацию цефотаксима как в крови, так и в тканях стенки кишечника в течение суток, обладают достаточно высокой молекулярной массой. Так, ГЛРД имеет молекулярную массу около 61 000 Da, а присоединение к ней АзБром (60 000 – 100 000 Da) в БовГЛРД+Аз увеличивает ее почти в 2 раза. Молекулярная масса остальных препаратов также достаточно высока: ТРЛ – 26 800 Da, ПМС – 23 406 Da, ГепН – 15 000–18 000 Da, АПРТ – 6 512 Da, вследствие чего они сами по себе должны поступать преимущественно не в кровеносные, а лимфатические капилляры. ФРСД, не изменяющий концентрацию ЦФ в крови мышей, относится к низкомолекулярным лекарственным средствам (м. м. 330,7 Da) и при этом тормозит лимфатический дренаж. Интересно отметить, что ДЗРН, имеющий высокую молекулярную массу (270 000–500 000 Da), по нашим данным, не влияет на скорость лимфоотока из брыжейки мышей и содержание ЦФ как в крови, так и в тканях стенки кишечника ни на ранних (1,5 часа), ни на поздних (24 часа) сроках исследования. Таким образом, по нашему мнению, эндолимфатический проводник должен обладать двумя независимыми характеристиками: усиливать лимфатический дренаж тканей и иметь достаточно высокую молекулярную массу.

Выявление прямой сильной корреляционной связи между содержанием ЦФ в крови и тканях кишечника объясняет повышение его концентрации в последних на всех сроках исследования после применения препаратов с лимфостимулирующим действием и свойствами эндолимфатических проводников, поскольку они одновременно увеличивают и уровень антибиотика в крови. В связи с этим понятно и накопление ЦФ в тканях кишечника при использовании АзБром по сравнению с его моноведением только на раннем сроке исследования (1,5 часа), что совпадает с увеличением его концентрации на данном этапе эксперимента в крови. Через 24 часа после предварительной инъекции АзБром уровень антибиотика, как в тканях кишечника, так и в крови, не отличается от аналогичных показателей, полученных после моноведения антибактериального препарата. Однако в случае использования ФРСД мы не можем провести параллель между накоплением ЦФ в тканях кишечника и его содержанием в крови, так как плазменная концентрация антибиотика после введения диуретика не превышает таковую при его моноведении. Повышение концентрации ЦФ в тканях кишечника при использовании ФРСД, вероятно, имеет другой механизм и может быть связано с увеличением его количества на единицу объема межклеточной жидкости вследствие реализации мочегонного эффекта.

### Заключение

Результаты проведенного исследования углубляют имеющиеся представления о возможностях фармакологической регуляции функций лимфатической системы. Они раскрывают малоизученные механизмы влияния лекарственных препаратов различных групп на дренажную функцию лимфатической системы и их способность изменять фармакокинетику антибиотиков для повышения эффективности лечения.

Полученные данные создают предпосылки к разработке новых подходов к терапии интраабдоминальных инфекций с помощью целенаправленной доставки антибактериальных препаратов в лимфатическую систему. Это обосновывает целесообразность изучения клинического использования лимфотропной терапии и поиск новых препаратов со свойствами эндолимфатических проводников, обеспечивающих поступление низкомолекулярных лекарственных средств преимущественно в лимфатические сосуды и узлы.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

### Литература / References

1. Siggins MK, Sriskandan S. Bacterial Lymphatic Metastasis in Infection and Immunity. *Cells*. 2021;11(1):33. Doi: 10.3390/cells11010033.
2. Magold AI, Swartz MA. Pathogenic Exploitation of Lymphatic Vessels. *Cells*. 2022;11(6):979. Doi: 10.3390/cells11060979.
3. Lynskey NN, Banerji S, Johnson LA, Holder KA, Reglinski M, Wing PA, Rigby D, Jackson DG, Sriskandan S. Rapid Lymphatic Dissemination of Encapsulated Group A Streptococci via Lymphatic Vessel Endothelial Receptor-1 Interaction. *PLoS Pathog*. 2015;11(9):e1005137. Doi: 10.1371/journal.ppat.1005137.
4. Nelson M, Nunez A, Ngugi SA, Atkins TP. The lymphatic system as a potential mechanism of spread of melioidosis following ingestion of *Burkholderia pseudomallei*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(2):e0009016. Doi: 10.1371/journal.pntd.0009016.
5. Siggins MK, Lynskey NN, Lamb LE, Johnson LA, Huse KK, Pearson M, Banerji S, Turner CE, Woollard K, Jackson DG, Sriskandan S. Extracellular bacterial lymphatic metastasis drives *Streptococcus pyogenes* systemic infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):4697. Doi: 10.1038/s41467-020-18454-0.
6. Панченков Р.Т., Выренков Ю.В., Ярема И.В., Щербак ова Э.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1984. – 240 с. [Panchenkov RT, Vyrenkov YuV, Yarema IV, Shcherbakova EG. Endolymphatic antibiotic therapy. Moscow, Meditsina, 1984:240. (In Russ.)].
7. Буянов В.М., Данилов К.Ю., Радзиховский А.П. Лекарственное насыщение лимфатической системы. – Киев: Наукова думка, 1991. – 136. [Buyanov VM, Danilov KYu, Radzikhovskiy AP. Lekarstvennoye насыshcheniye limfaticheskoy sistemy. Kiev, Naukova dumka, 1991:136. (In Russ.)].
8. Ярема И.В., Мерзвинский И.А., Шишло В.К. и др. Метод лекарственного насыщения лимфатической системы // Хирургия. – 1999. – № 1. – С. 14–16. [Yarema IV, Merzhvinskiy IA, Shishlo VK, Vazilo VE, Basanov RV, Pavlov VV. Metod lekarstvennogo насыshcheniya limfaticheskoy sistemy. *Khirurgiya*. 1999;(1):14-16. (In Russ.)].
9. Ефименко Н.А., Черниковская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. – М.: РМАПО, 2001. [Yefimenko NA, Chernikhovskaya NE, Vyrenkov YuE. Rukovodstvo po klinicheskoy limfologii. Moscow, RMAPO, 2001. (In Russ.)].
10. Лимфогенные методы в лечении перитонитов различной этиологии / Вторенко В.И., Есипов А.В., Мусаилов В.А., Шишло В.К. // Московский хир. журн. – 2013. – № 3(31). – С. 61–66. [Vtorenko VI, Yesipov AV, Musailov VA, Shishlo VK. Limfogennyye metody v lechenii peritonitov razlichnoy etiologii. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2013;(3):61-66. (In Russ.)].

11. Выренков Ю.Е., Харитонов В.В., Гаврилова А.В. Эндолимфатическая терапия в комплексном лечении злойно-воспалительных и хронических заболеваний (лекция) // *Вестн. лимфол.* – 2013. – № 1. – С. 4–9. [Vyrenkov YuE, Kharitonov VV, Gavrilova AV. Endolymphaticeskaya terapiya v kompleksnom lechenii zloyno-vozpалitel'nykh i khronicheskikh zabolevaniy (lektiya). *Vestnik limfologii*. 2013;(1):4-9. (In Russ.)].

12. Лимфатическая терапия / под ред. А.В. Есипова, П.Е. Крайнюкова, В.А. Мусаилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 416 с. [Limfaticheskaja terapija / eds by AV Esipova, PE Kraynyuikova, VA Musailova. Moscow, GEOTAR-Media, 2022:416. (In Russ.)].

13. Влияние современных антибиотиков на моторику лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните / Авраменко Е.А., Егорова А.А., Петунов С.Г., Чеминава Р.В. // *Вестн. СПбГУ. Медицина*. – 2011. – № 3. – С. 119–125. [Avramenko EA, Egorova AA, Petunov SG, CheminaVA RV. Vliyaniye sovremennykh antibiotikov na motoriku limfaticheskikh sosudov v norme i pri eksperimental'nom peritonite. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2011;(3):119-125. (In Russ.)].

14. Авраменко Е.А. Влияние современных антибиотиков на сократительную активность лимфатических сосудов при перитоните : клин.-эксперим. иссл. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2015. [Avramenko EA. Vliyaniye sovremennykh antibiotikov na sokratitel'nyuyu aktivnost' limfaticheskikh sosudov pri peritonite : kliniko-eksperimental'noye issledovaniye. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.)].

15. Семак М.В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита конечностей в условиях злойно-септического отделения многопрофильного стационара и пути их решения : клин.-эксперим. иссл. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2015. [Semak MV. Problemy lecheniya khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomiyelita konechnostey v usloviyakh gnoyno-septicheskogo otdeleniya mnogoprofil'nogo stacionara i puti ikh resheniya : kliniko-eksperimental'noye issledovaniye. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.)].

16. Левин Ю.М. Патогенетическая терапия (устранение анахронизмов). Новые принципы и методы. – М.: Издательство РУДН, 2014. [Levin YuM. Patogeneticheskaya terapiya (ustraneniye anakhronizmov). Novyye printsipy i metody. Moscow, Izdatel'stvo RUDN, 2014. (In Russ.)].

17. Collins DS, Kourtis LC, Thyagarajapuram NR, Sirkar R, Kapur S, Harrison MW, Bryan DJ, Jones GB, Wright JM. Optimizing the Bioavailability of Subcutaneously Administered Biotherapeutics Through Mechanical Drivers. *Pharm Res*. 2017;34(10):2000–2011. Doi: 10.1007/s11095-017-2229-9.

18. Kang DW, Bittner B, Sugarman BJ, Zepeda ML, Printz MA. Dispersive effects and focused biodistribution of recombinant human hyaluronidase PH20: A locally acting and transiently active permeation enhancer. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254765. Doi: 10.1371/journal.pone.0254765.

19. Knowles SP, Printz MA, Kang DW, LaBarre MJ, Tannenbaum RP. Safety of recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021;18(11):1673–1685. Doi: 10.1080/17425247.2021.1981286.

20. Connor RJ, Clift R, Kang DW. Identifying a predictive relationship between maximal flow rate and viscosity for subcutaneous administration of macromolecules with recombinant human hyaluronidase PH20 in a miniature pig model. *Drug Deliv*. 2023;30(1):2252999. Doi: 10.1080/10717544.2023.2252999.

21. Cheng Z, Que H, Chen L, Sun Q, Wei X. Nanomaterial-Based Drug Delivery System Targeting Lymph Nodes.

*Pharmaceutics*. 2022;14(7):1372. Doi: 10.3390/pharmaceutics14071372.

22. He R, Zang J, Zhao Y, Dong H, Li Y. Nanotechnology-Based Approaches to Promote Lymph Node Targeted Delivery of Cancer Vaccines. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8(2):406-423. Doi: 10.1021/acsbomaterials.1c01274.

23. McCright J, Naiknavare R, Yarmovsky J, Maisel K. Targeting Lymphatics for Nanoparticle Drug Delivery. *Front Pharmacol*. 2022;13:887402. Doi: 10.3389/fphar.2022.887402.

24. Международные руководящие принципы биомедицинских исследований на животных. Совет международных научно-медицинских организаций. Женева, 2012. URL: [https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding\\_Principles\\_2012.pdf](https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding_Principles_2012.pdf) (дата обращения: 14.01.2024). [International guiding principles for biomedical research involving animals. Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva, 2012. URL: [https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding\\_Principles\\_2012.pdf](https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding_Principles_2012.pdf) (accessed: 14.01.2024). (in Russ.)].

25. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ, 2000. – 167 с. [Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Tseylikman VE. *Ekspperimental'noye modelirovaniye i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma*. Chelyabinsk, Izdatel'stvo Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta, 2000:167. (In Russ.)].

26. Клиническая ангиология : руководство. В 2 т. Т. 2. / под ред. А.В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – 888 с. [Clinical Angiology : guide. In 2 vols. Vol. 2. / eds by AV Pokrovskii. Moscow, Meditsina, 2004:888. (In Russ.)].

27. Кузник Б.И., Васильев Н.В. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. – М.: Медицина, 1989. – 320 с. [Kuznik BI, Vasil'yev NV. *Immunogenez, gemostaz i nespetsificheskaya rezistentnost' organizma*. Moscow, Meditsina, 1989:320. (In Russ.)].

### Информация об авторах

**Кукушкин Герман Владимирович** – канд. мед. наук, профессор кафедры фармакологии, ИФМХ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Россия, e-mail: germanpharm@yandex.ru, ORSID: 0000-0002-1661-1071.

**Свиридкина Людмила Петровна** – д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия, e-mail: germanpharm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4537-7456.

### Authors information

**Kukushkin German V.** – Candidate (Ph.D.) of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: germanpharm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1661-1071.

**Sviridkina Liudmila P.** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow, Russia, e-mail: germanpharm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4537-7456.