

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-116-122>



Сравнительная характеристика глазных капель, используемых для лечения глаукомы, на экспериментальной модели сухого глаза

Е.В. Блинова¹✉, Е.А. Литвин², Д.С. Блинов², А.А. Галчин³, М.В. Ших⁴, И.С. Струц¹,
К.Д. Блинов¹, С.Д. Юдина¹, О.В. Сергеева³, С.Е. Зотов¹, Е.В. Ших¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

⁴ МГТУ им. Н.Э. Баумана, ул. 2-я Бауманская, д. 5, к. 1, Москва, 105005, Россия

Цель работы — сравнительное исследование влияния различных концентраций вспомогательного вещества карбомера на локальную биодоступность и местное раздражающее действие бринзоламида и тимолола на экспериментальной модели синдрома сухого глаза (ССГ). **Материал и методы.** Исследования проведены на 35 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла. Изучено влияние глазных капель Бринарга (международное непатентованное наименование (МНН) бринзоламид + тимолол), содержащих в качестве вспомогательного компонента карбомер 4,2 мг («Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия), и препаратов сравнения: Препарата 1 (оригинальный) и Препарата 2 (воспроизведенный, европейский производитель), содержащих МНН бринзоламид + тимолол и карбомер 4,0 мг — при инстилляции в конъюнктивальный мешок каждые 12 ч в течение 14 сут. Местное раздражающее действие глазных капель на роговицу глаза и биодоступность действующих веществ, входящих в состав всех исследованных капель, оценивали на экспериментальной модели ССГ, которую воспроизводили ежедневным закапыванием экспериментальным животным 1 капли 1% атропина сульфата трижды в сутки в течение 5 дней. **Результаты.** Установлено, что глазные капли Бринарга, содержащие 4,2 мг/мл карбомер 974Р, не усугубляют течение ССГ и не оказывают местного раздражающего действия. Напротив, их применение сопровождается частичной коррекцией патологического состояния (хотя и не приводит к полному восстановлению влажности роговицы до значений интактного глаза), в отличие от существующих аналогов — Препарата 1 и Препарата 2, содержащих карбомер 974Р в концентрации 4,0 мг/мл. При этом Препарат 2 (воспроизведенный, европейский производитель) вызывал выраженное местное раздражающее действие (суммарный бал 7,2 ± 1,2), что привело к его досрочному исключению из эксперимента. В точке 60 мин максимальная измеренная концентрация бринзоламида и тимолола (Бринарга) во влаге передней камеры при ССГ достоверно превышала таковую Препарата 1 и Препарата 2. **Заключение.** Повышение концентрации карбомера до 4,2 мг/мл облегчает прохождение бринзоламида/тимолола (Бринарга) через тканевый барьер глаза и препятствует пресистемной элиминации вследствие придания лекарственной форме оптимальных вискозиметрических характеристик.

Ключевые слова: атропиновый синдром сухого глаза; местное раздражающее действие; пиковая концентрация; биодоступность; кролик; бринарга; карбомер

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Блинова Е.В., Литвин Е.А., Блинов Д.С., Галчин А.А., Ших М.В., Струц И.С., Блинов К.Д., Юдина С.Д., Сергеева О.В., Зотов С.Е., Ших Е.В. Сравнительная характеристика глазных капель, используемых для лечения глаукомы, на экспериментальной модели сухого глаза. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (2):116-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-116-122>

Comparative characteristics of eye drops used for the treatment of glaucoma in an experimental model of dry eye

Ekaterina V. Blinova¹✉, Evgeny A. Litvin², Dmitrii S. Blinov², Alexander A. Galchin³, Maksim V. Shikh⁴, Ivar S. Struts¹, Kirill D. Blinov¹, Sof'ya D. Yudina¹, Olga V. Sergeeva³, Sergey E. Zotov¹, Evgeniia V. Shikh¹

¹ Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

³ Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia

⁴ MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia
bev-sechenov@mail.ru

Purpose of the work is a comparative study of the effect of different concentrations of the excipient carbomer on the local bioavailability and local irritant effect of brinzolamide and timolol in an experimental model of dry eye syndrome (DES). **Material and methods.** The study was performed on 35 sexually mature male rabbits of the Soviet Chinchilla breed. The effect of Brinarga eye drops (INN brinzolamide + timolol) containing carbomer 4.2 mg as an excipient (Sentiss Pharma Pvt. Ltd., India) and the comparison drugs — Preparation 1 (original) and Preparation 2 (generic, European manufacturer), containing INN brinzolamide + timolol and carbomer 4.0 mg, when instilled into the conjunctival sac every 12 hours for 14 days was studied. The local irritant effect of eye drops on the cornea of the eye and the bioavailability of the active substances included in all the studied drops were assessed on an experimental model of dry eye syndrome, which was reproduced by daily instillation of 1 drop of 1 % atropine sulfate into experimental animals 3 times a day for 5 days. **Results.** It was found that Brinarga eye drops containing 4.2 mg/ml carbomer 974P do not aggravate the course of DES and do not have a local irritant effect. On the contrary, their use is accompanied by a partial correction of the pathological condition (although it does not lead to complete restoration of corneal moisture to the values of the intact eye), unlike the existing analogs — Preparation 1 and Preparation 2, containing carbomer 974P at a concentration of 4.0 mg/ml. At the same time, Preparation 2 (generic, European manufacturer) caused a pronounced local irritant effect (total score 7.2 ± 1.2), which led to its early exclusion from the experiment. At 60 min, the maximum measured concentration of brinzolamide and timolol (Brinarga) in the aqueous humor of the anterior chamber during DES significantly exceeded that of Preparation 1 and Preparation 2. **Conclusion.** Increasing the concentration of carbomer to 4.2 mg/ml facilitates the passage of brinzolamide/timolol (Brinarga) through the tissue barrier of the eye and prevents presystemic elimination due to imparting optimal viscometric characteristics to the dosage form.

Keywords: atropine dry eye syndrome; local irritant effect; peak concentration; bioavailability; rabbit; brinarga; carbomer

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Blinova E.V., Litvin E.A., Blinov D.S., Galchin A.A., Shikh M.V., Struts I.S., Blinov K.D., Yudina S.D., Sergeeva O.V., Zotov S.E., Shikh E.V. Comparative characteristics of eye drops used for the treatment of glaucoma in an experimental model of dry eye. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (2):116-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-2-116-122>

Синдром сухого глаза (ССГ) на сегодняшний день является одним из часто встречающихся хронических заболеваний глаз, характеризующихся нарушением гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающихся офтальмологическими симптомами, в развитии которых этиологическую роль играют нарушение стабильности и гиперосмолярность СП, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные изменения [1–3]. Распространенность ССГ растет, он отмечается почти у каждого пятого взрослого человека [1, 3]. К нарушениям стабильности СП приводит снижение секреции слезы (муцинов или липидов, воды) соответствующими железами, а также патологические изменения эпителия роговицы, препятствующие формированию на ее измененной поверхности полноценной СП, недостаточность век, нарушение конгруэнтности их задней поверхности и передней поверхности глазного яблока. Все это приводит к развитию ксеротических изменений роговицы и конъюнктивы различной степени выраженности [4].

К факторам риска развития ССГ относят пожилой возраст, женский пол, низкий уровень андрогенов, курение, воз-

действие погодных условий (жара, холод, низкая влажность), работу с видеотерминалами и мониторами, рефракционные операции, ношение контактных линз, глаукому, применение ряда препаратов (антидепрессантов, β -блокаторов и др.), системные заболевания (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, сахарный диабет и т. д.) [2, 3, 5].

По данным многих авторов, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) часто сочетается с ССГ, и 52,6 % больных с глаукомой имеют те или иные проявления роговично-конъюнктивального ксероза. Одну из ведущих ролей в развитии вторичного ССГ у больных с глаукомой при длительном местном лечении гипотензивными препаратами, особенно β -адреноблокаторами, играют содержащиеся в них консерванты [6].

Развитие ССГ у пациентов с глаукомой предъявляет дополнительные требования к лекарственным формам, применяемым для лечения этого заболевания. В связи с этим производителем глазных капель, компанией «Сентисс», была разработана глазная лекарственная форма (ГЛФ) Бринарга с увеличенной до 4,2 мг/мл концентрацией карбомера 974Р.

Карбомер 974Р повышает вязкость лекарственной формы, способствует улучшению локальной кинетики действующих веществ за счет облегчения их проникновения через слои роговицы, а также снижает тяжесть течения ССГ, вследствие чего довольно часто применяется в составе лекарственных форм, воспроизводящих искусственную слезную жидкость [7]. В связи с этим представляет большой практический и научный интерес сопоставление в экспериментальном исследовании фармакодинамики и биодоступности указанной ГЛФ с доступными на рынке аналогами в условиях формирования ССГ.

ЦЕЛЬ работы — сравнительное исследование влияния различных концентраций вспомогательного вещества карбомера на локальную биодоступность и местное раздражающее действие бринзоламида и тимолола на фоне формирования ССГ у кролика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение биодоступности и местного раздражающего действия проведено на 35 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла с исходной массой 2,0–2,5 кг, приобретенных в питомнике филиала «Красногорский» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (Московская область). Животные были разделены на 7 групп по 5 особей в каждой: 1-я контрольная; 2-я, 5-я — ССГ + бринарга; 3-я, 6-я — ССГ + Препарат 1 (оригинальный); 4-я, 7-я — ССГ + Препарат 2 (воспроизведенный, европейский производитель).

У всех животных в правый глаз ежедневно три раза в сутки в течение 5 дней вводили 1 каплю глазных капель 1 % атропина сульфата с целью моделирования ССГ [8]. Левый глаз служил контролем. До начала моделирования патологического процесса и на 6-е сутки проводили пробы Ширмера и Норна, а также офтальмоскопию с оценкой макроморфологического состояния тканей и сред переднего отрезка глаза. Для пробы Ширмера использовались готовые тестовые полоски TearStrips (Contacare Ophthalmics & Diagnostis, Индия). Конец тестовой полоски сгибали под углом 45° и помещали за нижнее веко исследуемого глаза в наружной трети глазной щели так, чтобы загнутая часть полоски не касалась роговицы, и закрывали животному глаза. Через 5 мин оценивали слезопродукцию путем измерения длины (в мм) части полоски, смоченной слезой (рис. 1, А).

Для оценки стабильности СП (проба Норна) использовали полоски офтальмологические FluoStrips того же производителя. Перед проведением пробы край полоски с красителем флюоресцеином натрия смачивали двумя каплями стерильного физраствора и касались конъюнктив

вы (рис. 1, Б). После нескольких мигательных движений у животного фиксировали пальцем верхнее веко, не давая моргать, и при открытой глазной щели в боковом фокальном освещении с кобальтовым фильтром сканировали поверхность роговицы. Появление первых «пятен», «трещин» или «дырок» прекорнеальной СП (рис. 1, В) регистрировали как время разрыва СП (ВРСП). Нормальные показатели ВРСП (пробы Норна) составляют от 7 до 10 с и более. Снижение ВРСП до 5 с считали умеренным, ниже 5 с рассматривали как значительное нарушение стабильности СП.

Начиная с 6 сут в конъюнктивальный мешок обоих глаз закапывали ГЛФ «Бринарга» (международное непатентованное наименование (МНН) бринзоламид + тимолол), содержащую в 1 мл 10 мг бринзоламида и 5 мл тимолола, и в качестве вспомогательного компонента карбомер 4,2 мг («Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия), и препараты сравнения Препарат 1 (оригинальный) и Препарат 2 (воспроизведенный, европейский производитель), содержащие МНН бринзоламид + тимолол в тех же концентрациях, что и ГЛФ «Бринарга», через каждые 12 ч в течение 14 сут. Состав вспомогательных веществ препаратов сравнения отличался от ГЛФ «Бринарга» лишь тем, что карбомер содержался в концентрации 4,0 мг. На 14-е сутки проводили пробы Ширмера и Норна, а также повторную офтальмоскопию экспериментальных животных с помощью щелевой лампы с оценкой динамики патологических изменений в переднем отрезке глаза на фоне экспериментальных воздействий.

Наличие и глубину местного раздражающего действия лекарственных препаратов на роговицу глаза изучали у животных с ССГ на 14-е сутки после первой инстилляции ГЛФ по методу Setnikar в баллах: 0 баллов — отсутствие реакции, 2 балла — слабая реакция в виде смыкания век, 4 балла — умеренная реакция в виде лакримации, 6 баллов — выраженная реакция в виде выделений, 8 баллов — сильно выраженная реакция в виде отека роговицы, век, мигательной перепонки [9].

Концентрацию действующих веществ (тимолол, бринзоламид) ГЛФ «Бринарга» и отобранных аналогов определяли во влаге передней камеры глаза кроликов в группах 1, 5–7 методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

Статистическая обработка. При сравнении количественных признаков проводили дисперсионный анализ для оценки нормальности распределения с последующим использованием метода ANOVA и применением критерия оценки множественных сравнений Ньюмена — Кейлса. При распределении, отличном от нормального, определяли критерий Манна — Уитни при 5 %-ном уровне значимости.

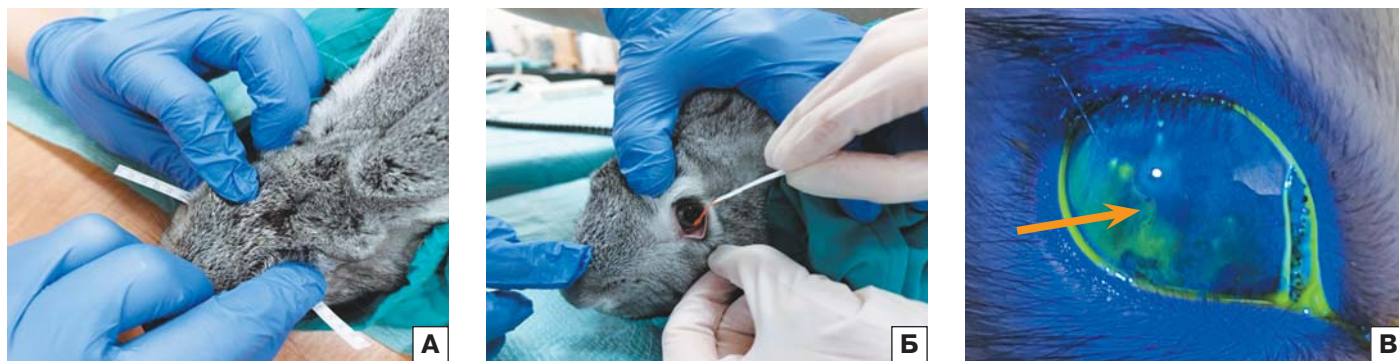


Рис. 1. Постановка проб Ширмера (А) и Норна (Б). В — разрыв слезной пленки (стрелка)

Fig. 1. Tests: А — Schirmer test, Б — Norn test, В — tear film rupture

Для расчетов и анализа данных использовали персональный компьютер iMac (Apple Co., США) с лицензионным интерфейсом и стандартным пакетом программ по статистике BoiStat и SPSS (версия 16.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных в контрольной серии трехкратное 5-суточное закапывание 1 % раствора атропина сульфата сопровождалось формированием ССГ, что проявлялось уменьшением намокания тест-полосок до $2,2 \pm 1,2$ мм (при установленной величине для интактного глаза кролика, равной $11,0 \pm 1,4$ мм, $p = 0,01$) (рис. 2). Во всех наблюдениях контрольной серии опытов ВРСП (проба Норна) составляло менее 5 с (табл. 1).

На 7-е сутки после отмены введения 1 % раствора атропина сульфата в правом глазу животных контрольной группы с моделью ССГ проба Ширмера составила $4,2 \pm 0,3$ мм. К 14-м суткам секреция слезы восстанавливалась, но не достигала значений интактного глаза (значение пробы

Ширмера — $6,2 \pm 0,5$ мм при установленной величине для интактного глаза кролика, равной $11,4 \pm 1,6$ мм, $p = 0,001$). ВРСП в экспериментальном глазу было меньше 5 с у всех животных как на 7-е, так и на 14-е сутки (табл. 1).

При инстилляции в интактный глаз животного дважды в сутки с интервалом в 12 ч 1 капли ГЛФ «Бринарга» на 7-е и 14-е сутки не отмечено развитие ССГ. На этих же сроках показатели пробы Ширмера в глазу с ССГ составили $5,8 \pm 0,6$ и $7,2 \pm 0,8$ мм соответственно ($p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольных животных с ССГ).

К 14-м суткам количество животных с ВРСП до 5 с сократилось до двух. На фоне курсового закапывания препарата сравнения ГЛФ «Препарат 1» (оригинальный) также не наблюдали усугубления течения ССГ: проба Ширмера составила на 7-е и 14-е сутки экспериментального воздействия $5,0 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольных животных с ССГ; $p < 0,05$ при сравнении с интактным глазом). В пробе Норна наблюдали ВРСП до 5 с у 5 животных на 7-е сутки и у 4 — на 14-е сутки.

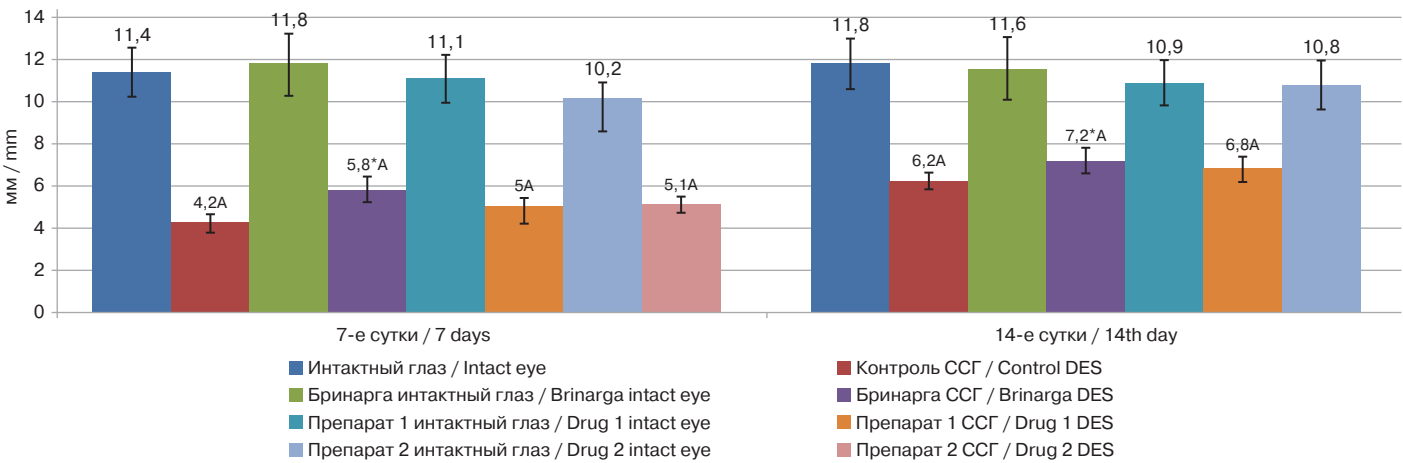


Рис. 2. Значение пробы Ширмера у кроликов с атропиновой моделью ССГ (M ± SD). * — различия при сравнении с контролем статистически значимы, $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса), A — различия при сравнении с интактными глазами статистически значимы, $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 2. Schirmer test in atropine rabbit model of dry eye syndrome (DES) (M ± SD). * — differences in comparison with the control are statistically significant, $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test), A — differences in comparison with intact eyes are statistically significant, $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

Таблица 1. Результаты проведения теста Норна у лабораторных кроликов с экспериментальной моделью ССГ
Table 1. Results of the Norn test (tear film breaking time, TFBT) in rabbits with DES experimental model

Группа Group	Число животных с ВРСП до 5 с из общего числа животных в группе (n = 5 в каждой группе) Number of animals with TFBT up to 5 sec from the total number of animals in the group (n = 5 in each group)					
	5-е сутки, до введения препаратов 5 days, before drugs administration		7-е сутки воздействия ГЛФ, с 7 days of drugs exposure, s		14-е сутки воздействия ГЛФ, с 14th day of drugs exposure, s	
	интактный глаз intact eye	ССГ DES	интактный глаз intact eye	ССГ DES	интактный глаз intact eye	ССГ DES
Контрольная Control	0	0	0	5	0	5
ГЛФ «Бринарга» Brinarga	0	5	0	5	0	2*
ГЛФ «Препарат 1» (оригинальный) Drug 1 (original)	0	5	0	5	1	3
ГЛФ «Препарат 2» (воспроизведенный, европейский производитель) Drug 2 (generic, European manufacturer)	0	5	1	5	2	5

Примечание. Продолжительность экспериментального воздействия составила 5 сут; * — различия при сравнении с контрольной группой достоверны при $p = 0,035$ (точный критерий Фишера).

Note. The duration of the experimental exposure was 5 days; * — differences in comparison with the control group are significant at $p = 0.035$ (Fisher's test).

При курсовом закапывании в конъюнктивальный мешок лабораторных кроликов ГЛФ «Препарат 2» (воспроизведенный, европейский производитель) к 7-м суткам намокание тест-полосок в пробе Ширмера составило 5,1 мм ($p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольных животных с ССГ; $p < 0,05$ при сравнении с интактным глазом, ГЛФ «Бринарга»). При этом к 14-м суткам инстилляций мы наблюдали развитие сильно выраженной местной раздражающей реакции, проявляющейся формированием лакримации, выделений, выраженным психомоторным возбуждением лабораторных животных, в связи с этим пробу Ширмера у данной группы животных на 14-е сутки не проводили.

Таким образом, курсовые инстилляций в течение 14 дней в конъюнктивальный мешок лабораторных кроликов с атропиновым ССГ исследованных ГЛФ показало следующее: ГЛФ «Бринарга» и ГЛФ «Препарат 1» (оригинальный) не усугубляют течение ССГ, напротив, их применение сопровождается частичной коррекцией патологического состояния, хотя и не приводит к полному восстановлению функций продукции слезной жидкости. ГЛФ «Препарат 2» (воспроизведенный, европейский производитель) оказывает местное раздражающее действие, что не позволило его использовать у лабораторных животных с ССГ.

При оценке местнораздражающего действия следует обратить внимание на то, что исходно у кроликов с ССГ была подавлена лакримация вследствие атропинизации и наблюдалось смыкание век как проявление основного патологического состояния.

Курсовое 14-суточное введение указанной ГЛФ «Бринарга» кроликам с ССГ не приводило к нарастанию раздражающего действия, лишь у одного животного наблюдалась реакция в виде выделений. Обобщенная количественная характеристика группы была интерпретирована как отсутствие реакции — $1,2 \pm 1,2$ балла (рис. 3). При введении ГЛФ «Препарат 1» (оригинальный) кроликам с ССГ у одного животного регистрировали реакцию в виде отека конъюнктивы, средний балл составил $1,6 \pm 1,6$ (рис. 3).

Для оценки биодоступности ГЛФ «Бринарга», Препарата 1 (оригинальный) и Препарата 2 (воспроизведенный, европейский производи-

тель) при ССГ использовали определение концентрации бринзоламида и тимолола во влаге передней камеры кроликов на 6-е сутки после моделирования патологии в точке 60 мин после инстилляций 1 капли глазных капель.

Инстилляцией 1 капли ГЛФ «Бринарга» («Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия) животным с ССГ приводит к созданию в точке 60 мин концентрации бринзоламида во влаге передней камеры, равной $58,7 \pm 7,2$ нг/мл, и тимолола — $937,4 \pm 72,3$ нг/мл, что в несколько раз ниже, чем при инстилляций в неповрежденный глаз. ГЛФ «Препарат 1» приводит к аналогичным по направленности изменениям: созданию в точке 60 мин концентрации бринзоламида во влаге передней камеры, равной $49,6 \pm 5,9$ нг/мл, и тимолола — $811,3 \pm 68,1$ нг/мл, что в несколько раз ниже, чем при инстилляций в неповрежденный глаз. При применении ГЛФ «Препарат 2» концентрация бринзоламида во влаге передней камеры в точке 60 мин была равна $51,1 \pm 6,6$ нг/мл и тимолола — $706,2 \pm 66,7$ нг/мл, что в несколько раз ниже, чем при инстилляций в неповрежденный глаз (табл. 2).

Таким образом, формирование ССГ препятствует проникновению действующих веществ — бринзоламида и тимолола во внутриглазную жидкость передней камеры глаза. При сравнительном изучении ГЛФ «Бринарга» и ото-

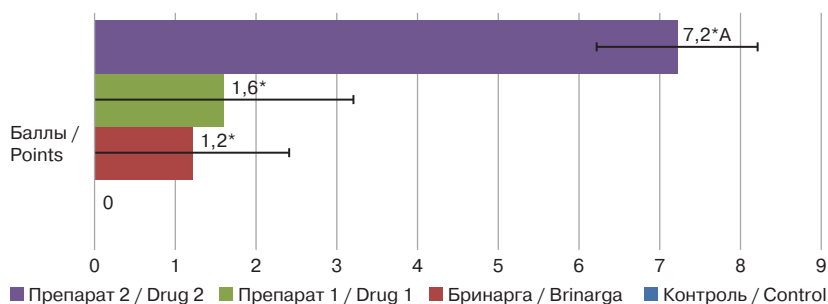


Рис. 3. Характеристика местного раздражающего эффекта исследуемых ГЛФ в баллах на модели ССГ ($M \pm SD$). * — различия при сравнении с контрольными животными статистически значимы при $p < 0,05$; А — различия при сравнении с животными, получающими ГЛФ «Бринарга», статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 3. Characteristics of the local irritant effect of the studied drugs in points on the DES model ($M \pm SD$). * — differences in comparison with control animals are statistically significant at $p < 0.05$; A — differences in comparison with animals receiving the Brinarga dosage form are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

Таблица 2. Содержание тимолола и бринзоламида в исследуемых образцах

Table 2. Timolol and brinzolamide in the test samples

Препарат Drug	Содержание тимолола в исследуемых образцах, нг/мл Timolol content in the studied samples, ng/ml		Содержание бринзоламида в исследуемых образцах, нг/мл Brinzolamide content in the studied samples, ng/ml	
	патология pathology	контроль control	патология pathology	контроль control
ГЛФ «Бринарга» Brinarga	$937,4 \pm 72,3^*$	$9457,7 \pm 153,6$	$58,7 \pm 7,2^*$	$3100,2 \pm 170,9$
Препарат 1 (оригинальный) Drug 1 (original)	$811,3 \pm 68,1^*$	$8423,7 \pm 148,9$	$49,6 \pm 5,9^*$	$3260,0 \pm 201,6$
Препарат 2 (воспроизведенный, европейский производитель) Drug 2 (generic, European manufacturer)	$706,2 \pm 66,7^{*, **}$	$10954,2 \pm 154,2$	$51,1 \pm 6,6^*$	$3220,5 \pm 207,4$
Контроль Control	Ниже ПД Lower, than DT	Ниже ПД Lower, than DT	Ниже ПД Lower, than DT	Ниже ПД Lower, than DT

Примечание. * — $p < 0,05$, различия при сравнении с контролем достоверны; ** — $p < 0,05$ (ANOVA), различия при сравнении с ГЛФ «Бринарга» достоверны; ПД — порог детекции.

Note. * — differences in comparison with the control are significant at $p < 0.05$; ** — differences in comparison with the GLF «Brinarga» are significant at $p < 0.05$ (ANOVA); DT — detection threshold.

бранных аналогов установлено, что на фоне ССГ не получено отличий в концентрации бринзоламида в точке 60 мин, а наибольшая концентрация тимолола создается при применении ГЛФ «Бринарга».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЛФ «Бринарга», содержащая в качестве вспомогательного вещества 4,2 мг/мл карбомер 974Р, более выраженно корректирует явления ССГ, вызванного введением атропина сульфата, чем существующие аналоги, содержащие карбомер 974Р в концентрации 4,0 мг/мл. Курсовое введение в течение 2 нед в конъюнктивальный мешок лабораторных кроликов с атропиновым ССГ исследованных ГЛФ показало следующее: ГЛФ «Бринарга» и ГЛФ «Препарат 1» (оригинальный) не усугубляют течение ССГ, напротив, их применение сопровождается частичной коррекцией патологического состояния, хотя и не приводит к полному восстановлению функций продукции слезной жидкости. ГЛФ «Препарат 2» (воспроизведенный, европейский производитель) вызывает выраженное местное раздражающее действие у кроликов с ССГ, что не позволяет осуществлять его использование.

Установлено, что в точке 60 мин максимальная измеренная концентрация бринзоламида и тимолола во влаге передней камеры при использовании ГЛФ «Бринарга» достоверно превышала таковую известных аналогов. При сравнительном изучении ГЛФ «Бринарга» и отобранных аналогов установлено, что на фоне ССГ концентрация бринзоламида в точке 60 мин не имела отличий, а наибольшая концентрация тимолола создается при применении ГЛФ «Бринарга».

Полученные результаты позволяют предполагать, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики бринзоламида/тимолола, являющегося действующим веществом ГЛФ лекарственного препарата Бринарга («Сентисс Фарма Пвт. Лтд.», Индия), лежит способность вспомогательных компонентов изменять фармакологию готовой лекарственной формы. В частности, повышение концентрации карбомера до 4,2 мг/мл облегчает

прохождение бринзоламида/тимолола через тканевый барьер глаза и препятствует пресистемной элиминации (потерям действующего вещества на путях введения) вследствие придания лекарственной форме оптимальных вискозиметрических характеристик.

Литература/References

1. Горенков Р.В., Рябцева А.А., Агафонов Б.В. и др. Синдром сухого глаза в общей врачебной практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (33): 30–6. [Gorenkov R.V., Ryabtseva A.A., Agafonov B.V., et al. Dry eye syndrome in general medical practice. *Effective pharmacotherapy*. 2019; 15 (33): 30–6 (In Russ.)].
2. Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Aug 19; 17 (8):e0271267. doi: 10.1371/journal.pone.0271267
3. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15 (3): 276–83. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008
4. Murube J, Wilson St, Ramos-Esteban J. The important developments in dry eye. *Highlights of Ophthalmology*. 2001; 29 (5): 54–66.
5. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007 Apr; 5 (2): 75–92. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
6. Бойко Э.В., Симакова И.Л., Якушев Д.Ю. и др. Синдром сухого глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (3): 22–6. [Boiko E.V., Simakova I.L., Yakushev D.Yu., et al. Dry eye syndrome in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131 (3): 22–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131322-26>
7. Xiao Q, Hu Y, Chen F, Chen X. A comparative assessment of the efficacy of carbomer gel and carboxymethyl cellulose containing artificial tears in dry eyes. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2008 Oct; 28 (5): 592–5. doi: 10.1007/s11596-008-0523-9
8. Burgalassi S, Panichi L, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. *Ophthalmic Res*. 1999; 31 (3): 229–35. doi: 10.1159/000055537
9. Блинова Е.В., Полуосмак Г.К., Литвин Е.А. и др. Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1): 119–26. [Blinova E.V., Poluosmak G.K., Litvin E.A., et al. Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1): 119–26 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>

Вклад авторов в работу: Е.В. Блинова — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Е.А. Литвин, Д.С. Блинов, А.А. Галчин, Е.В. Ших — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; М.В. Ших, И.С. Струц, К.Д. Блинов, С.Д. Юдина, О.В. Сергеева, С.Е. Зотов — сбор и обработка данных.
Authors' contribution: E.V. Blinova — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; E.A. Litvin, D.S. Blinov, A.A. Galchin, E.V. Shikh — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, writing and editing of the article; M.V. Shikh, I.S. Struts, K.D. Blinov, S.D. Yudina, O.V. Sergeeva, S.E. Zotov — collection and statistical processing of the data.

Поступила: 11.02.2025. Переработана: 18.03.2025. Принята к печати: 19.03.2025
Originally received: 11.02.2025. Final revision: 18.03.2025. Accepted: 19.03.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия
Екатерина Валериевна Блинова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Ивар Сергеевич Струц — студент 4-го курса

Кирилл Дмитриевич Блинов — студент 2-го курса

Софья Дмитриевна Юдина — студентка 2-го курса

Сергей Евгеньевич Зотов — студент 5-го курса

Евгения Валерьевна Ших — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

Евгений Александрович Литвин — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и оценки технологий здравоохранения

Дмитрий Сергеевич Блинов — д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией фармакологии и оценки технологий здравоохранения ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Александр Александрович Галчин — канд. мед. наук, заместитель директора инженерно-физического института биомедицины

Ольга Владимировна Сергеева — канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальной медицины

МГТУ им. Н.Э. Баумана, ул. 2-я Бауманская, д. 5, к. 1, Москва, 105005, Россия

Максим Валерьевич Ших — магистр

Для контактов: Екатерина Валериевна Блинова,
bev-sechenov@mail.ru

Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
Ekaterina V. Blinova — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine

Ivar S. Struts — 4th year student

Kirill D. Blinov — 2th year student

Sof'ya D. Yudina — 2th year student

Sergey E. Zotov — 5th year student

Evgeniia V. Shikh — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Evgeny A. Litvin — Cand. of Biol. Sci., senior researcher of laboratory of pharmacology and healthcare technology assesment

Dmitry S. Blinov — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of the laboratory of pharmacology healthcare technology assesment

Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia

Alexander A. Galchin — Cand. of Med. Sci., deputy director of the engineering and physics, institute of biomedicine

Olga V. Sergeeva — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of fundamental medicine

MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Maksim V. Shikh — Master

For contacts: Ekaterina V. Blinova,
bev-sechenov@mail.ru