Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ХАРКІВСЬКЕ ПІДПРИЄМСТВО ПО ВИРОБНИЦТВУ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ТА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАТ „БІОЛІК”

На правах рукопису

**СОКОЛОВ ЮРІЙ ВІКЕНТІЙОВИЧ**

УДК 615.355:615.453.1].07

РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ

СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ГІАЛУРОНІДАЗИ, ОТРИМАНОЇ З STAPHYLOCOCCUS AUREUS № 318

15.00.03 – стандартизація та організація

виробництва лікарських засобів

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник -

Краснопольський Юрій Михайлович

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2008

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| СПИСОК СКОРОЧЕНЬ | 5 |
| ВСТУП | 6 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ФЕРМЕНТІВ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ГІАЛУРОНІДАЗНУ АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) |  |
| 1.1. Гіалуронідаза : характеристики, історія досліджень | 11 |
| 1.2. Препарати гіалуронідази на ринку України | 16 |
| 1.3. Мікроорганізми - продуценти гіалуронідази | 16 |
| 1.4. Сучасні методи виділення та очищення ферментів | 18 |
| 1.5. Сучасні методи стабілізації ферментів | 23 |
| * 1. Методи контролю ферментних препаратів

1.6.1.Методи вимірювання гіалуронідазної активності | 2526 |
| * 1. Огляд сучасних технологій отримання гіалуронідази
		1. Спосіб отримання гіалуронідази з сім'яних залоз великої рогатої худоби
		2. Спосіб отримання гіалуронідази з молок лососевих риб
		3. Спосіб отримання гіалуронідази з підщелепних залоз собак
		4. Спосіб отримання гіалуронідази з плаценти людини
		5. Спосіб отримання гіалуронідази з тканин п'явок Hirudinariinae
		6. Спосіб отримання гіалуронідази зі штаму Streptomyces actinocidus 77
 | 29292931323333 |
| ВИСНОВКИ | 38 |
| РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ2.1. Обгрунтування концепції досліджень2.2. Об'єкти та предмети досліджень2.3. Методи досліджень2.3.1. Фізико-хімічні методи2.3.2. Біофармацевтичні методи2.3.3. Мікробіологічні методи | 394040404749 |
| РОЗДІЛ 3. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ, БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО РОЗРОБКИ СУБСТАНЦІЇ ГІАЛУРОНІДАЗИ |  |
| * 1. Вибір штаму-продуценту
		1. Субстратна селективність
		2. Доступність штаму
		3. Склад поживного середовища
		4. Активність продукування ферменту
 | 5151535354 |
| 3.2. Оптимізація умов культивування | 55 |
| 3.3. Розробка технології процесу виділення та очищення гіалуронідази | 59 |
| 3.4. Фізико-хімічні та біохімічні властивості ферменту | 70 |
| * 1. Результати доклінічного токсико-фармакологічного дослідження гіалуронідази
		1. Визначення LD50 на мишах
		2. Визначення специфічної гіалуронідазної активності препаратів in vivo на мамчурах
 | 777779 |
| 3.6. Порівняльна характеристика хроно-економічних витрат | 82 |
| ВИСНОВКИ | 84 |
| РОЗДІЛ 4. НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ І МЕТОДІВ АНАЛІЗУ СУБСТАНЦІЇ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ГІАЛУРОНІДАЗИ4.1. Обгрунтування складу препарату4.2. Розробка аналітичної нормативної документації4.2.1. Розробка аналітичної документації4.2.2. Валідація методів контролю якості препарату4.2.2.1. Валідація методики кількісного визначення гіалуронідази4.2.2.2. Валідація методики визначення питомої активності гіалуронідази4.3. Схема валідації технологічного процесу4.3.1. Опис виробничого процесу4.3.2. Контроль критичних етапів та проміжної продукції, пропоновані точки контролю4.3.3. План відбіру проб. Методи реєстрації та оцінки результатів. Часовий графік4.3.4. Відбракування і повторне використання матеріалів4.4. Стандартизація технологічного процесу4.4.1. Дослідження стабільності препарату протягом терміну зберігання | 868686919299106107112113115115117 |
| ВИСНОВКИ | 124 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ | 125 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 127 |
| ДОДАТКИ |  |

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

LD50 – летальна концентрація, що викликає загибель 50 % тварин у досліді

АНД – аналітична нормативна документація

БСА – бичачий сироваточний альбумін

ВРХ – велика рогата худоба

ГА – гіалуронідазна активність

ГФ XI – Государственная фармакопея СССР XI изд. (Державна фармакопея СРСР XI вид.)

ДАЛ – донорський альбумін людини

ДП ДНЦЛЗ – Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів»

ДФУ – Державна фармакопея України

ЗАТ – закрите акціонерне товариство

ІЕТ – ізоелектрична точка

КР – культуральна рідина

ПС – поживне середовище

ТНД – технологічна нормативна документація

ВСТУП

**Актуальність теми*.*** Ферменти широко використовуються в медичній практиці для лікування захворювань різної етіології. Лікування здійснюється як шляхом замісної терапії при відсутності або зниженій активності ферменту в організмі, так і за рахунок прояву специфічних властивостей ферментів, здатних впливати безпосередньо на епіцентр захворювання (лізис гнійних ексудатів, опікового струпу, тромбів та т.п.). Необхідно відзначити, що потреба у ферментах різної дії у світі щорічно зростає. Незважаючи на досягнутий рівень розробки, впровадження лікарських ферментних препаратів не може повністю задовільнити попит на них. Крім того, актуальними залишаються питання про раціональне використання сировинних ресурсів і про створення безвідходних та екологічно нешкідливих технологій.

З цієї точки зору особливий інтерес представляє фермент гіалуронідаза, який широко використовується у медичній практиці. Гіалуронідаза регулює швидкість процесів метаболізму у тканинах шляхом зміни в'язкості міжклітинної матриці. Руйнуючи полімерну структуру гіалуронової кислоти, фермент сприяє розрідженню з'єднувальної тканини та збільшенню її проникності для супровідних гіалуронідазі речовин, що обумовлює роль ферменту у фізіологічних процесах та використання його у клініці для прискорення процесів дифузії діючих речовин.

Препарати, що містять гіалуронідазу (Лідаза, Ронідаза, Аlidase, Нуаlase, Нуаlidase та ін.), на сьогодняшний день отримують переважно з сім'яників великої рогатої худоби. У зв'язку з тим, що отримання ферменту традиційним шляхом із тканин тварин має низку суттєвих недоліків (неможливість стандартизації сировини, можливість зараження готового продукту пріонними інфекціями великої рогатої худоби або контамінації продукту вірусами, що не видаляються за допомогою стерілізуючої фільтрації, велика кількість баластних білків, обмеженість виробництва у джерелах сировини), питання виробництва гіалуронідази шляхом біосинтезу стає дедалі актуальнішим.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами*.***Дисертація виконана згідно з планом науково–дослідних робіт ЗАТ «Біолік» (№ держреєстрації 0108U003612).

**Мета і завдання дослідження*.*** Метою даної роботи є розробка та стандартизація складу і промислової технології отримання вискоочищеної гіалуронідази шляхом біосинтезу за допомогою штаму–продуценту Staphylococcus aureus № 318, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманого ферменту.

 Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі :

* провести пошук мікробіологічних джерел гіалуронідази та визначити найбільш перспективні з них з урахуванням активності продукування ферменту, складу поживного середовища, фізико-хімічних властивостей одержаного ферменту;
* теоретично та експериментально обгрунтувати оптимальні методи виділення і очищення гіалуронідази Staphylococcus aureus, визначити та стандартизувати технологічні режими одержання субстанції;
* вивчити фізико–хімічні, біохімічні, медико-біологічні властивості та стабільність одержаного препарату гіалуронідази;
* обгрунтувати склад лікарської форми на основі гіалуронідази Staphylococcus aureus;
* на підставі проведених досліджень розробити і стандартизувати технологію одержання високоочищеного стабільного ферменту та його лікарської форми;
	+ вивчити показники якості препарату «Прогіал»;
* провести попередні дослідження з вивчення специфічної фармакологічної дії гіалуронідази Staphylococcus aureus та препарату «Прогіал»;
* розробити проекти нормативно-технологічної та аналітичної нормативної документації на новий лікарський засіб;
* провести апробацію технології препарату в промислових умовах.

*Об'єкт дослідження* – субстанція гіалуронідази, отримана шляхом мікробіологічного біосинтезу за допомогою штаму-продуценту S. aureus №318, та ін'єкційна лікарська форма на її основі.

*Предмет дослідження* – виділення, очищення гіалуронідази з культуральної рідини штаму-продуценту S. aureus №318. Розробка і стандартизація складу та промислової технології одержання гілуронідази та її лікарської форми.

*Методи дослідження.* Фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, біофармацевтичні та мікробіологічні методи досліджень. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів*.*** Вперше в Україні вивчено залежність ферментативної активності гіалуронідази від штаму-продуценту, складу поживного середовища та умов культивування. Вперше запропоновано для стабілізації ферментативної активності мікробної гіалуронідази використовувати альбумін плазми людини як захисний фактор від дії протеолітичних ферментів. Вперше в Україні запропоновано методи стандартизації і визначення ферментативної активності розробленого препарату мікробної гіалуронідази «Прогіал». Вперше отриманий препарат з високою питомою активністю. З використанням фізико-хімічних та біофармацевтичних методів підтверджено структуру ферменту. Показана залежність фізико-хімічних властивостей ферменту від впливу ряду факторів (рН, температури, наявності солей важких металів та ін.). Вивчені основні фізико-хімічні показники ферменту: молекулярна маса, оптимуми температури та рН ферментативної активності, ізоелектрична точка; фермент проявляє переважно гіалуронідазну активність, майже не виявляє активності проти хондроїтину; максимальна швидкість реакції деполімерізації гіалуронату, константа Міхаеліса-Ментен.

На основі проведених комплексних наукових досліджень науково обгрунтовано склад та промислову технологію високоочищеного препарату мікробної гіалуронідази.

**Практичне значення отриманих результатів *.*** Розроблено і стандартизовано склад та промислову технологію препарату мікробної гіалуронідази «Прогіал». Склад і технологію стандартизовано у відповідних розділах аналітичної та технологічної документації. Технологія препарату апробована в умовах ЗАТ „Біолік” (м.Харків) (акт апробації від 18.06.2007р).

**Особистий внесок здобувача*.*** Особисто здобувачем здійснено пошук і аналіз даних наукової літератури щодо використання гіалуронідази у медичній практиці, номенклатури препаратів гіалуронідази в Україні та за кордоном, спектру їх терапевтичної дії, умов виробництва, впливу фізико-хімічних та технологічних факторів на стабільність препаратів гіалуронідази, а також сучасних медико–біологічних і фармакопейних вимог до таких препаратів.

 Проведено дослідження фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей гіалуронідази S.aureus, обгрунтовано і експериментально підтверджено склад і технологію одержання ін'єкційного препарату «Прогіал». Технологію препарату апробовано в умовах ЗАТ «Біолік» (м.Харків) (акт апробації від 18.06.2007р).

 Автором особисто проведено експериментальні дослідження з вивчення фізичних, фізико-хімічних властивостей одержаного ферменту та його лікарської форми, розроблено склад і раціональну промислову технологію препарату гіалуронідази у формі ліофілізованого порошку для ін'єкцій, розроблено відповідні розділи нормативної аналітичної документації на препарат.

 За участю автора розроблено методики якісного та кількісного аналізу діючих та допоміжних речовин, встановлено термін придатності препарату, проведено валідацію аналітичних методик контролю якості ферменту та його лікарської форми, розроблено технологічну документацію на препарат, проведено експериментальні дослідження з визначення токсикологічних та біофармацевтичних властивостей препарату.

 Валідацію аналітичних методик контролю якості проведено за консультативною допомогою специалістів ДП “Науково–експертний фармакопейний центр” .

**Апробація результатів дисертації*.*** Основні положення дисертації доповідалися на відкритій науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 2005) та III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Біотехнологія. Освіта. Наука. Практика» (Харків, 2006).

**Публікації*.*** За темою дисертації опубліковано 4 наукові роботи, у тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях та 1 тези доповідей.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

 **У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється в розробці та стандартизації промислової технології одержання та очищення гіалуронідази за допомогою мікробіологічного біосинтезу із використанням штаму-продуценту Staphylococcus aureus, та її лікарської форми, призначеної для лікування широкого спектру захворювань, пов’язаних з порушенням проникненості з’єднувальної тканини.**

* На підставі аналізу даних наукової літератури обгрунтовано доцільність розробки та впровадження у виробництво препарату гіалуронідази, отриманого шляхом мікробного біосинтезу.
* На підставі пошуку штамів-продуцентів гіалуронідази та вивчення активності продукування ними ферменту, складу поживних середовищ обгрунтовано можливість використання штаму Staphylococcus aureus №318 як продуценту гіалуронідази. Підібрано оптимальні поживні середовища та режими культивації;
* На підставі результатів фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і біофармацевтичних досліджень обгрунтовано оптимальні методи виділення, очищення стабілізації та склад препарату гіалуронідази, що продукується Staphylococcus aureus. Розроблена екологічно чиста біотехнологія одержання субстанції гіалуронідази, яка не містить контамінаційних агентів та прионів;
* Досліджені основні фізико-хімічні та біохімічні показники ферменту : молекулярна маса (84±2) кДа; оптимуми температури та рН ферментативної активності дорівнюють (38 ± 1,0ºС) і (6,2 ± 0,2 рН) відповідно; ізоелектрична точка ферменту знаходиться у межах (7,9 ± 0,05) рН; фермент проявляє переважно гіалуронідазну активність, майже не виявляє активності проти хондроітину; максимальна швидкість реакції деполімерізації гіалуронату 0,136 мкмоль/хв.; константа Міхаеліса-Ментен дорівнює 0,102 мкмоль. Показано гіалуронідазну активність препарату в умовах in vitro та in vivo.
* Розроблено склад та апаратурно оформлено технологію лікарської форми гіалуронідази Staphylococcus aureus у вигляді ліофілізованого порошку для ін’єкцій у ампулах. Технологію стандартизовано у проекті технологічного регламенту на виробництво;
* Вивчені показники стабільності препарату в процесі зберігання протягом терміну придатності. Розроблено проект АНД, у якому стандартизовано склад, запропоновані показники якості препарату та методики їх контролю, використаного як розчин для ін’єкцій. На підставі проведених досліджень запропоновано оптимальні режими зберігання препарату, визначено строк зберігання – 2 роки;
* При порівнянні отриманого препарату з використаним в даний час в Україні препаратом „Лідаза” (гіалуронідаза тваринного походження) показано зниження кількості білку в 4 – 5 разів, зниження кольоровості в 10 разів;
* Проведено попередні дослідження з вивчення специфічної фармакологічної дії гіалуронідази Staphylococcus aureus та препарату „Гіалуронідаза”. Встановлено, що LD50 становить 5440 ОД/кг маси тіла мишей. Встановлено залежність активності від дози введення та часу дії ферменту;
* Проведено перспективну валідацію технологічного процесу та валідовано аналітичні методики контролю якості. Розроблено проекти нормативно-технологічної та аналітичної нормативної документації на новий лікарський засіб „Гіалуронідаза” (АНД та проект технологічного тимчасового регламенту). Технологія препарату апробована в умовах ЗАТ „Біолік” (м.Харків) (акт апробації від 18.06.2007р).;
* Проведено апробацію технології препарату в промислових умовах.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. А. с. 1723121 СССР, МКИ С 12 N 9/14. Способ получения гиалуронидазы / Уваркина Т.П. (СССР). - № 4784556 ; заявл. 19.01.1990 ; опубл. 30.03.1992, Бюл.№ 9. – 8с.
2. А. с. 762435 СССР, МКИ С 12 К 1/06. Питательная среда для выращивания продуцентов гиалуронидазы / Шпокаускас А.К., Норейкене Ю.П. (СССР). - № 2728255/28-13 ; заявл. 14.02.1979 ; опубл. 07.09.1981, Бюл. № 33. – 6с.
3. А. с. 787032 СССР, МКИ А 61 К 37/56. Способ получения гиалуронидазы / Кускова З.Р. (СССР). - № 2728195/28-13 ; заявл. 26.12.1978 ; опубл. 15.12.1980, Бюл.№ 46. – 2с.
4. А. с. 623556 СССР, МКИ А 61 К 35/48. Способ получения гиалуронидазы / Левицкий А.П., Марусич В.А. (СССР). - № 2408813/28-13 ; заявл. 30.09.1976 ; опубл. 15.09.1978, Бюл.№34. – 2с.
5. А. с. 563433 СССР, МКИ С 12 D 13/10. Штамм Aspergillus awamori 451-50 – продуцент гиалуронидазы / Гендина С.Б., Коновалов С.А., Гребешова Р.Н., Патенко Н.Н. (СССР). - № 2173773/13; заявл. 04.09.1975 ; опубл. 30.06.1977, Бюл.№24. – 2с.
6. Валідація аналітичних методик и випробувань. // Держ. Фармакопея України / Держ. підпр. “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. –– Доп. 2. – Х., 2008. – С. 85.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид., доп.1. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 494 с.
8. Козлов Ю.А. Питательные среды в медицинской микробиологии / Козлов Ю.А. - М.,1950. – 243c.
9. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова 42-3.5:2004 - офіц.вид. – К. : Мін-во охорони здоров’я України, 2004. – 39с.
10. Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів : Настанова 42-02-2002 - офіц.вид. – К. : Мін-во охорони здоров’я України, 2002. – 48с.
11. Пат. 2126044 Российская Федерация, МПК C 12 N 9/26. Способ получения гиалуронидазы / Глазова Н.В. ; заявитель и патентообладатель Глазова Н.В. - № 95102697/13; заявл. 23.02.1995 ; опубл. 10.02.1999, Бюл.№4. – 6с.
12. Пат. 2054943 Российская Федерация, МПК А 61 К 35/48. Способ получения гиалуронидазы / Мезин И.А.; заявитель и патентообладатель Харьковское предприятие про производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек». - № 5043835/14 ; заявл. 30.03.1992 ; опубл. 27.02.1996, Бюл.№6. – 5с.
13. Пат. 2 027 759 Российская Федерация, МПК С 12 N 9/26. Способ получения гиалуронидазы / Пак В.Н., Офицеров В.И. ; заявители Пак В.Н., Офицеров В.И., патентообладатель Пак В.Н. - № 5025578/13 ; заявл. 03.02.1992 ; опубл. 27.01.1995, Бюл.№3. – 4с.
14. Пат. 2 090 207 Российская Федерация, МПК А 61 К 38/43. Способ получения гиалуронидазы / Сазыкин И.С. ; заявитель и патентообладатель Сазыкин И.С. - № 93039113/14; заявл. 30.07.1993 ; опубл. 20.09.1997, Бюл.№26. – 4с.
15. Пат. 2 219 240 Российская Федерация, МПК C 12 N 9/26. Способ получения препарата гиалуронидазы / Кулакова Е.Б. ; заявитель и патентообладатель Кулакова Е.Б. - № 2002129245/14; заявл. 01.11.2002 ; опубл. 20.12.2003, Бюл.№35. – 4с.
16. Пат. 2 045 279 Российская Федерация, МПК А 61 К 38/43. Способ получения препарата, обладающего гиалуронидазной активностью / Зеленков В.Н., Подгорный В.Ф. ; заявители Зеленков В.Н., Подгорный В.Ф., патентообладатель Зеленков В.Н. - № 5062633/14 ; заявл. 21.09.1992 ; опубл. 10.10.1995, Бюл.№28. – 4с.
17. Пат. 2174557 Российская Федерация, МПК C 12 N 9/26. Способ получения гиалуронидазы стрептококковой / Малофеева Т.П.; заявитель и патентообладатель предприятие по производству бакпрепаратов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН. - № 2000129001/14; заявл. 22.11.2000 ; опубл. 10.10.2001, Бюл.№28. – 4с.
18. Пептон сухой ферментативный для бактериологических целей : ГОСТ 13805–76. – [Чинний від 1976-01-01]. - М.: Изд-во стандартов, 1976. – 15с.
19. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / под ред. Н.В. Юргеля, А.М. Младенцева, А.В. Бурдейна, М.А. Гетьмана. – М., 2007.
20. Скворцов Е.В. Исследование методов получения концентратов белков ржи / Е.В. Скворцов, В.А. Фомина // Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications. - 2004. - Vol.5, No.1. – Р.36 – 38.
21. Сеннікова І.Г. Вивчення залежності фізико-хімічних властивостей тестикулярної гіалуронідази від способу її одержання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Сеннікова І.Г. – Х., 1995. – 20, [1] с.
22. Стандартизована процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту / О. І.Гризодуб, Д. А. Леонтьєв, Н. В. Денисенко, Ю. В. Підпружников. // Фармаком. – 2004. - № 3. - С. 3-17.
23. A complete set of hyaluronan fragments obtained from hydrolysis catalysed by hyaluronidase: application to studies of hyaluronan mass distribution by simple HPLC devices / Tranchepain F., Deschrevel B., Courel M. N. [et al.] // Anal. Biochem. – 2006. – Vol.348. – P.232–242.
24. A new phylogenetic group of Propionibacterium acnes / McDowell A., Perry A. L., Lambert P. A. [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2008. – Vol.57, Feb. – P.218 - 224.
25. Abramson C. Electrophoretic Characteristics of Staphylococcal Hyaluronate Lyase / Abramson C., Friedman H. // Journ. Of Bacteriology. – 1969, Feb. - P.715-718.
26. Akhtar Md. S. Streptococcus pneumoniae Hyaluronate Lyase Contains Two Non-cooperative Independent Folding/Unfolding Structural Domains: Characterization of Functional Domain and Iinhibitors of Enzyme / Akhtar Md. S., Bhakuni V. // Jorn. Biol. Chem. – 2003. – Vol.278, July. – P.25509 – 25516.
27. Anesthetic efficacy of a combination of hyaluronidase and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks / Ridenour S., Reader A., Beck M. [et al.] // Anesth. Prog. – 2001. –– Vol. 48, No.1.– P.9 – 15.
28. Baker D. G. Natural Pathogens of Laboratory Mice, Rats, and Rabbits and Their Effects on Research / Baker D. G. // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. - April. – Vol.11, No.2. – P.231–266.
29. Bascomb S. Use of Enzyme Tests in Characterization and Identification of Aerobic and Facultatively Anaerobic Gram-Positive Cocci / Bascomb S., Manafi M. // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. –– Vol.11, No.2. – P.318–340.
30. Berry A. M. Additive Attenuation of Virulence of Streptococcus pneumoniae by Mutation of the Genes Encoding Pneumolysin and Other Putative Pneumococcal Virulence Proteins / Berry A. M., Paton J. C. // Infect. Immun. – 2000. –– Vol.68, No.1.– P.133–140.
31. Biosynthesis of chondroitinase and hyaluronidase by different strains of Paracoccidioides brasiliensis / Assis C. M., Gandra R. F., Gambale W. [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2003. –– Vol.52, June.– P.479 - 481.
32. Boehmer H. The manipulation of immunity / Boehmer H., Nussenzweig M. C. // EMBO. – 2004. –– Vol.5, No.8. – P.766–771.
33. Boyd L. M. Injectable biomaterials and vertebral endplate treatment for repair and regeneration of the intervertebral disc / Boyd L. M., Carter A. J. // Eur. Spine Jorn. - 2006. –– Vol.15(Suppl 3), August.– P.414–421.
34. Bremer P.J. Staphylococcus aureus / Bremer P.J., Fletcher G.C., Osborne C. - New Zealand Institute for Crop and Food Research Limited, 2004. – 6p.
35. Brown D. R. Spreading Factors of Mycoplasma alligatoris, a Flesh-Eating Mycoplasma / Brown D. R., Zacher L. A., Farmerie W.G. // J. Bacteriol. – 2004. –– Vol.186, No.12. – P.3922–3927.
36. Brooker S. Human Hookworm Infection in the 21st Century / Brooker S., Bethony J., Hotez P. J. // Adv Parasitol. – 2004. – Vol.58. – P.197–288.
37. Brunson K.W. Pyrogenic Specificity of Streptococcal Exotoxins, Staphylococcal Enterotoxin, and Gram-Negative Endotoxin / Brunson K.W., Watson D.W. // Infeсtion and Immunity. - 1974. - Vol. 10, No. 2. - P. 347-351.
38. Butcher J. T. Valvulogenesis: the moving target / Butcher J. T., Markwald R. R. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2007. –– Vol.362, No.1484. – P.1489–1503.
39. Calvinho L.F. Potential virulence factors of Streptococcus dysgalactiae associated with bovine mastitis / Calvinho L.F., Almeida R.A., Oliver S.P. // Vet. Microbiol. - 1998. - Vol.61. - P.93-110.
40. Cell Wall and Secreted Proteins of Candida albicans: Identification, Function, and Expression / Chaffin W. L., López-Ribot J. L. , Casanova M. [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. –– Vol.62, No.1.– P.130–180.
41. Chaudhuri A. Hyaluronidase in the reduction of prolapsed colostomy / Chaudhuri A., Prasai A. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2003. –– Vol.85, No.3. – P.209.
42. Chen C. A Glimpse of Streptococcal Toxic Shock Syndrome from Comparative Genomics of S. suis 2 Chinese Isolates / Chen C., Tang J., Dong W. // PLoS ONE. -2007. - Vol. 2, No.3. - P.315.
43. Cheng J. Complications of joint, tendon, and muscle injections / Cheng J., Abdi S. // Tech. Reg. Anesth. Pain Manag. – 2007. –– Vol.11, No.3. – P.141–147.
44. Choice of Cell-Delivery Route for Skeletal Myoblast Transplantation for Treating Post-Infarction Chronic Heart Failure in Rat / Fukushima S., Coppen S. R., Lee J. [et al.] // PLoS ONE. – 2008. - Vol.3, No.8. – P.3071.
45. Chondroitin sulfate depolymerase and hyaluronidase activities of viridans streptococci determined by a sensitive spectrophotometric assay / Homer K.A., Denbow L., Whiley R.A. [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1993. - Vol.31. - P.1648-1651.
46. Cloning and nucleotide sequence of the Streptococcus pneumoniae hyaluronidase gene and purification of the enzyme from recombinant Escherichia coli / Berry A.M., Lock R.A., Thomas S.M. [et al.] // Infect. Immun. - 1994. - Vol.62. - P.1101-1108.
47. Coenonia anatina gen. nov., sp. nov., a novel bacterium associated with respiratory disease in ducks and geese / Vandamme P., Vancanneyt M., Segers P. [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1999. –– Vol.49, April. – P.867 – 874.
48. Comparative Genomics of Staphylococcus aureus Musculoskeletal Isolates /

Cassat J. E., Dunman P. M., McAleese F. [et al.] // Jorn. Bacteriol. – 2005. – Vol.187, No.2. – P.576–592.

1. Comparison of Pasteurella sP. simultaneously Isolated from Nasal and Transtracheal Swabs from Cattle with Clinical Signs of Bovine Respiratory Disease / DeRosa D. C., Mechor G. D., Staats J. J. [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2000. – Vol.38, No.1. – P.327–332.
2. Complete genome sequence of Clostridium perfringens, an anaerobic flesh-eater / Shimizu T., Ohtani K., Hirakawa H. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. –– Vol.99, No.2. – P.996–1001.
3. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom / Markovic-Housley Z., Miglinerini G., Soldatova L [et al.] // Structure (London). – 2000. – Vol.8. – P.1025–1035.
4. Csoka T.B. Hyaluronidases in tissue invasion / Csoka T.B., Frost G.I., Stern R. // Invasion Metastasis. - 1997. – Vol.17. – P.297–311.
5. Cummins C.S. Priopionibacterium Orla-Jensen 1907, 337AL / Cummins C.S., Johnson J.L. // Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. - 1986. - Vol. 2 (Sneath, P.H.A., Ed.). - 1353P.
6. Cunningham M. W. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections / Cunningham M. W. // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. –– Vol.13, No.3. – P.470–511.
7. Decreased Virulence of a Pneumolysin-Deficient Strain of Streptococcus pneumoniae in Murine Meningitis / Wellmer A., Zysk G., Gerber J. [et al.] // Infect. Immun. – 2002. –– Vol.70, No.11. – P.6504 –6508.
8. Deep neck infection complicating lymphadenitis caused by Streptococcus intermedius in an immunocompetent child / Rigante D., Spanu T., Nanni L. [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol.6. – P.61.
9. Dinges M.M. Exotoxins of Staphylococcus aureus / Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. // Clinical Microbiology Reviews. - 2000. - Jan. - P. 16–34.
10. Dressler F. Photometrische methode zur bestimmung von glucosamin und galactosamin aus den glycoproteinen des blutserums // Z. Med. Lab. Diagn. – 1985. – Vol. 26, No.4. – P.315 – 320.
11. Dunn M. S. Quantitative investigations of amino-acids and peptides / Dunn M. S., Loshakoff A. // Jorn. Biol. Chem. - 1937. - Vol. 117. - P. 381.
12. Horizontal Slice Preparation of the Retina / Enoki R., Jakobs T.C., Koizumi A. // Jorn. Vis. Exp. – 2006. – Vol.1. – P.108.
13. Evans R.J. Treatment Approaches for Interstitial Cystitis: Multimodality Therapy // Rev. Urol. – 2002. – Vol.4(Suppl 1). – P.16–20.
14. Examination of synovial fluid and serum hyaluronidase activity as a joint marker in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients (by zymography) / Nagaya H., Ymagata T., Ymagata S. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – March. – Vol.58, No.3. – P.186–188.
15. Fahmi A. Administering an eye anaesthetic: principles, techniques, and complications / Fahmi A. , Bowman R. // Community Eye Health. – 2008. –– Vol.21, No.65. – P.14–17.
16. Fitzgerald T.J. Further evidence for hyaluronidase activity of Treponema pallidum / Fitzgerald T.J., Gannon E.M. // Can. J. Microbiol. - 1983. - Vol.29, No.11. - P.1507-1513.
17. Flatt A. E. The Vikings and Baron Dupuytren's disease / Flatt A. E. // Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent). – 2001. –– Vol.14, No.4. – P.378–384.
18. Genetic relationships among the different phenotypes of Streptococcus dysgalactiae strains / Vieira V.V., Teixeira L.M., Zahner V. [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. –– 1998. – Vol.48, October. – P.1231 - 1243.
19. Genome of the Bacterium Streptococcus pneumoniae Strain R6 / Hoskins J., Alborn W.E., Arnold J. [et al.] // Jorn. Bacteriol. – 2001. ––Vol.183, No.19. – P.5709–5717.
20. Gillespie S.H. Pathogenesis of pneumococcal infection / Gillespie S.H., Balakrishnan I. // Jorn. Med. Microbiol. – 2000. – December. - Vol.49. – P.1057 - 1067.
21. Hafiz S. Clostridium difficile: isolation and characteristics / Hafiz, S., Oakley, C.L. // Jorn. Med. Microbiol. - 1976. - Vol.9. - P.129-136.
22. Hajjaji H. Chondrocytes, synoviocytes and dermal fibroblasts all express PH-20, a hyaluronidase active at neutral pH // Arthritis Res. Ther. – 2005. – Vol.7, No.4. – P. 756–768.
23. Hechter O. Studies on spreading factors. I. The importance of mechanical factors in hyaluronidase action in skin. // Jorn. Exp. Med. - 1947. – Vol.85, January. - P.77 – 97.
24. Hill J. Purification and properties of streptococcal hyaluronate lyase / Hill J. // Infection and Immunity. - 1976. – September. - P.726 – 735.
25. Hiyama K. Crystallization and some properties of chondroitinase from Arthrobacter aurescens / Hiyama K., Okada S. // The journal of biological chemistry. - 1975.- Vol.250, No. 5. - P.1824 – 1828.
26. HYAL1 and HYAL2 Inhibit Tumour Growth In Vivo but Not In Vitro / Wang F., Grigorieva E.V., Li J. [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – Vol.3, No.8. – P.3031.
27. Hyaluronan-Dependent Pericellular Matrix / Evanko S.P., Tammi M.I., Tammi R.H. [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2007. – Vol.59, No.13. – P.1351–1365.
28. Hyaluronan in Limb Morphogenesis / Li Y., Toole B.P., Dealy C.N. [ et al.] // Dev. Biol. – 2007. – Vol.305, No.2. – P.411–420.
29. Hyaluronidase and chondroitin sulphatase production by different species of candida / Shimizu M.T., Jorge A.O.C., Unterkircher C.S. [et al.] // Jorn. Med. Vet. Mycol. - 1995. - Vol.33. - P.27-31.
30. Hynes W.L. Analysis of a second bacteriophage hyaluronidase gene from Streptococcus pyogenes: evidence for a third hyaluronidase involved in extracellular enzymatic activity / Hynes W.L., Hancock L., Ferretti J.J. // Infect. Immun. - 1995. - Vol.63. - P.3015-3020.
31. Hyperinvasive neonatal group B streptococcus has arisen from a bovine ancestor / Bisharat N., Crook D. W., Leigh J. [et al.] // Jorn. Clin. Microbiol. - 2004. – Vol.42. – P.2161-2167.
32. Identification of a Novel Chondroitin Hydrolase in Caenorhabditis elegans / Kaneiwa T., Yamada S., Mizumoto S. [et al.] // Jorn. Biol. Chem. – 2008. – Vol.283, May. – P.14971 – 14979.
33. In vitro and in vivo assays for osteoclast apoptosis / Akiyama T., Miyazaki T., Bouillet P. [et al.] // Biol. Proced. Online. – 2005. – Vol.7. – P.48–59.
34. Insights into the Mechanism of Action of Hyaluronate Lyase: Role Of C-Terminal Domain and Ca2+ in the Functional Regulation of Enzyme / Bannoehr J., Ben Zakour N. L., Waller A. S. [et al.] // Jorn. Biol. Chem. – 2006. – Vol.281, September. – P.28336 – 28344.
35. Interfacial behaviour of bovine testis hyaluronidase / Belem-Gonçalves S., Tsan P., Lancelin J.M. [ et al.] // Biochem. Jorn. – 2006. – Vol.398(Pt 3), September. – P.569–576.
36. Intravesical Treatments of Bladder Cancer: Review / Shen Z., Shen T., Wientjes M.G. [et al.] // Pharm. Res. – 2008. – Vol.25, No.7. – P.1500–1510.
37. Irreversible thermal denaturation of lipase from Candida rugosa / Shnyrov V.L., Martinez L.D., Lyubarev A.E. [et al.] // Thermochimica Acta. – 1999. – Vol.325. – P.143 – 149.
38. Irreversible thermal denaturation of uridine phosphorylase from Escherichia coli K-12 / Lyubarev A.E., Kurganov B.I., Burlakova A.A. [et al.] // Biophysical Chem. – 1998. – Vol.70. – P. 247 – 257.
39. Isolation and characterization of hyaluronidase from Streptococcus uberis / Schaufuss P., Sting R., Schaeg W. [et al.] // Zent.bl. Bakt. Hyg. - 1989. - Vol.271. - P.46-53.
40. Jeanloz Ed. R.W. Amino Sugars : The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars / Jeanloz Ed. R.W., Balazs E.A. – London : Acad. Press, 1969. – Vol. 1A. – 430p.
41. Jedrzejas M.J. Pneumococcal Virulence Factors: Structure and Function / Jedrzejas M.J. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2001. – Vol.65, No.2. – P.187–207.
42. Johnson S. M. Distribution of Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma salivarium in the Synovial Fluid of Arthritis Patients / Johnson S. M., Bruckner F., Collins D. // Jorn. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol.45, No.3. – P.953–957.
43. Kaull R. Improving the shelf life of enzymes by storage under anhydrous apolar solvent / Kaull R., Mattiasson B. // Biotechnology Techniques. - 1993. - Vol.7, No.8. – P. 191 – 195.
44. Kreil G. Hyaluronidases – a group of neglected enzymes. // Protein Sci. - 1995. - Vol.4. - P.1666-1669.
45. L-Ascorbic Acid 6-Hexadecanoate, a Potent Hyaluronidase Inhibitor: X-Ray Structure And Molecular Modeling Of Enzyme-Inhibitor Complexes / Alexander Botzki, Daniel J. Rigden, Stephan Braun [et al.] // Jorn. Biol. Chem. – 2004. – Vol.279, October. – P.45990 – 45997.
46. Leonard B. A. B. Production of Stabilized Virulence Factor-Negative Variants by Group A Streptococci during Stationary Phase / Leonard B. A. B., Woischnik M., Podbielski A. // Infect. Immun. – 1998. – Vol.66, No.8. – P.3841–3847.
47. Lewis R. F. Group C streptococci isolated from throat swabs: a laboratory and clinical study / Lewis R. F., Balfour A. E. // Jorn. Clin. Pathol. – 1999. –– Vol.52, No.4. – P.264–266.
48. Li S. Hyaluronan binding and degradation by Streptococcus agalactiae hyaluronate lyase / Li S., Jedrzejas M. J. // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol.276 – P.41407 -41416.
49. Linhardt R.J. Polysaccharide lyases / Linhardt R.J., Galliher P.M., Cooney C.L. // Appl. Microbiol. Biotechnol. - 1986. - Vol.12. - P.135-176.
50. Maytin E.V. Hyaluronan Participates in the Epidermal Response to Disruption of the Permeability Barrier in Vivo / Maytin E.V., Chung H. H., Seetharaman V. M. // Am. Jorn. Pathol. – 2004. – Vol.165, No.4. – P.1331–1341.
51. Mechanism of Glycosaminoglycan-Mediated Bone and Joint Disease : Implications for the Mucopolysaccharidoses and Other Connective Tissue Diseases / Simonaro C. M., D’Angelo M., He X. [et al.] // Am. Jorn. Pathol. – 2008. – Vol.172, No.1. – P.112–122.
52. Mechanism of Hyaluronan Degradation by Streptococcus pneumoniae Hyaluronate Lyase. Structures of Complexes With the Substrate / Jedrzejas M. J., Mello L. V., Groot B. L. [et al.] // Jorn. Biol. Chem. – 2002. - Vol.277, No.7. – P.28287 – 28297.
53. Molecular genetic analysis of the nagH gene encoding a hyaluronidase of Clostridium perfringens / Canard B., Garnier T., Saint-Joanis B. [et al.] // Mol. Gen. Genet. - 1994. - Vol.243. - P.215-224.
54. Multilocus analysis of extracellular putative virulence proteins made by group A Streptococcus: Population genetics, human serologic response, and gene transcription / Reid S. D., Green N. M., Buss J. K. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol.98, No.13. – P.7552–7557.
55. Mundy L. M. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial Resistance / Mundy L. M., Sahm D. F., Gilmore M. // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – Vol.13, No.4. – P.513–522.
56. Murdoch D. A. Gram-Positive Anaerobic Cocci / Murdoch D. A. // Clin. Microbiol. Rev. – 1998. – Vol.11, No.1. – P.81–120.
57. Occurence of extracellular hyaluronic acid and hyaluronate lyase in streptococci of groups A, B, C, and G / Gunther, E., Ozegowski, J.-H., Kohler, W. // Zent.bl. Bakteriol. - 1996. - Vol.285. - P.64-73.
58. Ohya T. Novel hyaluronidase from Streptomyces / Ohya T., Kaneko Y. // Biochim. Biophys. Acta. - 1970. - Vol.198. - P.607-609.
59. Olson C. Emergency treatment of paraphimosis // Can. Fam. Physician. – 1998. – Vol.44, No.6. – P.1253-4, 1257.
60. Patent Application 0 193 330 Europe, IC C 12 P 19/24. Hyaluronidase, isolation and pharmaceutical use thereof, and pharmaceutical and veterinary formulations containing it / Edwards J., Sawyer R.T. - № 86301092.2; Заявл.: 17.02.1986 ; Опубл. : 03.09.1986. – 15p.
61. Patent 6 428 785 USA, IC A61K 038/54. Method and composition for treating prostate cancer / Gokcen M. - № 428375 ; Заявл.: 28.10.1999; Опубл. : 06.08.2002. – 6p.
62. Patent 4 645 668 USA, IC A61K 037/48. Method for the prevention and treatment of scars with enzymes / Pinnell S.R. - № 716742; Заявл.: 27.03.1985; Опубл. : 24.02.1987. – 6p.
63. Patent 5 116 615 USA, IC A61K 037/62. Method for treating benign prostatic hypertrophy / Gokcen M., et al. - № 707628; Заявл.: 30.05. 1991; Опубл. : 26.05.1992. – 14p.
64. Patent 6 193 963 USA, IC A61K 038/00. Method of treating tumor-bearing patients with human plasma hyaluronidase / Stern R. et al. - № 916935 ; Заявл.: 2108.1997 ; Опубл. : 27.02.2001. – 38p.
65. Patent 4 258 134 USA, IC C12N 009/26. Novel hyaluronidase BMP-8231 and production thereof / Yoshida K., Fujii T., Kikuchi H. - № 035719; Заявл.: 03.05.1979; Опубл. : 24.03.1981. – 12p.
66. Patent 4 191 748 USA, IC A61K 037/48. Novel medicinal composition, especially for the treatment of cellulitis / Holzmann D. - № 707628; Заявл.: 24.01.1978; Опубл. : 04.03.1980. – 6p.
67. Patent 4 568 543 USA, IC A61K 037/48. Pharmaceutical composition containing a fibrinolytic agent and a diffusion factor, useful for the treatment of myocardial infarction / Borrelli F., et al. - № 669462; Заявл.: 08.11.1984; Опубл. : 04.02.1986. – 4p.
68. Patent 3 728 223 USA, IC C12N 9/00. Production of hyaluronidase from a strain of Streptomyces / Kaneko Y., Ohya T., Amano G. - № 187851; Заявл.: 19.11.1999 ; Опубл. : 26.08.2003. – 10p.
69. Patent 2806815 USA, IC C12N 9/96. Stabilized hyaluronidase / Singher H.O., Lowy R.S. - № 501001; Опубл. : 17.09.1957. – 4p.
70. Patent 6 610 292 USA, IC A61K 038/46. Use of hyaluronidase in the manufacture of an ophthalmic preparation for liquefying vitreous humor in the treatment of eye disorders / Karageozian H. et al. - № 444003; Заявл.: 19.11.1999 ; Опубл. : 26.08.2003. – 31p.
71. Pecharki D. Role of hyaluronidase in Streptococcus intermedius biofilm / Pecharki D., Petersen F. C., Scheie A. Aa. // Microbiology. – 2008. – Vol.154, No.3. – P.932 - 938.
72. Phospholipase, proteinase and haemolytic activities of Candida albicans isolated from oral cavities of patients with type 2 diabetes mellitus / Tsang C. S. P., Chu F. C. S., Leung W. K. [et al.] // Jorn. Med. Microbiol. – 2007. – Vol.56, No.10. – P.1393 - 1398.
73. Polysaccharide Lyase: Molecular Cloning, Sequencing, and Overexpression of the Xanthan Lyase Gene of Bacillus sp. Strain GL1 / Hashimoto W., Miki H., Tsuchiya N. [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2001. – Vol.67, No.2. – P.713–720.
74. Population Genetic Structure of the Staphylococcus intermedius Group: Insights into agr Diversification and the Emergence of Methicillin-Resistant Strains / Bannoehr J., Ben Zakour N. L., Waller A. S. [et al.] // Jorn. Bacteriol. – 2007. – Vol.189, No.23. – P.8685–8692.
75. Population Structure of Enterococcus faecium Causing Bacteremia in a Spanish University Hospital: Setting the Scene for a Future Increase in Vancomycin Resistance? / Coque T. M., Willems R. J. L., Fortún J. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol.49, No.7. – P.2693–2700.
76. Prince C. W. Roles of hyaluronan in bone resorption // BMC Musculoskelet Disord. – 2004. – Vol.5. – P.12.
77. Princewell T.J.T. Examination of bovine faeces for the isolation and

identification of Clostridiumspecies / Princewell T.J.T., Agba M.I. // Journal of Applied Microbiology. - 1982. - Vol.52. - P.97-102.

1. Purification and characterization of hyaluronidase from Streptococcus dysgalactiae / Hamai A., Morikawa K., Horie K. [et al.] // Agric. Biol. Chem. - 1989. - Vol. 53, No. 8. - P. 2163 – 2168.
2. **Purification and partial characterization of hyaluronidase from five pace snake (Agkistrodon acutus) venom / Xu X., Wang X.S., Xi X.T. [et al.] // Toxicon. - 1982. - Vol.20, No.6. - P.973 - 981.**
3. Purification and Properties of Bacterial Chondroitinases and Chondrosulfatases / Yamagato T., Saito H., Habuchi O. [et al.] // The Journ. Of Biological Chemistry. - 1968. - Vol. 243, No. 7. - P. 1523-1535.
4. Purification and properties of staphylococcal hyaluronidase / Kvesitadze G.I., Broladze G.L., Mikanadze Iu.S. [et al.] // Antibiot. Med. Biotekhnol. - 1986. - Vol.31, No.2. - P.138 – 141.
5. Pseudomonas mosselii sp. nov., a novel species isolated from clinical specimens / Dabboussi F., Hamze M., Singer E. [et al.] // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2002. – Vol.52, No.3. – P.363 - 376.
6. Ramanaiah M. Isolation and characterization of hyaluronidase from scorpion (Heterometrus fulvipes) venom / Ramanaiah M., Parthasarathy P.R., Venkaiah B. // Biochem Int. - 1990. - Vol.20, No.2. – P.301 - 310.
7. Recommended minimal standards for description of new staphylococcal species / Freney J., Kloos W. E., Hajek V. [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1999. – Vol.49, No.4. – P.489 - 502.
8. Retrobulbar anesthesia: the role of hyaluronidase / Nicoll J.M., Treuren B., Acharya P.A. [et al.] // Anesth Analg. – 1986. – Vol.65, No.12. – P.1324–1328.
9. Roberts J.E. Improved peribulbar anaesthesia with alkalinization and hyaluronidase / Roberts J.E., MacLeod B.A., Hollands R.H. // Can. J. Anaesth. – 1993. – Vol.40, No.9. – P.835–838.
10. Robertson W. van B. Mucinase: A bacterial enzyme which hydrolyzes synovial fluid mucin and other mucins / Robertson W. van B. , Ropes M. W. , Bauer W. // J. Biol. Chem. - 1940. - Vol.133. - P.261-276.
11. Rom M. New Findings in Bladder and Prostate Cancer: Highlights of the 22nd Annual Congress of the European Association of Urology, March 21–24, 2007, Berlin, Germany / Rom M., Kuehhas F. E., Djavan B. // Rev. Urol. - 2007. – Vol.9, No.4. – P.214–219.
12. Rosenberg Ian M. Protein analysis and purification : benchtop techniques / Rosenberg Ian M. – Birkhäuser Boston, USA, 1996. – 458p.
13. Rowley S. Sub-Tenon's local anaesthesia: the effect of hyaluronidase / Rowley S., Hale J., Finlay R. // Br. Jorn. Ophthalmol. – 2000. – Vol.84, No.4. – P.435–436.
14. Schwartz S. G.Pharmacotherapies for Diabetic Retinopathy: Present and Future / Schwartz S. G., Flynn H. W. // Exp. Diabetes Res. – 2007. – Vol.2007. – P.52487.
15. Schwartz1 S. G. Pharmacotherapies for Diabetic Retinopathy: Present and Future / Schwartz1 S. G., Flynn H. W. // Exp. Diabetes Res. – 2007. – P.52487.
16. Serwer P. Evolution and the complexity of bacteriophages // Virol. Jorn. – 2007. – Vol.4. – P.30.
17. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy / Smith M. M., Cake M. A., Ghosh P. [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol.47, No.8. – P.1172–1178.
18. Skalka B. Hyaluronidase test in the diagnosis of staphylococci. // Vet. Med. (Prague). - 1985. -Vol.30. - P.373-378.
19. Stabilization of proteolytic enzymes in solution / Feder J., Kochavi D., Anderson R. G. [et al.] // Biotechnology and Bioengineering. - 1978. - Vol.20, Issue 12. - P.1865 – 1872.
20. Staphylococcus nepalensis sp. nov., isolated from goats of the Himalayan region / Spergser J., Wieser M., Täubel M. [et al.] // Int. Jorn. Syst. Evol. Microbiol. – 2003. – Vol.53, No.11. – P.2007 - 2011.
21. Starr C. R. Role of Hyaluronidase in Subcutaneous Spread and Growth of Group A Streptococcus / Starr C. R., Engleberg N. C. // Infect. Immun. – 2006. – Vol.74, No.1. – P.40–48.
22. Structure and Flexibility of Streptococcus agalactiae Hyaluronate Lyase Complex with Its Substrate. Insights into the Mechanism of Processive Degradation of Hyaluronan / Mello L. V., Groot B. L., Li S. [et al.] // Jorn. Biol. Chem. – 2002. – Vol.277, No. 9. – P.36678 – 36688.
23. Tam Y.C. Purification and characterization of hyaluronidase from oral Peptostreptococcus species / Tam Y.C., Chan E.C.S. // Infection and Immunity. - 1985. - Feb. - P.508 – 513.
24. Tammi M. I. Hyaluronan and Homeostasis: A Balancing Act / Tammi M. I., Day A. J., Turley E. A. // Jorn. Biol. Chem. – 2002. – Vol.277, No.2. – P.4581 – 4584.
25. The effect of hyaluronidase on peribulbar block / Crawford M., Kerr W.J.// Anaesthesia. – 1994. – Vol.49, No.10. – P.907–908.
26. The European Pharmacopeia. – 5th Ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005. – 3906p.
27. The hyaluronate lyase of Staphylococcus aureus – a virulence factor? / Makris G., Wright J.D., Ingham E. [et al.] // Microbiology. - 2004. - Vol.150. - P.2005 – 2013.
28. The United States Pharmacopeia. / The National Formulary. USP 30/ NF 25. – Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc., 2007. – 3553p.
29. **The purification and characterisation of hyaluronidase from the venom of the honey bee, Apis mellifera / Kemeny D.M., Dalton N., Lawrence A.J. [et al.] // European Journ. of Biochemistry. - 1984. - Vol. 139. - P. 217-223.**
30. The role of mobile protons in negative ion CID of oligosaccharides / Zaia J., Miller M. J. C., Seymour J. L. [et al.] // Jorn. Am. Soc. Mass. Spectrom. – 2007. – Vol.18, No.5. – P.952–960.
31. Thomson I. Addition of hyaluronidase to lignocaine with adrenaline for retrobulbar anaesthesia in the surgery of senile cataract // Br. Jorn. Ophthalmol. – 1988. – Vol.72, No.9. – P.700–702.
32. Timoney J.F. P9, a temperate bacteriophage of Streptococcus equi / Timoney J.F., Tiwari R., Artiushin S. // International Congress Series. – 2006. - Volume 1289, No.4. – P.165-168.
33. Toole B. P. Hyaluronan and Tumor Growth / Toole B. P., Hascall V. C. // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol.161, No.3. – P.745–747.
34. Tran H. A. Fulminant Clostridium septicum myonecrosis in well controlled diabetes: a case report / Tran H. A., Myint E. // Jorn. Med. Case reports. – 2007. – Vol.1. – P.119.
35. Trickett J. P. Paradoxical outcome after use of hyaluronate barrier to prevent intra-abdominal adhesions / Trickett J. P., Rainsbury R. M., Green R. // J. R. Soc. Med. – 2001. – Vol.94, No.4. – P.183–184.
36. Vitamin C Inhibits the Enzymatic Activity of Streptococcus pneumoniae Hyaluronate Lyase / Li S., Taylor K. B., Kelly S. J. [et al.] // Jorn. Biol. Chem. – 2001. – Vol.276, No.4. – P.15125 – 15130.
37. Wagner P. L. Bacteriophage Control of Bacterial Virulence / Wagner P. L. , Waldor M. K. // Infect. Immun. – 2002. – Vol.70, No.8. – P.3985–3993.
38. Watanabe N. Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats / Watanabe N., Oonuki Y. // Environ. Health Perspect. – 1999. – Vol.07, No.7. – P.539–544.
39. White D.C. Extraction, Characterization, and Cellular Localization of the Lipids of Staphylococcus aureus / White D.C., Frerman F.E. // Journ. of bacteriology. - 1967. - Dec. - P. 1854 - 1867.
40. Wound Healing in Patients With Cancer / Payne W. G., Naidu D. K., Wheeler C. K. [et al.] // Eplasty. – 2008. – Vol.8, No.9.
41. Zwaan C. Mechanisms of cell death in acute myocardial infarction: pathophysiological implications for treatment / Zwaan C., Daemen M.J.A.P., Hermens W.Th. // Neth. Heart J. – 2001. -– Vol.9, No.1. – P.30–44.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>