

Иванова А.М.¹, Имомалиева К.М.², Наровлянский А.Н.¹, Измestьева А.В.¹,
Сарымсаков А.А.³, Билалов Э.Н.², Ершов Ф.И.¹

Глазные лекарственные плёнки в лечении экспериментального герпетического кератоконъюнктивита

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;

² «Ташкентская медицинская академия» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 100109, г. Ташкент, Узбекистан;

³ «Институт химии и физики полимеров», Академия наук Республики Узбекистан, 100128, Ташкент, г. Узбекистан

Введение. Сложность терапии герпетического кератоконъюнктивита обусловлена тяжестью течения заболевания, осложнениями, переходом в хронические рецидивирующие формы и недостаточной эффективностью используемых лекарственных препаратов, что приводит к неуклонному увеличению количества больных.

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности глазных лекарственных плёнок «ГлазАвир» в экспериментальной модели острой герпетической инфекции глаз у кроликов.

Задачи исследования: изучить специфическую активность «ГлазАвира» и сравнить отдалённые показатели проявления отдельных клинических признаков кератоконъюнктивита.

Материал и методы. В работе использовали кроликов породы «Шиншилла», вирус герпеса простого 1-го типа и глазные лекарственные плёнки «ГлазАвир». Модель офтальмологической герпетической инфекции формировали путём заражения кроликов вирусосодержащим материалом предварительно скарифицированной роговицы глаза на фоне местной анестезии. Лечили животных препаратом «ГлазАвир» – 1 аппликация в день в течение 7 дней. Наблюдали животных ежедневно в течение 15 дней, затем каждые 3 дня до 25-го дня наблюдения. Эффективность препарата оценивали на пике развития патологического процесса.

Результаты и обсуждение. Наблюдали снижение смертности опытных животных с 50 до 20% и увеличение средней продолжительности жизни на 27,87% по сравнению с контролем у животных, леченных препаратом «ГлазАвир». У кроликов, получавших лечение глазными лекарственными плёнками «ГлазАвир», после активизации герпетического кератоконъюнктивита на 2–5-й день, на пике развития заболевания (6–9-й день) отмечено статистически достоверное снижение активности патологического процесса ($p < 0,05$). Тенденция к нормализации состояния у леченных препаратом «ГлазАвир» кроликов прослеживалась до 14-го дня наблюдения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о выраженной эффективности препарата «ГлазАвир» при лечении экспериментального герпесвирусного кератоконъюнктивита.

Ключевые слова: вирус простого герпеса; офтальмогерпес; герпетический кератоконъюнктивит; глазные лекарственные плёнки.

Для цитирования: Иванова А.М., Имомалиева К.М., Наровлянский А.Н., Измestьева А.В., Сарымсаков А.А., Билалов Э.Н., Ершов Ф.И. Глазные лекарственные плёнки в лечении экспериментального герпетического кератоконъюнктивита. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(5): 238-245. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-238-245>

Информация об авторах:

Иванова А.М., <http://orcid.org/0000-0002-6008-7967>

Имомалиева К.М., <http://orcid.org/0000-0003-3869-9411>

Наровлянский А.Н., <http://orcid.org/0000-0003-0601-7148>

Измestьева А.В., <http://orcid.org/0000-0002-0035-324X>

Сарымсаков А.А., <http://orcid.org/0000-0003-4562-7280>

Билалов Э.Н., <http://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

Ершов Ф.И., <http://orcid.org/0000-0002-4780-7560>

Для корреспонденции: Наровлянский Александр Наумович, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитокинов НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, 123098, г. Москва; <http://orcid.org/0000-0003-0601-7148>. E-mail: narovl@yandex.ru

Ivanova A.M.¹, Imomalieva K.M.², Narovlyansky A.N.¹, Izmet'eva A.V.¹, Sarymsakov A.A.³, Bilalov E.N.², Ershov F.I.¹

Ophthalmic drug films in the therapy of experimental herpetic keratoconjunctivitis

¹National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia;

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100109, Uzbekistan;

³Institute of Polymer Chemistry and Physics, Tashkent, 100128, Uzbekistan

Introduction. The complexity of the treatment of herpetic keratoconjunctivitis is due to the severity of the disease, complications, the transition to chronic relapsing forms and the insufficient effectiveness of the drugs used, which leads to a steady increase in the number of patients.

The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of the eye drug films «GlazAvir» in the experimental model of acute herpetic eye infection in rabbits.

Research objectives: to study the specific activity of «GlazAvir» and compare the long-term indicators of the level of manifestation of individual clinical signs of keratoconjunctivitis.

Material and methods. In the work we used rabbits of the Chinchilla breed, the herpes simplex virus type 1 and the eye drug films «GlazAvir». A model of ophthalmic herpetic infection was formed by infection of rabbits with virus-containing material of a pre-scarified eye cornea against the background of local anesthesia. Animals were treated with the drug «GlazAvir» - 1 application per day for 7 days. Animals were observed daily for 15 days, then every 3 days until the 25th day of observation. The effectiveness of the drug was evaluated at the peak of the development of the pathological process.

Results and discussion. There was a decrease in mortality from 50 to 20%, and an increase in average life expectancy by 27.87%, compared with the control in animals treated with «GlazAvir». It was noted after activation of herpetic keratoconjunctivitis on the 2nd – 5th day, at the peak of the disease (6–9th day) a statistically significant decrease in the activity of the pathological process ($p < 0.05$) by rabbits treated with the «GlazAvir» ophthalmic drug films. The tendency to normalization by the rabbits treated with the «GlazAvir» preparation was observed until the 14th day.

Conclusion. The data obtained indicate the pronounced effectiveness of the «GlazAvir» preparation in the treatment of experimental herpesvirus keratoconjunctivitis.

Keywords: *herpes simplex virus; ophthalmic herpes; herpesvirus keratoconjunctivitis; ophthalmic drug films.*

For citation: Ivanova A.M., Imomaliyeva K.M., Narovlyansky A.N., Izmet'seva A.V., Sarymsakov A.A., Bilalov E.N., Ershov F.I. Ophthalmic drug films in the therapy of experimental herpetic keratoconjunctivitis. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(5): 238-245. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-238-245>

For correspondence: Alexander N. Narovlyansky, DBS, Chief Researcher of the Cytokine Laboratory, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. E-mail: narovl@yandex.ru

Information about author:

Ivanova A.M., <http://orcid.org/0000-0002-6008-7967>

Imomaliyeva K.M., <http://orcid.org/0000-0003-3869-9411>

Narovlyansky A.N., <http://orcid.org/0000-0003-0601-7148>

Izmet'seva A.V., <http://orcid.org/0000-0002-0035-324X>

Sarymsakov A.A., <http://orcid.org/0000-0003-4562-7280>

Bilalov E.N., <http://orcid.org/0000-0002-3484-1225>

Ershov F.I. <http://orcid.org/0000-0002-4780-7560>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 08 November 2018

Accepted 28 November 2018

Введение

Воспалительные заболевания глаз составляют около 62% всех офтальмологических заболеваний. Примерно 80% случаев временной нетрудоспособности и 10–30% случаев, оканчивающихся слепотой, связаны именно с воспалительными заболеваниями глаз. Особое место среди инфекционно-воспалительных заболеваний глаз занимают кератиты и конъюнктивиты вирусной этиологии [1, 2].

Так, при офтальмогерпесе доминирующей формой является герпетический кератоконъюнктивит (ГКК), что связывают с высоким уровнем (около 90%, по данным ВОЗ) инфицирования населения одним или несколькими типами вирусов герпеса. ГКК у взрослых составляет в среднем 25–55% всех воспалительных заболеваний роговицы [3–5].

Основными биологическими и патогенетическими особенностями вирусов герпеса являются их политропность, способность к длительной персистенции и реактивации [6]. Данные свойства обуславливают полиорганность поражения при генерализованных формах герпетической инфекции, полиморфизм клинических симптомов и высокую вероятность перехода инфекции в хроническую рецидивирующую форму [7–9]. В случае офтальмогерпеса возможно поражение всех структур глаза, начиная от век и заканчивая зрительным нервом [10–14], однако наиболее часто местом локализации вируса является роговица [15, 16].

Сложность терапии ГКК обусловлена тяжестью течения заболевания, осложнениями, переходом в хронические рецидивирующие формы [17] и недостаточной эффективностью используемых лекарственных препаратов, что приводит к наблюдаемому в последние годы неуклонному росту количества больных. Поэтому назрела острая необходимость не только в поиске и разработке новых препаратов, но и в создании более совершенных готовых лекарственных форм на основе известных лекарственных средств, в разработке новых путей их доставки, регулирования скорости действия и времени их контакта с организмом. Такие лекарственные препараты отнесены к новой группе – «препараты направленного и пролонгированного действия» [18, 19].

В современной медицине всё большее распространение получают глазные лекарственные плёнки (ГЛП), которые используют с целью замены частых инстилляций глазных капель и пролонгирования действия лекарственных веществ за счёт удлинения времени контакта плёнки с поверхностью ткани конъюнктивального мешка, что позволяет снизить дозы лекарственного вещества и уменьшить побочные эффекты [20–23].

В Институте химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан разработаны противовирусные ГЛП «ГлазАвир», созданные с использованием субстанции «ЦелАгрип», разрешённой к производству и применению в медицинской практике в Респуб-

ке Узбекистан [24]. При изучении безопасности ГЛП «ГлазАвир» в экспериментах на кроликах не выявлено негативного воздействия плёнок на функциональное состояние глаза и общее состояние животного, а также признаков непереносимости препарата со стороны гистоморфологических структур [25].

В настоящем исследовании терапевтическую эффективность ГЛП «ГлазАвир» изучали на экспериментальной модели ГKK у кроликов [26]. Работу выполняли в соответствии с требованиями нормативных документов, определяющих формат доклинических исследований лекарственных средств¹.

Цель исследования – оценка терапевтической эффективности ГЛП «ГлазАвир» в экспериментальной модели острой герпетической инфекции глаз у кроликов.

Задачи исследования:

- изучить специфическую активность ГЛП «ГлазАвир» при применении 1 раз в сутки в течение 7 дней при острой форме экспериментальной герпетической инфекции глаз у кроликов;
- сравнить отдалённые показатели клинических признаков ГKK у кроликов экспериментальных групп, инфицированных вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1).

Материал и методы

Животные. Взрослые особи самцов кроликов «Шиншилла» массой тела 2,5–3 кг, полученные из ФГУП ОПХ «Манихино» (Московская обл., Истринский р-н, с/п Ивановское). Масса тела отобранных для исследования животных отличалась от средней массы тела кроликов не более чем на 20% ($\pm 10\%$). Содержание и использование лабораторных животных осуществляли в соответствии с нормативными документами² и требованиями Комитета по биомедицинской этике ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Количество животных, используемых в исследовании, достаточно для полной статистически значимой регистрации изучаемых эффектов и является минимально рациональным с точки зрения этических принципов.

Вирус. Для формирования экспериментальной герпетической инфекции у кроликов использовали ВПГ-1 штамм VR-3. Вирус размножили и титровали *in vitro* на перевиваемой культуре клеток почек зелёных мартышек (Vero). При заражении кроликов использовали вирус с инфекционным титром 4 lg TCID₅₀/мл [27].

Препараты. Исследуемый препарат «ГлазАвир» представляет собой противовирусные ГЛП, содержащие 20% активного вещества «ЦелАгрип». Субстанция «ЦелАгрип» (Celagripum, НПП «Radiks», Республика Узбекистан) является сополимером натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и госсипола, обладающим интерферониндуцирующей активностью. ГЛП

проходят медико-биологические (доклинические) исследования в качестве лекарственной формы с пролонгированным эффектом для лечения заболеваний глаз вирусной этиологии. Параметры плёнок: длина 0,6–0,9 см, ширина 0,3–0,45 см, толщина 0,004–0,008 см, масса 0,007–0,015 г. После упаковки по 10 или 25 штук в двухслойные полиэтиленовые пакетики ГЛП стерилизуют гамма-облучением (2,5 Мрад).

В качестве препарата сравнения были использованы глазные капли «Актипол 0,007%» (аминобензойная кислота 0,007%, ЗАО «Институт молекулярной диагностики «Диафарм», Россия; рег. № 002176/01-2003 от 18.04.2008).

В ходе эксперимента при проведении специфической противовирусной терапии дополнительно, с целью профилактики бактериального заражения, использовали антибактериальные глазные капли «Ципролет», содержащие эквивалент 3 мг/мл ципрофлоксацина (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия).

Формирование модели офтальмологической герпетической инфекции у кроликов. Заражение животных проводили на фоне местной анестезии (новокаин 5%) слизистой оболочки глаза. Вирусосодержащий материал в объеме 0,02 мл наносили на предварительно скарифицированную роговицу левого глаза кролика и лёгкими массирующими движениями в течение 2–3 мин втирали через веко в поверхность слизистой, правый глаз оставался интактным. В последующем животных ежедневно осматривали, фиксировали изменения общего состояния и проявления признаков формирования патологического процесса на левом глазу. Клиническая оценка патологического процесса у кроликов основывалась на визуальном осмотре и офтальмологическом обследовании в боковом (фокальном) освещении слизистой глаз.

Формирование экспериментальных и контрольных групп осуществляли подбором животных с равнозначными клиническими проявлениями. Были сформированы следующие группы животных: контрольная (без специфической терапии), сравнения (лечение препаратом «Актипол 0,007%») и основная (лечение ГЛП «ГлазАвир»). Количество животных в группах составляло 4, 5 и 5 соответственно.

Лечение экспериментальных животных противовирусными препаратами начинали на 2–3-й день после заражения (время манифестации заболевания). Лекарственные препараты вводили согласно схеме: аппликация ГЛП «ГлазАвир» 1 раз в день, глазные капли «Актипол 0,007%» по 1 капле 4 раза в день, «Ципролет» по 1 капле 2 раза в день. Продолжительность лечения составила 7 дней. Учитывая, что в офтальмологической практике в случае поражения ГKK одного глаза лечение проводят на оба глаза, в эксперименте лекарственные препараты вводили в оба глаза кролика. Визуальное и офтальмологическое наблюдение за

¹Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012.

²Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC: National Academy Press; 1996; ГОСТ Р 53434-2009; ГОСТ 33216-2014; ГОСТ 33215-2014; ГОСТ 51232-98; Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. СПб.; 2012.

животными проводили ежедневно в течение 15 дней и каждые 3 дня до 25-го дня наблюдения.

Среднюю продолжительность жизни животных (СПЖ) рассчитывали за период наблюдения 25 дней с учётом времени жизни (дни) погибших и выживших животных в соответствии с формулой:

$$1/T = (1/t_1 + 1/t_2 + \dots + 1/t_n) : N, \quad (1)$$

где T – средняя продолжительность жизни; t_1, t_2, \dots, t_n – продолжительность жизни каждого животного в группе из N животных.

Индекс защиты (IP) в % рассчитывали по формуле:

$$IP = ((M_c - M_e) / M_c) \cdot 100\%, \quad (2)$$

где M_c и M_e – смертность (в %) в контрольной и опытной группах соответственно.

Увеличение продолжительности жизни рассчитывали по формуле:

$$U = (L_o / L_k - 1) 100\%, \quad (3)$$

где U – увеличение продолжительности жизни (в %), L_o – средняя продолжительность жизни животных в опытной группе, L_k – средняя продолжительность жизни в контрольной группе [28].

Эффективность препарата оценивали на пике развития патологического процесса по снижению выраженности клинических проявлений и сокращению сроков заболевания. Инфекционный процесс у кроликов фиксировали по активности проявления специфических признаков ГKK. Определяли следующие патологические изменения:

– конъюнктивы: а) гиперемия, б) инъекция сосудов, в) отёк конъюнктивы, г) гипертрофия фолликул конъюнктивы нижнего и верхнего века;

– роговица: а) отёчность, б) прозрачность, в) шероховатость поверхности, г) чувствительность, е) васку-

ляризация, ж) наличие инфильтрации, з) роговичный синдром;

– отделяемое из глаз: а) серозное, б) смешанное, в) гнойное, г) фибринозная плёнка.

Максимальную выраженность каждого признака оценивали в 3 балла. На основании учёта патологических изменений в баллах определяли суммарный индекс выраженности (суммарной активности клинических симптомов ГKK) симптоматики (СИВС) у кроликов, получавших испытуемый препарат и препараты сравнения с целью лечения и/или в качестве контроля. Результаты исследования анализировали с использованием методики для малых выборок. Частичный расчёт статистических характеристик проводили с помощью программы Microsoft Excel. Различия в группах вычисляли по t -критерию Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$ [28–30].

Результаты

За период эксперимента у отдельных животных, заражённых ВПГ-1, наблюдали генерализацию герпетической инфекции, что привело к их гибели. В табл. 1 представлены данные о количестве и сроках гибели животных, а также показатели СПЖ [28].

Как видно из данных табл. 1, в опытных группах погибло в 2 раза меньше животных, чем в контрольной (без специфической терапии). При этом наблюдалось снижение смертности с 50 до 20%, индекс защиты при специфической терапии составил 60%, увеличение продолжительности жизни в группах, леченных «Актиполом 0,007%» и ГЛП «ГлазАвир», по сравнению с контрольной группой составило 11,5 и 27,87% соответственно.

Таблица 1

Количество, сроки гибели и средняя продолжительность жизни (СПЖ) кроликов

Группа животных	Количество животных в группе, n	Количество погибших животных	Дни жизни животных до гибели	СПЖ, дни	Смертность, %	Индекс защиты, %	Увеличение СПЖ, дни	Увеличение продолжительности жизни, в %
1-я (контрольная группа, без специфической терапии)	4	2	11 14	16,5	50	–	–	–
2-я (группа сравнения, «Актипол 0,007%»)	5	1	9	18,4	20	60	1,9	11,5
3-я (основная группа, ГЛП «ГлазАвир»)	5	1	13	21,1	20	60	4,5	27,87

Таблица 2

Средний показатель суммарного индекса выраженности симптомов (СИВС) по группам у всех кроликов, взятых в эксперимент, и кроликов, выживших за первые 9 дней наблюдения

Группа животных	Сумма средних значений СИВС, баллы ($M \pm m$)		p
	расчёт с учётом погибших и выживших кроликов	расчёт с учётом только выживших кроликов	
1-я (контрольная группа, без специфической терапии)	149,2 \pm 8,58 при $n = 4$	151,3 \pm 11,25 при $n = 2$	0,89303
2-я (группа сравнения, «Актипол 0,007%»)	146,0 \pm 14,92 при $n = 5$	154,5 \pm 15,82 при $n = 4$	0,70799
3-я (основная группа, ГЛП «ГлазАвир»)	128,1 \pm 14,55 при $n = 5$	121,38 \pm 16,66 при $n = 4$	0,77063

Примечание. M – средняя арифметическая; m – стандартная ошибка средней арифметической.

Таблица 3

Активность проявления кератоконъюнктивита у кроликов

Дни после заражения ВПГ-1	Сумма средних значений суммарного индекса выраженности симптомов, баллы ($M \pm m$)				
	1-я группа* ($n = 4$)	2-я группа** ($n = 5$)	p	3-я группа*** ($n = 5$)	p
7–9-й	85,1 \pm 3,83	67,2 \pm 8,62	0,11107	54,2 \pm 9,28	0,02555****
2–9-й	149,1 \pm 8,58	146,0 \pm 14,92	0,86171	128,1 \pm 14,55	0,25789

Примечание. ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1-го типа; * контрольная группа без специфической терапии; ** группа сравнения, получавшая препарат «Актипол 0,007%»; *** основная группа, леченная ГЛП «ГлазАвир»; **** $p < 0,05$; M – средняя арифметическая; m – стандартная ошибка средней арифметической.

Таблица 4

Активность проявления отдельных клинических признаков кератоконъюнктивита у кроликов с 19-го по 25-й день наблюдения

Клинические признаки конъюнктивита	1-я группа* ($n = 3$)		2-я группа** ($n = 4$)		3-я группа*** ($n = 4$)		p
	M	m	M	m	M	m	
Гиперемия конъюнктивы	0,00	0,00	0,80	0,58	0,90	0,24	0,07
Конъюнктивальная инъекция (а)	0,20	0,09	0,80	0,37	1,55	0,50	0,13
Перикорниальная инъекция (b)	0,00	0,00	0,10	0,10	0,20	0,20	0,58
Смешанная инъекция (а + b)	0,00	0,00	0,40	0,40	0,30	0,20	0,36
Гипертрофия фолликул нижнего и верхнего века	0,00	0,00	0,15	0,15	0,00	0,00	0,37
Помутнение (следы мути) роговицы	0,60	0,29	1,15	0,36	1,10	0,34	0,43
Васкуляризация	0,00	0,00	0,10	0,10	0,00	0,00	0,37
Точечная инфильтрация (по лимбу)	0,20	0,12	0,50	0,32	1,20	0,34	0,12
Слезотечение	0,40	0,29	0,10	0,10	0,15	0,10	0,72
Светобоязнь	0,20	0,20	0,40	0,24	3,20	0,92	0,04[^]
Смешанное отделяемое (серозное + гнойное)	0,00	0,00	0,10	0,10	0,05	0,05	0,58
Плёнка фибринозная	0,00	0,00	0,40	0,40	0,00	0,00	0,37
Средняя суммарная активность	1,60	0,79	5,00	1,95	8,50	2,20	0,12

Примечание. * контрольная группа без специфической терапии; ** группа сравнения, получавшая препарат «Актипол 0,007%»; *** основная группа, леченная ГЛП «ГлазАвир»; [^] $p < 0,05$; M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней арифметической.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в средних показателях СИВС по группам у всех кроликов, взятых в эксперимент, и кроликов, оставшихся в живых за первые 9 дней наблюдения (до дня гибели первого кролика в эксперименте). Поэтому в последующих расчетах средних показателей учитывали данные наблюдения всех экспериментальных животных.

Стоит отметить, что активность инфекционного процесса во всех трёх экспериментальных группах менялась, но изменения были незначительные и статистически недостоверные. При этом показатели активности патологического процесса у животных 3-й группы, леченных ГЛП «ГлазАвир», были ниже, чем в других группах (128,1 \pm 14,55, 121,38 \pm 16,66 балла).

Динамика ГKK по дням представлена на рис. 1. При формировании патологического процесса у кроликов, получавших лечение ГЛП «ГлазАвир», после постепенной активизации болезни (на 2, 3, 4 и 5-й дни после заражения) на пике развития заболевания (6, 7, 8 и 9-й дни) наблюдали стойкое статистически достоверное снижение активности процесса (табл. 3, рис. 2).

Тенденция к нормализации состояния у леченных ГЛП «ГлазАвир» кроликов прослеживалась и в дальнейшем, до 14-го дня наблюдения.

При анализе изменения динамики среднего по-

казателя активности проявления ГKK у кроликов по группам обращает на себя внимание факт, что после 15-го дня наблюдения, когда активность инфекционного процесса у животных в контрольной (нелеченой) группе имеет стойкую тенденцию к снижению, у кроликов, которых лечили исследуемым препаратом (ГЛП «ГлазАвир») и препаратом сравнения («Актипол») она остаётся несколько выше контрольных показателей. Кроме того, к 22-му дню с момента заражения отмечали умеренную активизацию процесса у животных этих групп ($p = 0,04$) (табл. 4).

По данным табл. 4, показатели СИВС свидетельствуют о том, что активность инфекционного процесса у животных, для лечения которых использовали ГЛП, на этапе выздоровления (19–25-й дни) в 5,3 и 1,7 раза превышает показатели контрольной группы и группы сравнения соответственно. Основные признаки болезни, формирующие относительно высокий уровень показателя активности процесса, связаны с повторным развитием светобоязни у всех животных, которых лечили ГЛП.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что активизация процесса у кроликов, леченных «Актипол» (группа сравнения), началась уже на 4-й день

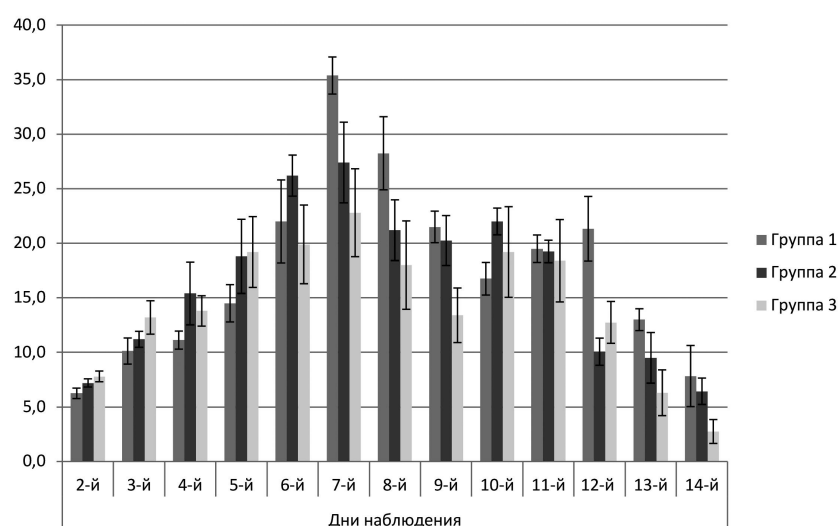


Рис. 1. Активность проявления кератоконъюнктивита у кроликов в экспериментальных (инфицированных вирусом простого герпеса 1-го типа) группах.

1-я группа – контрольная, без специфической терапии; 2-я – группа сравнения, получавшая лечение препаратом «Актипол 0,007%»; 3-я – основная группа, получавшая лечение глазными лекарственными плёнками «ГлазАвир». По оси абсцисс – дни наблюдения после заражения вирусом простого герпеса 1-го типа; по оси ординат – активность проявления кератоконъюнктивита у кроликов (суммарный индекс выраженности симптомов, баллы).

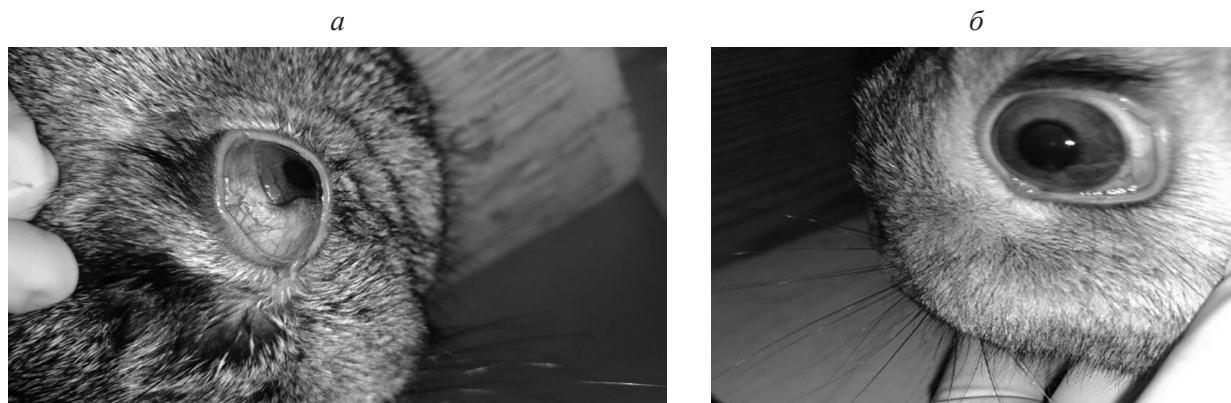


Рис. 2. Проявления кератоконъюнктивита у кроликов контрольной группы, без специфической терапии (а), и основной группы, получавших лечение глазной лекарственной плёнкой «ГлазАвир» (б), на пике патологического процесса (9-й день после экспериментального заражения вирусом герпеса простого 1-го типа штаммом VR-3).

после заражения, и активность проявления болезни была выше, чем в двух других экспериментальных группах (на 38,7 и 11,6% по сравнению с кроликами контрольной группы и леченных ГЛП «ГлазАвир» соответственно). Тенденция к активизации ГКК и манифестации болезни проявилась на 6-й день наблюдения и была выше, чем в двух других группах (на 15%). Только на пике развития болезни (7-й и 8-й дни наблюдения) отмечено подавление инфекционного процесса у леченных «Актиполом» кроликов.

Принципиально иной была динамика формирования патологического процесса у кроликов, получавших лечение ГЛП «ГлазАвир». После постепенной активизации болезни (на 2, 3, 4 и 5-й дни наблюдения) на пике развития заболевания (6, 7, 8 и 9-й дни) у них отмечено стойкое снижение активности процесса (на 30,8%) с тенденцией к нормализации состояния вплоть до 14-го дня наблюдения.

Как указывалось выше, после 15-го дня наблюдения, когда активность инфекционного процесса у животных в контрольной (нелеченой) группе имела стойкую тенденцию к снижению, у кроликов, которых лечили исследуемым препаратом (ГЛП «ГлазАвир») и препаратом сравнения («Актипол»), активность инфекционного процесса была несколько выше показателей контрольной группы.

Сравнительный анализ уровня активности специфических клинических симптомов ГКК у кроликов, инфицированных ВПГ-1, показывает, что при экспериментальной офтальмологической герпетической инфекции основными симптомами поражения слизистой глаза животных являются гиперемия конъюнктивы, различного вида инъекции (конъюнктивальная, перикорнеальная, смешанная), а также отёк конъюнктивы. Признаки поражения роговицы преимущественно выражены её отёком, помутнени-

ем и шероховатостью. При вирусном конъюнктивите у кроликов ярко проявляется роговичный синдром, который характеризуется слезотечением, светобоязнью и болезненностью. Анализ уровня активности отдельных клинических признаков ГСК у кроликов по группам свидетельствует об увеличении интенсивности проявления ряда диагностических показателей у животных из группы, которую лечили препаратом «Актипол», как следствие увеличивались суммарные показатели проявления болезни, отмеченные ранее. У животных этой группы основные клинические симптомы болезни были более выраженными по сравнению как с контрольной группой, так и с группой, которую лечили исследуемым препаратом «ГлазАвир». Так, у них значительно интенсивнее (в 1,8 раза) по сравнению с контролем проявлялись признаки смешанной инъекции, и в 2,4 раза чаще формировалась гипертрофия фолликул нижнего и верхнего века. При этом следует отметить, что у животных основной группы (на фоне лечения ГЛП «ГлазАвир») также проявлялось незначительное по сравнению с контролем увеличение частоты этих признаков, но в целом у кроликов, которых лечили новым препаратом в виде ГЛП, симптоматика ГСК была менее выражена. Как правило, уровень проявления отдельных симптомов болезни оставался в пределах показателей в контрольной группе (гиперемия и отёк конъюнктивы, гипертрофия фолликул нижнего и верхнего века, болезненность, серозное отделяемое) либо был несколько ниже (конъюнктивальная инъекция, отёк, помутнение и шероховатость роговицы, слезотечение). Тем не менее в случае лечения ГСК у кроликов с использованием ГЛП отмечено повышение частоты проявления по сравнению с показателями в контрольной группе симптоматических признаков болезни: эрозии роговицы – в 1,7 раза, точечной инфильтрации по лимбу – в 1,3 раза, светобоязни – в 1,2 раза. Подобное явление, по всей видимости, обусловлено местной реакцией роговицы на аппликацию ГЛП, содержащих индуктор интерферона. Этого можно избежать, разработав более рациональную схему лечения.

Таким образом, проведённое исследование показало, что при развитии генерализованной герпетической инфекции, несмотря на одинаковое число погибших животных в основной группе и в группе сравнения, СПЖ кроликов, получавших лечение экспериментальным препаратом ГЛП «ГлазАвир», была значительно выше. Средняя суммарная активность патологического процесса в течение 9 дней наблюдения свидетельствовала о том, что его интенсивность у животных основной группы была ниже аналогичных показателей сравнительной и контрольной групп. Анализ динамики течения патологического процесса по дням показал, что под действием экспериментального препарата «ГлазАвир», как и в случае с «Актиполом» в течение первых 5 дней происходит его активация. Максимальная терапевтическая активность препарата проявлялась на пике заболевания (6–9-й дни), когда показатели СИВС были значительно ниже таковых в группах сравнения и контрольной. Прояв-

ление основных симптомов манифестации болезни животных, леченных ГЛП, также были ниже показателей в группах сравнения и контрольной.

Выводы

1. Средняя продолжительность жизни кроликов, получавших лечение новым лекарственным препаратом ГЛП «ГлазАвир», превышает таковую у кроликов контрольной группы на 27,87% (4,5 дня).

2. У кроликов, леченных ГЛП «ГлазАвир», на пике развития заболевания (6, 7, 8 и 9-й день) наблюдали стойкое снижение активности патологического процесса (на 30,8%), что свидетельствует об эффективности ГЛП при лечении экспериментального герпес-вирусного кератоконъюнктивита.

3. Сравнение отдалённых показателей уровня проявления отдельных клинических признаков (СИВС) ГСК у кроликов экспериментальных групп (инфицированных ВПГ-1) выявило, что активность патологического процесса у животных, для лечения которых использовали ГЛП «ГлазАвир», на этапе выздоровления (19–25-й дни) превышает показатели контрольной группы и группы сравнения. Основные признаки болезни, формирующие относительно высокий уровень активности процесса, связаны с достоверным развитием светобоязни ($p < 0,05$) у всех животных, которых лечили ГЛП. Подобное явление, по всей видимости, обусловлено местной реакцией роговицы на аппликацию ГЛП, содержащих индуктор интерферона, что можно избежать, разработав более рациональную схему лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4-6, 8-14, 16, 17, 30 см. REFERENCES)

1. Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э. *Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение*. М.; 2015.
2. Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон в лечении аллергических, инфекционно-аллергических, токсико-аллергических конъюнктивитов и болезни сухого глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4(3): 78-84.
3. Сдобникова С.В., Троицкая Н.А., Сурнина З.В., Патеюк Л.С. Общие и офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций. *Офтальмология*. 2016; 13(4): 228-34. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-4-228-234>
7. Зайнутдинова Г.Х. Современные подходы к лечению и профилактике рецидивов офтальмогерпеса. Обзор. *Офтальмология*. 2019; 16(1S): 12-20. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-12-20>
15. Вахова Е.С. Герпетический блефарокератоконъюнктивит. Клинические случаи. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(4): 185-8. Doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-4-185-188>
18. Арова А.А., Петров А.В. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. *Лекарственный вестник*. 2006; 5: 15-9.
19. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Хромов Г.Л. Глазные лекарственные пленки. *Вестник офтальмологии*. 1974; (6): 73-6.
20. Батырбеков Е.О., Утельбаева З.Т., Умерзакова М.Б., Исмаилова А.Б., Бейшанова М.Ф., Ботабекова Т.К. Релиз лекарственных препаратов из полимерных глазных пленок. *Фундаментальные исследования*. 2011; (7): 233-4.
21. Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А., Азнабаев М.Т. Глазная лекарственная пленка как оптимальная лекарственная форма для

- предоперационной профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии. В кн.: *Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии»*. Оренбург; 2013: 8-16.
22. Азнабаев М.Т., Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А., Габидуллин Ю.З. Оценка эффективности методов предоперационной антибиотикопрофилактики в полостной офтальмохирургии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10(2): 85-8.
 23. Гайсина Г.Я., Азнабаев М.Т., Азаматова Г.А., Габидуллин Ю.З. Изучение терапевтического эффекта глазных лекарственных пленок с моксифлоксацином на модели экзогенного бактериального воспаления глаз. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10(2): 126-9.
 24. Сарымсаков А.А., Ли Ю.Б., Рашидова С.Ш. Глазные лекарственные пленки для лечения вирусных заболеваний глаза. В кн.: *Сборник статей VII Международной научной конференции «Приоритетные направления в области науки и технологии в XXI веке»*. Том 1. Ташкент; 2014: 105-9.
 25. Билалов Э.Н., Бахритдинова Ф.А., Имомалиева К.М. Оценка переносимости глазной лекарственной пленки «глазавир» в эксперименте. В кн.: *Российский общенациональный офтальмологический форум*. Том 2. М.: Апрель; 2018: 442-6.
 26. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю., Вишнев С.Г. *Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии*. М.; 1997.
 27. Иванова А.М., Наровлянский А.Н., Шевлягина Н.В., Боровая Т.Г., Измest'eva A.B., Герасимова Е.В. и др. Эффективность препаратов Фортепре и Ацикловира в экспериментальной модели инфекции простого герпеса 2-го типа (генитальный герпес, ВПГ-2) у морских свинок. В кн.: *Сборник научных статей «Интерферон-2011»*. М.; 2012: 424-30.
 28. Пшеничников В.А., Семенов Б.Ф., Зезеров Е.Г. *Стандартизация методов вирусологических исследований*. М.: Медицина; 1974.
 29. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. *Статистические методы в микробиологических исследованиях*. Ленинград: Медгиз; 1962.
- ## REFERENCES
1. Bikbov M.M., Mal'khanov V.B., Babushkin A.E. *Conjunctivitis: Differential Diagnosis and Treatment [Kon'yunktivity: differentsial'naya diagnostika i lechenie]*. Moscow; 2015. (in Russian)
 2. Maychuk Yu.F. Ophthalmoforon in the treatment of allergic, inflammatory-allergic, toxicoallergic conjunctivitis and dry eye syndrome. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2011; 4(3): 78-84. (in Russian)
 3. Sdobnikova S.V., Troitskaya N.A., Surnina Z.V., Pateyuk L.S. General and ophthalmological manifestations of herpesvirus infections. *Oftal'mologiya*. 2016; 13(4): 228-34. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-4-228-234> (in Russian)
 4. Yanoff M., Duker S. *Ophthalmology*. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2009.
 5. Looker K., Garnett G. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex. Transm. Infect.* 2005; 81(2): 103-7. Doi: <https://doi.org/10.1136/sti.2004.012039>
 6. Kennedy P.G.E., Rovnak J., Badani H., Cohrs R.J. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(Pt. 7): 1581-602. Doi: <https://doi.org/10.1099/vir.0.000128>
 7. Zaynutdinova G.Kh. Modern approaches to the treatment and prevention of recurrence of ophthalmic herpes. *Oftal'mologiya*. 2019; 16(1S): 12-20. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-12-20> (in Russian)
 8. Farooq A.V., Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57(5): 448-62. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.01.005>
 9. Kinchington P.R., Leger A.J., Guedon J.M., Hendricks R.L. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae*. 2012; 3(1): 5. Doi: <https://doi.org/10.1186/2042-4280-3-5>
 10. Liesegang T.J. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008; 115(2 Suppl.): S3-12. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.009>
 11. Pleyer U., Chee S.P. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 1017-28. Doi: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S60394>
 12. Wickremasinghe S.S., Stawell R., Lim L., Pakrou N., Zamir E. Non-necrotizing herpetic vasculitis. *Ophthalmology*. 2009; 116(2): 361. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.043>
 13. Cochrane T.F., Silvestri G., McDowell C., Foot B., McAvoy C.E. Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study. *Eye (Lond)*. 2012; 26(3): 370-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2011.338>
 14. Sancho-Shimizu V., Zhang S.Y., Abel L., Tardieu M., Rozenberg F., Jouanguy E., et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7(6): 495-505. Doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f151d2>
 15. Vakhova E.S. Herpetic blefaroceratoconjunctivitis. Clinical cases. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2018; 13(4): 185-8. Doi: <https://doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-4-185-188> (in Russian)
 16. Wensing B., Relvas L.M., Caspers L.E., Valentincic N.V., Stunf S., de Groot-Mijnes J.D., et al. Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology*. 2011; 118(10): 1905-10. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.033>
 17. Wilhelmus K.R. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD002898. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
 18. Arova A.A., Petrov A.V. Modern Arsenal of antiherpetic drugs. *Lekarskiy vestnik*. 2006; 5: 15-9. (in Russian)
 19. Maychuk Yu.F., Pozdnyakov V.I., Khromov G.L. Eye drug films. *Vestnik oftal'mologii*. 1974; (6): 73-6. (in Russian)
 20. Batyrbekov E.O., Utel'baeva Z.T., Umerzakova M.B., Ismailova A.B., Beyshanova M.F., Botabekova T.K. Release of drugs from polymer eye films. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; (7): 233-4. (in Russian)
 21. Gaysina G.Ya., Azamatova G.A., Aznabaev M.T. Ocular drug film as the optimal dosage form for preoperative prevention of infectious complications in ophthalmic surgery. In: *Collection of Materials of the Interregional Scientific-Practical Conference «Topical Issues of Ophthalmology» [Sbornik materialov mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy oftal'mologii»]*. Orenburg; 2013: 8-16. (in Russian)
 22. Aznabaev M.T., Gaysina G.Ya., Azamatova G.A., Gabidullin Yu.Z. Evaluation of the effectiveness of preoperative antibiotic prophylaxis in oral ophthalmic surgery. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2015; 10(2): 85-8. (in Russian)
 23. Gaysina G.Ya., Aznabaev M.T., Azamatova G.A., Gabidullin Yu.Z. The study of the therapeutic effect of eye drug films with moxifloxacin on the model of exogenous bacterial inflammation of the eyes. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2015; 10(2): 126-9. (in Russian)
 24. Sarymysakov A.A., Li Yu.B., Rashidova S.Sh. Eye drug films for the treatment of viral eye diseases. In: *Collection of Articles of the VII International Scientific Conference «Priorities in Science and Technology in the XXI Century»*. Volume 1 [Sbornik statey VII Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Prioritetnye napravleniya v oblasti nauki i tekhnologii v XXI veke»]. Tom 1]. Tashkent; 2014: 105-9. (in Russian)
 25. Bilalov E.N., Bakhritdinova F.A., Imomalieva K.M. Evaluation of head of eye drug films GlazAvir in experiment. In: *Russian National Ophthalmological Forum. Volume 2 [Rossiyskiy obshchenatsional'nyy oftal'mologicheskij forum. Tom 2]*. Moscow: April; 2018: 442-6. (in Russian)
 26. Ershov F.I., Kovalenko A.L., Romantsov M.G., Golubev S.Yu., Vishnev S.G. *Herpetic Infection: Pathogenesis, Methodological Approaches to Therapy [Gerpeticheskaya infektsiya: voprosy patogeneza, metodicheskie podkhody k terapii]*. Moscow; 1997. (in Russian)
 27. Ivanova A.M., Narovlyanskiy A.N., Shevlyagina N.V., Borovaya T.G., Izmest'eva A.V., Gerasimova E.V., et al. Efficacy of the drugs Fortepren and Acyclovir in an experimental model of herpes simplex infection type 2 (genital herpes, HSV-2) in Guinea pigs. In: *Collection of Scientific Articles «Interferon-2011» [Sbornik nauchnykh statey «Interferon-2011»]*. Moscow; 2012: 424-30. (in Russian)
 28. Pshenichnov V.A., Semenov B.F., Zezеров E.G. *Standardization of Virological Research Methods [Standartizatsiya metodov virusologicheskikh issledovaniy]*. Moscow: Meditsina; 1974. (in Russian)
 29. Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. *Statistical Methods in Microbiological Studies [Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh]*. Leningrad: Medgiz; 1962. (in Russian)
 30. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. Oxford: Oxford Medical Publications; 2000.

Поступила 08.11.19

Принята в печать 28.11.19