

ВЕТЕРИНАРНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал
теоретических и экспериментальных
исследований в области ветеринарной
фармакологии и токсикологии



Издается
с июня 2017 года
Периодичность
выпуска —
4 номера в год
Свидетельство
о регистрации
ПИ № ФС 77-69340
от 6 апреля 2017 г.

№ 2 (31) • 2025

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Дизайн рекомбинантного полиэпитопного белка-антигена бычьего коронавируса и ротавируса

Петруша Я. В., Потапович М. И.,

Прокулевич В. А. 8

Биоинформационный дизайн иммуногенного белка, содержащего эпитопы бычьего ротавируса

Петруша Я. В., Потапович М. И.,

Прокулевич В. А. 27

Фармакокинетика лекарственного препарата ОФТАЛЬМИКА® капли глазные

Енгашев С. В., Енгашева Е. С., Комаров А. А.,

Шилкин А. Г., Войтеха М. А., Мочалова У. Э.,

Гончарова Е. Н. 46

Референтные интервалы массовых коэффициентов органов песчанок и их абсолютных значений

Симонова Е. В., Султанова К. Т. 57

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оптимальные методы эвтаназии лошадей-продуцентов иммунных сывороток

Иванятов Е. Ю., Шамин И. В., Свинцов Р. А.,

Овчинникова М. В., Абрамова Е. Г.,

Разживин А. В. 71

Способ профилактики каннибализма у индеек в условиях птицефабрики

Мельникова Н. В. 84

Научная статья
УДК 617.7: 615.015.5

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОФТАЛЬМИКА® КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

Сергей Владимирович Енгашев*, Екатерина Сергеевна Енгашева^{*, **},
Александр Анатольевич Комаров^{***}✉, Алексей Германович Шилкин^{****},
Мария Александровна Войтеха^{****}, Ульяна Эдуардовна Мочалова^{****},
Елизавета Николаевна Гончарова^{*****}

*Московская государственная академия ветеринарной медицины
и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия

**ВНИИВСГЭ — филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия

***Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ),
Москва, Россия, akomarov1965@gmail.com✉

****Ветеринарная клиника «Центр ветеринарной офтальмологии
доктора Шилкина А. Г.», Москва, Россия

*****МИП «Академия инноваций», Москва, Россия

Аннотация. Проведено исследование по изучению фармакокинетики действующего вещества лекарственного препарата ОФТАЛЬМИКА® капли глазные после применения кроликам. Лекарственный препарат ОФТАЛЬМИКА® капли глазные (Ophthalmica eye drops), разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита» (Россия), содержит в 1 мл гатифлоксацина сесквигидрата — 5 мг, а также вспомогательные вещества. Методология исследования заключалась в применении препарата животным с последующим отбором биологических образцов в заданные сроки, их анализе на содержание действующего вещества препарата ОФТАЛЬМИКА® капли глазные и оценке полученных значений. Для целей определения гатифлоксацина в частях глаза был выбран метод ВЭЖХ—МС/МС, ввиду его универсальности, селективности и чувствительности. Действующее вещество препарата ОФТАЛЬМИКА® капли глазные проникает в роговицу глаза, конъюнктиву, в корень радужки и внутриглазную жидкость кроликов и содержится в этих тканях в течение 8 часов. Максимальное содержание гатифлоксацина наступает через час после применения для конъюнктивы, роговицы и внутриглазной жидкости. Наибольшая концентрация гатифлоксацина была обнаружена в роговице глаза и составила 3428 нг/г. Наиболее низкие концентрации гатифлоксацина были обнаружены во внутриглазной жидкости — 358 нг/г через 1 ч после применения препарата и снизились до 27 нг/г по истечению 8 ч после применения препарата. При наружном применении препарат не всасывается в системный кровоток, оказывает местное антимикробное действие и сохраняет терапевтическую эффективность в течение 8 часов.

Ключевые слова: лекарственный препарат ОФТАЛЬМИКА® капли глазные, гатифлоксацин, фармакокинетика, глазные болезни, кошки, собаки

Перечень сокращений и обозначений

ДВ — действующее вещество

ВЭЖХ—МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием;

МІС — минимальная ингибирующая концентрация.

Вопросы рациональной фармакотерапии офтальмологических заболеваний до настоящего вре-

мени остаются одной из актуальных ветеринарно-биологических проблем. Это обусловлено тем, что воспалительные заболевания — самые распространенные офтальмологические патологии [4, 7, 9].

Одним из важнейших критериев в оценке эффективности антибактериального препарата при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз является его концентрация в конъюнктиве и роговице при конъюнктивитах, кератитах, язвах и эрозиях роговицы, а также проникновение действующего

ющего вещества во влагу передней камеры глаза и в радужную оболочку при иридоциклитах и увеитах [7].

В гуманной офтальмологии несколько лет назад появился новый офтальмоантибиотик — гатифлоксацин. Он обладает значительно большей клинической эффективностью при лечении глазных инфекций у человека по сравнению с другими фторхинолонами [3, 6, 8].

Лекарственный препарат ОФТАЛЬМИКА® капли глазные (Ophthalmica eye drops), разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита» (Россия), содержит в 1 мл гатифлоксацина сесквигидрата — 5 мг, а также вспомогательные вещества. Назначается собакам и кошкам для лечения и профилактики бактериальных, хламидийных, микоплазменных офтальмологических заболеваний, при попадании инородных тел, при операциях на глазном яблоке и веках в предоперационном и послеоперационном периоде, в комплексном лечении герпесвируса и офтальмохламидиоза у кошек и синдрома сухого глаза у собак, а также при отсутствии эффекта при лечении другими антимикробными препаратами.

Гатифлоксацин, относящийся к фторхинолонам IV поколения, обладает широким спектром антибактериальной активности, эффективен против большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, атипичных микроорганизмов и некоторых анаэробов, в том числе хламидий и микоплазм. Механизм действия гатифлоксацина заключается в ингибировании топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV бактерий [5]. В ветеринарной офтальмологии сведения об экстра- и интраокулярной фармакокинетики гатифлоксацина крайне скудны. Низкая изученность проблемы послужила поводом для проведения широких исследований в глазном применении гатифлоксацина у домашних животных.

В настоящее время препарат не имеет аналогов на Российском ветеринарном рынке и представляет значительный интерес для широкого круга ве-

теринарных врачей практикующих лечение глазных инфекций у животных.

Цель исследования: оценить фармакокинетику гатифлоксацина, входящего в состав лекарственного препарата для ветеринарного применения ОФТАЛЬМИКА® капли глазные после применения кроликам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования выполнялись согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. N101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения». Также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS123), Strasbourg, 1986).

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами.

Исследования проводились на базе ООО «МИП «Академия инноваций» (г. Москва) и Центра содержания животных ООО «СВС-Н» (г. Сергиев Посад). Опыт проведен с участием 10 кроликов. Сведения об экспериментальных животных указаны в таблице 1.

Препарат закапывали по 1 капле в конъюнктивальный мешок однократно. Схема исследования, режим дозирования и отбора проб представлены в таблице 2.

Пробы конъюнктивы, роговицы, внутриглазной жидкости и корня радужки глаз кроликов отбирали с помощью микрохирургического инструментария (рис. 1, 2).

Таблица 1

Сведения об экспериментальных животных

	Вид исследования
	Изучение фармакокинетики д. в. препарата
1	2
Целевой вид	кролики
Пол	♂♀

Окончание табл. 1

1	2
Порода	Шиншилла
Возраст	2 г
Масса*	5,6—6,2 кг
Количество	10

* Масса всех животных находилась в пределах заданного диапазона, при этом группы сформированы таким образом, чтобы отклонение индивидуальных масс тела от среднего в группе не превышало 20 %.

Таблица 2

Схема исследования и режим дозирования

Контрольная точка	Проводимые манипуляции
До применения препарата	Взятие контрольных проб роговицы, внутриглазной жидкости, конъюнктивы, корня радужки глаз у 1 кролика (контрольное животное)
Индивидуальное применение препарата	Индивидуальное нанесение препарата опытной группе (9 животных) закапывание по 1 капле в конъюнктивный мешок
через 1 ч после применения препарата	Взятие проб роговицы, внутриглазной жидкости, конъюнктивы, корня радужки глаз у 3 животных (по 2 образца от одного животного)
через 4 ч после применения препарата	Взятие проб роговицы, внутриглазной жидкости, конъюнктивы, корня радужки глаз у 3 животных (по 2 образца от одного животного)
через 8 ч после применения препарата	Взятие проб роговицы, внутриглазной жидкости, конъюнктивы, корня радужки глаз у 3 животных (по 2 образца от одного животного)



Рис. 1. Отбор проб конъюнктивы у кролика



Рис. 2. Отбор проб роговицы: выкраивание роговичного лоскута

Отбор проводили в индивидуальные пронумерованные и заранее взвешенные полипропиленовые пробирки с завинчивающейся крышкой объемом 15 мл. Все образцы были переданы в лабораторию в замороженном виде. Для целей определения гатифлоксацина в частях глаза был выбран метод ВЭЖХ—МС, ввиду его универсальности, селективности и чувствительности.

Для анализа использовали стандартный образец гатифлоксацина и гатифлоксацина-Д4 в качестве внутреннего стандартного образца. Пробоподготовка рабочих образцов частей глаза кроликов включала в себя экстракцию 1М соляной кислотой, очистку с помощью твердо-фазной экстракции с использованием сорбента С18. Влияние извлечения и матричного эффекта были незначительны, поэтому в качестве градуировочных образцов использовали растворы стандартных образцов.

В процессе исследования контролировали следующие параметры: концентрация ДВ препарата ОФТАЛЬМИКА® капли глазные (гатифлоксацин) в роговице, внутриглазной жидкости, конъюнктиве, корне радужки глаз животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Градуировочные кривые всех аналитических циклов и холостые пробы соответствовали крите-

риям приемлемости. По результатам оценки образцов контроля качества все серии признаны соответствующими критериям.

После применения лекарственного препарата кроликам гатифлоксацин уже через час проникает во все исследуемые экстраокулярные части глаза: в конъюнктиву, роговицу.

Гатифлоксацин также хорошо всасывается внутрь глаза и обнаруживается во влаге передней камеры и корне радужки. Средние значения концентрации гатифлоксацина в тканях глаза представлены на рисунке 3.

Через час после применения гатифлоксацина наибольшая концентрация наблюдалась в роговице ($C_{\max} = 3428 \pm 1108$ нг/г) и далее через 8 часов после применения снижалась до 501 ± 67 нг/г. В конъюнктиве пики концентрации обычно фиксируются в первые минуты и затем постепенно медленно начинают снижаться [10] и в нашем исследовании максимальное содержание гатифлоксацина ($C_{\max} = 1903 \pm 892$ нг/г) наблюдалось через час после применения и уменьшалось до 389 ± 423 нг/г через 8 часов после применения. Во внутриглазной жидкости $T_{\max}$ также составил 1 час, при этом $C_{\max}$ составила 358 ± 156 нг/г. В корне радужки максимальные концентрации ($C_{\max} = 895 \pm 559$ нг/г) гатифлоксацина наблюдаются через 4 часа после применения препарата.

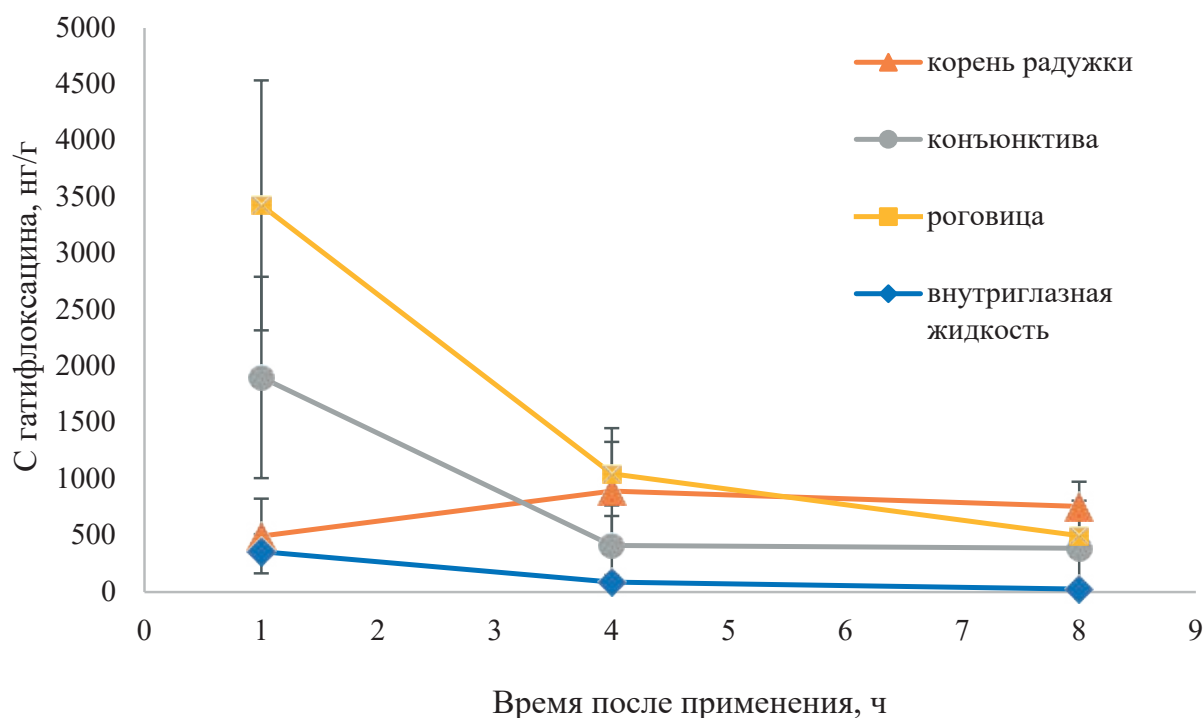


Рис. 3. Средние значения концентрации гатифлоксацина в тканях глаза. Каждая точка представляет среднюю концентрацию и стандартное отклонение

Обнаружение гатифлоксацина в интраокулярных структурах даже при однократном закапывании — важный фактор. Препарат ОФТАЛЬМИКА® капли глазные можно применять при лечении увеитов и иридоциклитов бактериального генеза у животных, а также использовать для профилактики инфекций на внутриглазных операциях типа фактоэмульсификации катаракты, антиглаукоматозных вмешательствах, оптико-реконструктивной хирургии при проникающих травмах глаза.

Сведения о минимальных ингибирующих концентрациях (МИС) гатифлоксацина для разных возбудителей приведены в таблице 3. [10] Из полученных результатов видно, что даже при однократном применении гатифлоксацина достигаются концентрации в конъюнктиве, роговице, в корне радужки и внутриглазной жидкости превышающие МИС.

Учитывая, что инструкцией по применению предусмотрено курсовое введение препарата (минимум 7 дней), это обеспечит его эффективность против указанных возбудителей инфекций. Полученные результаты согласуются с литературными данными [3, 5, 6, 10].

При таких концентрациях гатифлоксацин проявляет бактериальную и бактерицидную активность, но при этом не вызывает антибиотикорезистентность бактерий к действующему веществу препарата.

Гатифлоксацин имеет длительное воздействие на патогенные возбудители глазных инфекций. Даже через 8 часов после закапывания гатифлоксацин сохраняет свою подавляющую концентрацию против микроорганизмов во всех основных тканях глаза.

Таблица 3

Минимальные ингибирующие концентрации гатифлоксацина для возбудителей инфекций

Вид	Диапазон МИС, мкг/мл	МИС ₉₀ , мкг/мл	Ссылка
Staphylococcus aureus	0,05—0,20	0,1	5
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	0,05—0,20	0,2	5
Staphylococcus epidermidis	0,05—0,39	0,2	5
Staphylococcus haemolyticus	0,01—6,25	3,13	5
Staphylococcus pneumoniae	0,20—0,39	0,39	5
Escherichia coli	0,0125—0,05	0,05	5
Pseudomonas aeruginosa	0,78—12,5	3,13	5
Haemophilus influenza	—	0,016	6
M. smegmatis	—	0,03	7
M. tuberculosis	—	0,03	7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов исследования сформированы следующие выводы:

Действующее вещество препарата ОФТАЛЬМИКА® капли глазные проникает в роговицу глаза, конъюнктиву, в корень радужки и внутриглазную жидкость и содержится в этих тканях в течение 8 часов. Максимальное содержание гатифлоксацина наступает через час после применения для конъюнктивы, роговицы и внутриглазной жидкости. Наибольшая концентрация гатифлоксаци-

на была обнаружена в роговице глаза и составила 3428 нг/г. Наиболее низкие концентрации гатифлоксацина были обнаружены во внутриглазной жидкости — 358 нг/г через 1 ч после применения препарата и снизились до 27 нг/г по истечению 8 ч после применения препарата.

Даже при однократном применении препарата в роговице, в корне радужки, внутриглазной жидкости и конъюнктиве достигаются концентрации гатифлоксацина, превышающие МИС для многих возбудителей инфекций.

Гатифлоксацин свыше 8 часов сохраняет свою высокую антимикробную концентрацию в тканях глаза. Следовательно, препарат ОФТАЛЬМИКА® капли глазные рекомендованы к активному применению в ветеринарной практике в виду удобства режима закапывания — 3 раза в день.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // под общ. Члена-корреспондента РАМН, профессора ред. *Р. У. Хабриева*. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 832 с.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // под ред. *А. Н. Миронова*. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
3. *Biswas A.* Pharmacokinetic analysis of gatifloxacin and dexamethasone in rabbit ocular biofluid using a sensitive and selective LC—MS/MS method / *A. Biswas, A. D. Choudhury, A. Mishra, S. K. Verma, A. C. Bisen, S. N. Sanap, S. Agrawal, M. Kumar, S. Kumar, R. S. Bhatta* // *J. Mass. Spectrom.* — 2024. — No.59 (10): e5088. doi: 10.1002/jms.5088
4. *Kumar G., Reddy A.* Surgical management of cherry eye in a cocker spaniel dog // *The Pharma Innovation Journal.* — 2020. — SP-9(7). — P. 267—268
5. *Liu M.* Comparative Study of Ocular Pharmacokinetics of Topical 0.3 % Gatifloxacin Eye Gel and Solution in Rabbits / *Liu M., Zhao X., Yang Y., Yang Q., Zeng J., Li Y., Lin X., Duan F* // *Antibiotics.* — 2022. — V. 11. — P. 502.
6. *Liu X, Wang NL, Wang YL, et al.* Determination of drug concentration in aqueous humor of cataract patients administered gatifloxacin ophthalmic gel. *Chin Med J (Engl).* — 2010. — No.123. — P. 2105—2110.
7. *Nabi B.* Ocular manifestation of infectious and non-infectious disease of dogs and cats / *B. Nabi et al* // *Introduction to Diseases, Diagnosis, and Management of Dogs and Cats.* — Academic Press, 2024. — P. 289—295.
8. *Schultz C. L.* Gatifloxacin Ophthalmic Solution for Treatment of Bacterial Conjunctivitis: Safety, Efficacy and Patient Perspective // *Ophthalmology and Eye Diseases.* — 2012. — 4(4). P. 65—70
9. *Sirin Ö. Ş.* Evaluation of eye diseases in cats and dogs: a retrospective study: 200 cases (2021—2022) / *Ö. Ş. Şirin, M. N. Çetin, B. Neyse* // *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University.* — 2023. — T. 8. — No. 1. — P. 44—49
10. *Zhao X.* Comparative study of ocular pharmacokinetics of gatifloxacin between continuous lavage and hourly topical instillation in rabbits / *Xin Zhao, Xu Shen, Xian Zhang, Shichao Chen, Hong Lu, Mingwu Wang* // *Cornea.* — 2018. — V. 37, N.11. — P. 1457—1462.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

С. В. Енгашев — доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы;

Е. С. Енгашева — доктор биологических наук, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы;

А. А. Комаров — доктор биологических наук, профессор РАН, профессор кафедры ветеринарной медицины;

А. Г. Шилкин — кандидат медицинских наук, доцент, руководитель центра ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А. Г.;

М. А. Войтеха — кандидат биологических наук, ветеринарный врач-офтальмолог, микрохирург;

У. Э. Мочалова — кандидат биологических наук, ветеринарный врач-офтальмолог, микрохирург;

Е. Н. Гончарова — кандидат химических наук, заведующая лабораторией.

Статья поступила в редакцию 20.03.2025.