

## Експериментальні дослідження

УДК 617.7-007.681-092.9-085.225.2

### Гіпотензивна ефективність нової ліпосомальної композиції латанопросту при різних способах введення при експериментальній очній гіпертензії

І. М. Михейцева<sup>1</sup>, д-р біол. наук; Г. С. Григор'єва<sup>2</sup>, д-р хім. наук;  
 Н. В. Пасєчнікова<sup>1</sup>, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України;  
 С. Г. Коломійчук<sup>1</sup>, наук. співроб.; Т. І. Сіроштаненко<sup>1</sup>, мол. наук. співроб.;  
 Н. Ф. Конахович<sup>2</sup>, канд. хім. наук

<sup>1</sup> ДУ «Інститут очних хвороб і  
 тканинної терапії ім.  
 В.П. Філатова НАМН України»  
 Одеса (Україна)

<sup>2</sup> ДУ «Інститут фармакології та  
 токсикології НАМН України»  
 Київ (Україна)

E-mail: filatovbiochem@ukr.net

**Актуальність.** Сучасними антиглаукоматозними засобами першого вибору є аналоги простагландинів, зокрема латанопрост (ЛП). Як і для інших препаратів їм властива відносна нетривалість антигіпертензивного ефекту через низьку проникливість ЛП з крапельних форм крізь епітелій рогівки, що обумовлює постійну необхідність щоденних інстиляцій протягом тривалого часу. Тому подальша розробка засобів для підвищення ефективності лікування очної гіпертензії (ОГ) та оптимізації «комплєнса» внаслідок пролонгації дії ЛП набуває значної медико-соціальної актуальності за нашого часу. **Мета** – встановити динаміку рівню внутрішньоочного тиску (ВОТ) та тривалість гіпотензивної дії оригінальної ліпосомальної форми ЛП за експериментальної ОГ при інстиляційному та ін'єкційному локальному введенні.

**Матеріал та методи.** Експерименти проведено на статевозрілих кролях породи «Шинишла» віком 1 рік із масою тіла 2,5 – 3 кг. Кролі були розділені на групи: I група – тварини, у яких моделювали офтальмогіпертензію та лікували інстиляціями ліпосомальної форми ЛП (n=7); II група – тварини, у яких моделювали ОГ та лікували субкон'юнктивальним введенням ліпосомальної форми ЛП (n=7); III група – тварини, у яких моделювали ОГ без медикаментозного впливу (n=7). Для моделювання ОГ в передню камеру очей тварин з інтервалом 10 діб робили дві ін'єкції по 0,1 мл 0,3 % карбомеру в ізотонічному розчині. Субкон'юнктивальне введення ліпосомальної форми ЛП здійснювали одною ін'єкцією 0,1 мл засобу безпосередньо після формування моделі ОГ. Лікування тварин за допомогою інстиляцій ліпосомальної форми ЛП проводили щодня ввечері, по одній краплі в обидва ока. Термін спостереження становив 10 тижнів. Моніторинг ВОТ здійснювали на ключових етапах експерименту для кожної групи тварин.

**Результати.** Проведено вивчення фармакологічної ефективності та тривалості дії оригінальної ліпосомальної форми ЛП на моделі ОГ у кролів при різних способах введення препарату. При моделюванні ОГ встановлено стійке підвищення ВОТ на 51-65 % вище вихідних значень (p<0,001). На тлі постійних інстиляцій ВОТ був знижений у середньому на 30,5 % (p<0,001). При субкон'юнктивальній ін'єкції засобу рівень ВОТ знижався, у середньому, на 36,7 % (p<0,001) і тримався на протязі 10 тижнів.

**Висновки.** Отримані в експерименті на моделі ОГ результати засвідчують достовірну гіпотензивну дію тривалих інстиляцій та одноразової субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції ЛП з акцентом на виразно пролонгований до 10 тижнів ефект одноразового субкон'юнктивального застосування препарату.

#### Ключові слова:

ліпосомальна композиція латанопроста,  
 експериментальна очна гіпертензія,  
 внутрішньоочний тиск

**Актуальність.** Підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) є фактором, який за умови хронізації та відсутності адекватного лікування призводить до стійкої офтальмогіпертензії та розвитку глаукоми. У сучасній офтальмології пріоритетним шляхом протидії негативній динаміці та фатальним наслідкам високого ВОТ, поряд із досягненнями лазерної та дренажної хірургії, вважають застосування фармакотерапевтичних засобів [1, 2].

За критеріями ефективності та нешкідливості до препаратів першої лінії для зниження ВОТ віднесені  $\beta$ -блокатори та аналоги простагландинів [3, 4]. Гіпотензивна дія останніх переважає ефективність  $\beta$ -блокаторів внаслідок впливу на трабекулярний та увеосклеральний відтік внутрішньоочної рідини, ефективно запобігаючи різкому підйому і коливанню ВОТ протягом доби [5, 6].

Застосування простагландинів в офтальмології переважно стосується латанопроста (ЛП) – синтетичного феніл-заміщеного аналогу простагландину F2a, який внаслідок гідролізу вихідної ефірної форми в організмі утворює активну кислотну форму ЛП [7].

ЛП у формі 0,005 % розчину для очних крапель [8] використано у складі синонімічних препаратів Ксалаган, Ланотан, Латопрост, Акістан, що ліцензовані в різних країнах для лікування глаукоми. Зазначеним засобам, тим не менш, властива нетривалість антигіпертензивного ефекту через низьку проникливість ЛП з крапельних форм крізь епітелій рогівки, що обумовлює постійну необхідність щоденних інстиляцій протягом тривалого часу. Така безальтернативна схема застосування крапельної форми ЛП безперечно ускладнює комплаєнс, зокрема серед осіб старшого віку, які складають більшість пацієнтів цільової групи. Це може призводити до прогресування офтальмогіпертензії та глаукоми [9, 10] внаслідок порушень пацієнтами протоколу лікування таких хронічних станів.

Прагнення підвищення ефективності лікування та оптимізації комплаєнса внаслідок пролонгації дії латанопроста актуалізує дослідження його агентів, здатних сполучати різні способи доставки до ока (крапельних та/або ін'єкційних форм) згідно з парадигмою сучасної фармації «Система транспорту ліків» (Drug delivery system) [11].

До пріоритетних засобів, здатних поєднати пролонговану фармакотерапевтичну регуляцію ВОТ із різними способами доставки до ока, слід віднести композиції ЛП на ліпосомальній фосфоліпідній платформі. Обґрунтованість такого підходу пов'язано з відомою фізіологічною біоспорідністю ліпосом, а також із позитивним світовим досвідом клінічного застосування ліпосомальних систем транспорту лікарських засобів різної специфіки, зокрема в офтальмології [12-14]. Тому вивчення можливостей використання нових розробок ліпосомальних композицій латанопроста з метою оптимізації фармакотерапевтичного ефекту та «комплаєнса» (виконання пацієнтом рекомендацій лі-

каря в рамках профілактики, лікування захворювання) для пацієнтів з підвищеним рівнем внутрішньоочного тиску є актуальною та своєчасною проблемою офтальмології, яка потребує негайного вирішення.

**Мета роботи** – встановити динаміку рівню ВОТ та тривалість гіпотензивної дії оригінальної ліпосомальної форми латанопроста за експериментальної очної гіпертензії при інстиляційному та ін'єкційному локальному введенні.

### Матеріали і методи

У роботі досліджено офтальмологічні ефекти ліпосомальної композиції ЛП, що отримана згідно [15].

Композиція представляє собою стерильний ліофілізований порошок у флаконах із вмістом 0,5 мг ЛП/флакон, що зберігається при температурі (-18)°C. Незалежними фізико-хімічними методами підтверджено ідентичність і стабільність цього продукту як композиції, що містить ЛП у матриці ліпосом на основі фосфатиділхоліна яєчного, діпальмітоїлфосфатиділглицерина та холестерина з використанням лактози в якості кріопротектора. Середній розмір ліпосом в емульсії, відтвореної з ліофілізованої композиції, становить 220 нм із високою монодисперсністю розподілення наночасток за розміром.

Офтальмологічні експерименти проведено на статевозрілих кролях породи «Шиншила» віком 1 рік із масою тіла 2,5 - 3 кг, які після двотижневого карантину перебували в умовах віварію та отримували стандартний раціон і питну воду «ad libitum» (вільний доступ за бажанням).

Експеримент було здійснено згідно "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", які схвалені 3-м Національним конгресом (Київ, 2007) та положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей" (Страсбург, 1986).

Рандомізацію тварин здійснювали на підставі оцінки їх загального стану, контролю стану очей та ВОТ. Контроль ВОТ здійснювали апланатичним тонометром Маклакова з плунжером вагою 7,5 г під місцевою анестезією.

Для моделювання ОГ в передню камеру очей тварин з інтервалом 10 днів робили дві ін'єкції по 0,1 мл 0,3 % карбомеру в ізотонічному розчині [16,17]. Моделювання проводили під загальним наркозом 10 % розчином тіопентала натрію в дозі 1 мл на кг маси тіла. Формування моделі ОГ відбувалось на 14 добу після першого введення карбомеру.

Кролі були розділені на три групи: I група – тварини, у яких моделювали офтальмогіпертензію та лікували інстиляціями ліпосомальної форми латанопроста (n=7); II група – тварини, у яких моделювали офтальмогіпертензію та лікували субкон'юнктивальним введенням ліпосомальної форми латанопроста (n=7); III група – тварини, у яких моделювали офтальмогіпертензію без медикаментозного впливу (n=7).

Субкон'юнктивальне введення ліпосомальної форми ЛП здійснювали одною ін'єкцією 0,1 мл засобу безпосередньо після формування моделі офтальмогіпертензії. Лікування тварин за допомогою інстиляцій ліпосомальної форми ЛП проводили щодня ввечері, по одній краплі в обидва ока. Термін спостереження становив 10 тижнів.

При приготуванні розчинів для введення тваринам флакони із ліофілізованою композицією ЛП попередньо витримували до досягнення кімнатної температури. Для приготування розчину для субкон'юнктивальних ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням до флакону з ліофілізатом вводили 0,5 мл стерильної води для ін'єкцій, струшували протягом 5 хв і використовували за призначенням весь об'єм. Для приготування очних крапель безпосередньо перед використанням засобу у флакон вводили 0,5 мл стерильної води для ін'єкцій і струшували протягом 5 хв. В отриману емульсію додатково вводили 1,5 мл розчинника розчинника, який містив солі натрію та калію, та струшували впродовж 5 хв. Використані за призначенням крапельна та ін'єкційна форма перебували при кімнатній температурі.

Моніторинг ВОТ здійснювали на ключових етапах експерименту для кожної групи тварин: інтактний контроль до початку моделювання, контроль після відтворення моделі гіпертензії, після субкон'юнктивальної ін'єкції або першої інстиляції; потім вимірювання ВОТ проводили раз на тиждень.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили непараметричними методами в залежних виборках за критерієм Фрідмана ANOVA і Кендала для множинних порівнянь та за парним критерієм Вілкоксона, в незалежних виборках по Хі-квадрат і медіанним тестом для множинних порівнянь та за критерієм Мана-Уїтні з використанням пакета Statistica 5.5.

## Результати

До початку експерименту ВОТ рандомізованих тварин був в межах норми (11,8-12,4 мм рт.ст.) при не вірогідній різниці, що свідчить про валідність форму-

вання груп тварин для дослідження ефектів ліпосомальної форми ЛП.

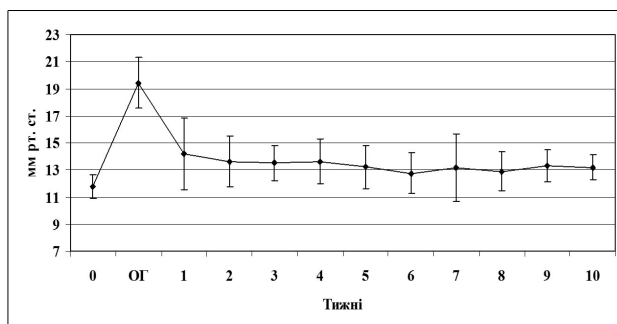
При моделюванні ОГ у тварин всіх дослідних груп встановлено стійке підвищення ВОТ в межах від 18,8 до 19,4 мм рт. ст., що на 51- 65 % вище вихідних значень ( $p < 0,001$ ).

У I групі тварин з офтальмогіпертензією до інстиляцій ліпосомальної форми ЛП ВОТ був підвищений на 64,6 % ( $p < 0,001$ ) стосовно вихідних значень. На тлі постійних інстиляцій у кролів цієї групи на всіх строках спостереження ВОТ був суттєво зниженим, але залишався статистично вірогідно підвищеним стосовно вихідних даних (рис. 1). Зниження підвищеного ВОТ починалось з 1-го тижня, з більш виразними змінами на 3-му тижні спостереження. Слід зауважити, що порівняння цих результатів із даними для моделі ОГ (III група тварин) показує, що при всіх термінах спостереження ВОТ був знижений у середньому на 30,5 % ( $p < 0,001$ ), що свідчить про виразну гіпотензивну дію інстиляцій ліпосомальної композиції ЛП при щоденному локальному введенні.

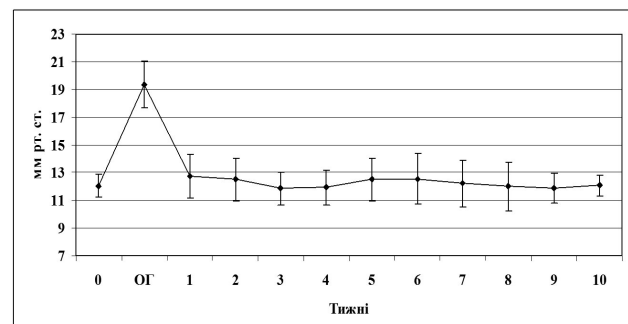
У II групі тварин з ОГ на тлі високого ВОТ одноразова субкон'юнктивальна ін'єкція ліпосомальної композиції латанопросту обумовлювала виразну нормалізацію очного тиску на всіх строках спостереження. На відміну від впливу інстиляцій, рівень ВОТ статистично не відрізнявся від вихідних даних до ОГ (рис. 2). При цьому при субкон'юнктивальній ін'єкції засобу, порівняно з відповідними даними для моделі ОГ без лікування, рівень ВОТ стійко знижувався, у середньому, на 36,7 % ( $p < 0,001$ ).

Після моделювання офтальмогіпертензії в III групі тварин (контрольна група з ОГ без лікування) рівень ВОТ на 51,6 % перевищував і вірогідно відрізнявся від вихідних даних ( $p < 0,001$ ). Протягом всього терміну спостереження ВОТ коливався в межах від 18,4 до 19,5 мм рт. ст.

Для об'єктивної оцінки встановленого гіпотензивного ефекту ліпосомальної композиції ЛП важливим є використання алгоритму парного співставлення динаміки ВОТ між експериментальними групами I – III



**Рис. 1.** Динаміка показнику ВОТ (мм рт. ст.) при щоденних інстиляціях в порожнину ока ліпосомальної композиції ЛП на тлі офтальмогіпертензії у кролів (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення).



**Рис. 2.** Динаміка показнику ВОТ (мм рт. ст.) після одnorазової субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції ЛП на тлі офтальмогіпертензії у кролів (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення).

та у порівнянні з вихідними даними ВОТ для кожної окремої групи тварин. За такого алгоритму відносні показники відповідають зниженню ВОТ після інстиляцій та одноразової ін'єкції ліпосомальної форми ЛП вже з першого тижня після початку лікування, а на 3-й тиждень спостереження тенденція зниження ВОТ має усталений характер. За розрахунками Хі-квадрат і медіанному тестів для множинних порівнянь різниця ВОТ між незалежними групами протягом експерименту була статистично значущою ( $p < 0,001$ ), що засвідчує доказовість ефектів ліпосомального ЛП при ОГ.

### Обговорення

Встановлений в експерименті гіпотензивний вплив дослідженої ліпосомальної композиції ЛП на регуляцію офтальмотонуса (зниження на 30,5% та 36,7% від вихідного ВОТ для крапель та ін'єкції, відповідно) відповідає загальному клінічному тренду для щоденних локальних інстиляцій тривіальних форм ЛП при очній гіпертензії (25-37 % від вихідного ВОТ) [18]. Принциповою відмінністю впливу одноразової субкон'юнктивальної ін'єкції дослідженого ЛП є фактор пролонгованої лікувальної дії з цільовою нормалізацією ВОТ, що зберігається протягом 10 тижнів (весь період спостереження).

Подовжені гіпотензивні наслідки субкон'юнктивального ін'єкційного введення ЛП у ліпосомах на основі фосфатиділхоліна були декларовані у перехресних публікаціях Natarajan J.V. із спів. [19-21]. Тим не менш, порівняльний аналіз цієї інформації з результатами проведеного нами експериментального дослідження унеможливлений через методичну некоректність оцінки ВОТ у цих публікаціях щодо експерименту виключно на нормотензивних тваринах. Прогнозна офтальмотерапевтична значущість гіпотензивного ефекту у клініці також досить обмежена, оскільки запропонована рідкофазна форма препарату не забезпечує стабільності ліпосомальної структури ліпосомального ЛП.

Отримані у проведеному експерименті на моделі офтальмогіпертензії результати засвідчують достовірну гіпотензивну дію інстиляцій та субкон'юнктивальної ін'єкції дослідженої ліпосомальної композиції ЛП з акцентом на виразно пролонгований до 10 тижнів ефект одноразового субкон'юнктивального застосування. Подальший розвиток цих досліджень із доведенням офтальмонешкідливості та оптимальної тривалості ефекту при повторних субкон'юнктивальних введеннях дозволить обґрунтувати статус нової ліпосомальної композиції ЛП як потенційного засобу з високим «комплаєнсом» для корекції підвищеного внутрішньоочного тиску при офтальмогіпертензії та профілактики розвитку її ускладнень.

### Висновки

1. Тривалі інстиляції щодня на протязі 10 тижнів нової ліпосомальної композиції латанопросту, які було застосовано тваринам з моделлю очної гіпертен-

зії, продемонстрували виражену гіпотензивну дію та зменшували внутрішньоочний тиск в середньому на 30,5% ( $p < 0,001$ ).

2. Одноразова субкон'юнктивальна ін'єкція досліджуваної нової ліпосомальної композиції латанопросту ефективно знижувала внутрішньоочний тиск тваринам з моделлю очної гіпертензії в середньому на 36,7% ( $p < 0,001$ ) протягом 10 тижнів.

3. Субкон'юнктивальні ін'єкції нової ліпосомальної композиції латанопросту мають перспективи для використання в лікуванні пацієнтів з високим ВОТ для покращення фармакоефективності та комплаєнсу при лікуванні пацієнтів з очною гіпертензією і глаукомою.

### Література

1. **Завгородня Н. Г.** Первичная глаукома. Новый взгляд на старую проблему / Н. Г. Завгородня, Н. В. Пасечникова. – Запорожье : Орбита-ЮГ, 2010. – 192 с.
2. **Marquis R.E., Whitson J.T.** Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy // *Drugs Aging*. – 2005. – Vol.22(1). – P.1-21.
3. **Алексеев В.Н.** Сравнительная оценка эффективности применения простагландинов в комбинированной терапии первичной глаукомы / В.Н. Алексеев, М.А. Левко, Аль-Гифари Муса // *Глаукома*. – 2009. – № 1. – С. 44-48.
4. **Schwartz G. F.** Hyperemia-associated costs of medication changes in glaucoma patients treated initially with prostaglandin analogs / G. F. Schwartz, J. Tan, S. Kotak // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2009. – V. 25. – P. 555 – 561.
5. **Andrés-Guerrero V.** Comparison of the in vitro tolerance and in vivo efficacy of traditional timolol maleate eye drops versus new formulations with bioadhesive polymers / V. Andrés-Guerrero, M. Vicario-de-la-Torre, I. T. Molina-Martínez // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – V. 52. – P. 3548 – 3556.
6. **Ходжаев Н. С.** Особенности иммуно-биохимических изменений у больных с ПОУГ на фоне монотерапии аналогом простагландина F2a Глаупростом / Н. С. Ходжаев, В. В. Черных, А. Н. Трунов // *Клин. офтальмол.* – 2013. – Т. 13 (2). – С. 1 – 4.
7. *Latanoprost*. – National Library of Med., National Centre of Biotech. – 2020-08-29.
8. **Егоров Е.А.** Офтальмология. Учебник для вузов / Е.А. Егоров. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. – 242 с.
9. **Robin A.L.** Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use Am. / A.L. Robin, G.D. Novack, D.W. Covert, R.S. et al. // *J. Ophthalmol.* – 2007. – V. 144, №4. – P. 533–540.
10. **Stone J.L., Robin A.L.** An objective evaluation of eye drop instillation in patients with glaucoma / J.L. Stone, A.L. Robin, G.D. Novack, D. W. Covert, G.D. Cagle // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – V. 127, №6. – P. 732–736.
11. *Progress in drug and vaccine delivery : Abst. of annual conferences Liposome advances*. – London-Athen, 1990-2018.
12. **Ako-Adounvo A., Nagarval R., Oliveira L.** Recent patent formulation and therapeutical implication // *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* – 2014. – Vol. 8(3). – P. 193-191.
13. **Григор'єва Г.С., Краснополський Ю.М.** Ліпосоми per se: фармакотерапевтичний статус // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2020. – Т.14 (4). – С.264-271.



14. **Fathalla D., Fouad E., Soliman G.** Latanoprost niosomes as a sustained release ocular delivery for the management of glaucoma // Drug Develop. and Indust. Pharmacy. – 2020. – Vol. 46 (5). – P.806-813.
  15. Патент України 124724 від 03.11.2021; Бюл. № 44. Спосіб отримання ліпосомальної композиції що містить латанопрост, та фармакологічно активна ліпосомальна композиція, отримана таким способом (автори Пилипенко О.Я., Григор'єва Г.С., Краснополський Ю.М., Конахович Н.Ф., Михейцева І.М., Пасечнікова Н.В., Прохоров В.В.).
  16. **Kim H. G.** Experimental chronic ocular hypertension by anterior chamber injection of 0,3 % carbomer solution in the rat / H. G. Kim, J.W. Park // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2013. – V. 41. – P. 404 - 412.
  17. **Wang Y. Y.** Experimental study of carbomer glaucoma model in rabbits by injecting different location in anterior chamber / Y. Y. Wang // Ophthalmol. – 2009. – V. 45. – P. 91 - 95.
  18. **Diestelhorst M, Larsson LI,** European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study G. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timololin the evening versus the individual components // Ophthalmology. – 2006. – Vol. 113 (1). – P. 70–6.
  19. US 2013/020216606 A1, Pub. Date 22.08. 2013. Venkatraman S., Natarajan J.V., Wong T., Yin Chiaang F.B. Liposomal formulation for ocular drug delivery.
  20. **Natarajan J.V., Ang M., Darvitan A. et al.** Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release latanoprost in the eye // Int. J. Nanomedicine. – 2012. – №7. – P.123-131.
  21. **Natarajan JV, Chattopadhyay S, Ang M, Darvitan A, Foo S, Zhen M, et al.** Sustained Release of an Anti-Glaucoma Drug: Demonstration of Efficacy of a Liposomal Formulation in the Rabbit Eye // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6(9). – e24513.
- Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Зовнішні джерела фінансування відсутні.*
- Надійшла 18.11.2021*

### Гипотензивная эффективность новой липосомальной композиции латанопроста при разных способах введения при экспериментальной глазной гипертензии

Михейцева И. Н., Григорьева Г. С., Пасечникова Н. В., Коломийчук С. Г., Сироштаненко Т. И., Конахович Н. Ф.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»; Киев (Украина)

**Актуальность.** Современными антиглаукоматозными средствами первого выбора являются аналоги простагландинов, в частности, латанопрост (ЛП). Как и для других препаратов для них свойственна относительно непродолжительная антигипертензивного эффекта из-за низкой проницаемости ЛП через эпителий роговицы, что обуславливает постоянную необходимость ежедневных инстилляций в течение длительного времени. Поэтому дальнейшая разработка средств для повышения эффективности лечения глазной гипертензии (ГГ) и оптимизации «комплаенса» вследствие пролонгации действия ЛП приобретает значительную медико-социальную актуальность.

**Цель** – установить динамику уровня внутриглазного давления (ВГД) и длительность гипотензивного действия оригинальной липосомальной формы ЛП при экспериментальной ГГ при инстилляционном и инъекционном локальном введении.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на кроликах породы «Шиншилла» возрастом 1 год с массой тела 2,5 - 3 кг. Кролики были разделены на группы: I группа – моделировали ГГ и лечили инстилляциями липосомальной формы ЛП (n=7); II группа – моделировали ГГ и лечили субконъюнктивальным введением липосомальной формы ЛП (n=7); III группа – моделировали ГГ без медикаментозного воздействия (n=7). Для моделирования ГГ в переднюю камеру глаз живот-

ных с интервалом 10 суток производили две инъекции по 0,1 мл 0,3% карбомера в изотоническом растворе. Субконъюнктивальное введение липосомальной формы ЛП осуществляли с одной инъекцией 0,1 мл средства непосредственно после формирования модели ГГ. Лечение животных с помощью инстилляций липосомальной формы ЛП проводили ежедневно вечером, по одной капле в оба глаза. Срок наблюдения – 10 недель. Мониторинг ВГД осуществляли на ключевых этапах эксперимента для каждой группы животных.

**Результаты.** Проведено изучение фармакологической эффективности и длительности действия оригинальной липосомальной формы ЛП на модели ГГ у кроликов при различных способах введения препарата. При моделировании ГГ установлено устойчивое повышение ВГД на 51-65% выше исходных значений ( $p < 0,001$ ). На фоне постоянных инстилляций ВГД был снижен в среднем на 30,5% ( $p < 0,001$ ). При субконъюнктивальной инъекции средства уровень ВГД снижался в среднем на 36,7% ( $p < 0,001$ ) и держался в течение 10 недель.

**Выводы.** Полученные в эксперименте на модели ГГ результаты свидетельствуют о достоверном гипотензивном действии длительных инстилляций и однократной субконъюнктивальной инъекции липосомальной композиции ЛП с акцентом на отчетливо пролонгированный до 10 недель эффект одноразового субконъюнктивального применения препарата.

**Ключевые слова:** липосомальная композиция латанопроста, экспериментальная глазная гипертензия, внутриглазное давление