

Апробация модифицированной техники выполнения интравитреального введения лекарственных средств в глаз кролика

* А. В. Калатанова¹, А. Е. Кательникова², М. Н. Макарова², В. Г. Макаров²

¹ Закрытое акционерное общество «Санкт-Петербургский институт фармации»,
Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район,
г.п. Кузьмолловский, Заводская ул., д. 3, к. 245

² Общество с ограниченной ответственностью «Институт доклинических исследований»,
Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район,
г.п. Кузьмолловский, Заводская ул., д. 3, к. 245

Резюме. В статье рассмотрены теоретические основы и успешный опыт апробации модифицированной методики интравитреальной инъекции (ИВИ) в глаз кролика в условиях лаборатории. Необходимость модификации данной методики была обусловлена тем, что в доступных методических рекомендациях, описывающих выполнение ИВИ, в процессе предоперационной подготовки использовались недоступные для работы в условиях вивария на территории Российской Федерации лекарственные средства. Методика ИВИ была модифицирована путем применения воспроизводимой на территории России схемы наркотизации кроликов и доступных в России офтальмологических лекарственных препаратов. В качестве средств для наркоза были выбраны Золетил 50® («Вирбак», Франция) в дозе 1,1 мг/кг и Рометар («Бioveta», Чехия) в дозе 5,6 мг/кг при однократном внутривенном введении. Для дополнительной анальгезии однократно внутримышечно кроликам вводили Кетонал® («Лек д.д.», Словения) в дозе 5 мг/кг. В качестве местноанестезирующего средства использовали лекарственный препарат для офтальмологического применения Инокаин®, глазные капли («Промед Экспорте Пвт. Лтд.», Индия), в качестве антисептического средства — разбавленный водой 1:10 Бетадин® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия). Проанализированы результаты клинического осмотра животных после проведения ИВИ на этапе самостоятельной отработки навыков лаборантами-исследователями. Оценку параметров развития нежелательных реакций, вызванных ИВИ, выражали в баллах с заполнением первичных карт. Предложенная методика показала хорошую воспроизводимость, в связи с чем может быть рекомендована для использования в доклинических исследованиях офтальмологических лекарственных препаратов на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: интравитреальная инъекция; доклинические исследования; офтальмологические лекарственные средства; безопасность; кролики

Для цитирования: Калатанова АВ, Кательникова АЕ, Макарова МН, Макаров ВГ. Апробация модифицированной техники выполнения интравитреального введения лекарственных средств в глаз кролика. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018;8(2):109–114. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-109-114>

* **Контактное лицо:** Калатанова Анна Вячеславовна; kalatanova.av@doclinika.ru

Experimental Testing of the Modified Method of Intravitreal Injection in the Rabbit Eye

* A. V. Kalatanova¹, A. E. Katelnikova², M. N. Makarova¹, V. G. Makarov¹

¹ Closed Joint Stock Company «St. Petersburg Institute of Pharmacy»,
3/245 Zavodskaya Street, Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad region 188663, Russian Federation

² Limited Liability Company «Institute of preclinical research»,
3/245 Zavodskaya Street, Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad region 188663, Russian Federation

Abstract. The article describes theoretical foundations and successful experimental testing of a modified method of intravitreal injection (IVI) in the rabbit eye performed in the laboratory. The method needed modification because preoperative preparation described in available guidelines on IVI requires the use of medicines that are not suitable for use in vivariums in the Russian Federation. The IVI procedure for rabbits was modified by using an anesthetic regime reproducible in Russia and available eye preparations. The anesthetics used were Zoletil 50® («Virbac», France) at a dose of 1.1 mg/kg and Rometar («Bioveta, a.s.», Czech Republic) at a single intravenous dose of 5.6 mg/kg. Additional analgesia was achieved by a single intramuscular injection of Ketonal® («Lek d.d.», Slovenia) at a dose of 5 mg/kg. The local anesthetic used was Inokain® eye drops («Promed Exports Pvt. Ltd.», India), the antiseptic used was Betadine® (JSC «EGIS Pharmaceutical plant», Hungary) diluted with water in the proportion of 1:10. The results of clinical examination of animals following IVI performed by lab researchers during unassisted skill training were analysed, and the results of assessment of adverse reactions associated with IVI were expressed as scores and reflected in primary records. The suggested method demonstrated good reproducibility and, therefore, may be recommended for use in preclinical studies of ophthalmic drug products in Russia.

Key words: intravitreal injection; preclinical studies; ophthalmic drugs; safety; rabbits

For citation: Kalatanova AV, Katelnikova AE, Makarova MN, Makarov VG. Experimental Testing of the Modified Method of Intravitreal Injection in the Rabbit Eye. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018;8(2):109–114. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-109-114>

* **Contact person:** Anna V. Kalatanova; kalatanova.av@doclinika.ru

Неотъемлемой частью разработки лекарственных средств (ЛС) является их доклиническое изучение, которое должно включать в себя оценку токсических свойств при многократном введении экспериментальным животным с использованием пути введения, запланированного для человека в клинической практике. При доклинических исследованиях офтальмологических ЛС применяются такие пути введения, как аппликация на кожу век, нанесение на роговицу, введение/закладывание в конъюнктивальный мешок, инъекции в ткани глаза (стекловидное тело, переднюю камеру глаза) и окружающие ткани. Среди всех современных способов введения ЛС при необходимости доставки их к тканям глаза наибольшая концентрация и, как следствие, терапевтическое воздействие создаются при интравитреальной инъекции (ИВИ).

Задний участок стекловидного тела, куда проникает ЛС в течение первых суток после правильно выполненной ИВИ, находится в непосредственном контакте с сетчаткой. Сетки фибриллярных волокон расходятся от сетчатки и проникают в стекловидное тело или включаются в него. Около 50 % действующих веществ после ИВИ остается в стекловидном теле, при этом в сетчатку и сосудистую оболочку проникает до 13 % введенной дозы. При других способах введения, например субконъюнктивальном, в стекловидное тело, сетчатку и сосудистую оболочку проникает не более 5 % введенной дозы [1].

Эффективность ЛС при ИВИ подтверждена результатами большого количества исследований [2–4], и этот метод активно применяется в клинической практике. В открытой части общей базы данных PubMed за последние пять лет было опубликовано 5348 статей, в которых упоминается использование ИВИ в качестве основного пути введения для офтальмологических лекарственных препаратов, имплантов/капсул с модифицированным высвобождением, а также индукторов патологии роговицы у экспериментальных животных.

Наиболее востребованным ЛС для ИВИ является ранибизумаб. Данный путь введения применим также для препаратов дексаметазона, фибринолитиков и антибиотиков. Применение ИВИ позволяет достигнуть высоких терапевтических результатов, поэтому число ЛС, введение которых подразумевает ИВИ, может быть расширено.

При проведении доклинических исследований воспроизведенных и биоаналоговых ЛС необходимо проводить комплексное поэтапное изучение свойств нового ЛС в сравнении с референтным [5].

Все исследования препаратов в условиях *in vivo*, разрабатываемых для интравитреального введения, в том числе ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как референтных, так и биоаналоговых, рационально проводить с применением ИВИ на животных, что позволяет наиболее полноценно интерпретировать полученные результаты для человека.

Наиболее адекватным видом животных для исследований офтальмологических ЛС являются человекообразные обезьяны, однако их использо-

вание ограничено биоэтическими нормами. В качестве биологической тест-системы часто используют крыс, мышей и кроликов [6, 7]. Инъекция в стекловидное тело грызунам требует точного микродозирования препарата и использования особого увеличительного оборудования как для выполнения самой ИВИ, так и для оценки местного влияния препарата на ткани глазного яблока. В исследованиях офтальмологических ЛС наиболее оправдано использование кроликов, поскольку они имеют достаточный размер глазного яблока для качественного выполнения ИВИ. Кроме того, строение, физиология и фармакокинетические процессы при введении растворов в глаз кролика идентичны таковым у человека [8]. Использование кроликов также позволяет проводить офтальмоскопию и измерять внутриглазное давление.

Для интравитреального введения ЛС необходимы соответствующие манипуляционные и хирургические инструменты, иглы, аксессуары и четкое соблюдение техники оперативного вмешательства. Кроме того, инвазивный характер введения препарата предполагает риск развития осложнений, таких как эндофтальмит (до 1,0 %), увеит (до 1,3 %), отслойка сетчатки (до 0,7 %), разрыв сетчатки (до 2,1 %), кровоизлияние в сетчатку (до 7,2 %), витреальное кровоизлияние (до 0,6 %), развитие катаракты (до 1,4 %) [9].

В отечественных и зарубежных научных работах подробно описана методика ИВИ человеку [10–12]. Методика ИВИ кроликам изложена только в зарубежных статьях [13, 14], однако предложенные методики анестезии, аналгезии и выбор ЛС для офтальмологического применения при воспроизведении в России требуют адаптации.

Цель работы — модификация и апробация метода ИВИ в глаз кролика для дальнейшего обучения лаборантов-исследователей и использования ИВИ в доклинических исследованиях офтальмологических лекарственных препаратов.

Задачи работы:

1. Адаптация с последующей апробацией методов подготовки животного к инъекции:

1.1. Выбор, апробация и отработка навыка введения кролика в общий наркоз нужной глубины и продолжительности;

1.2. Выбор, апробация и отработка навыка размещения животного на операционном столе и обеспечения оптимального доступа к глазу для проведения инъекции;

1.3. Выбор местноанестезирующего средства для офтальмологического применения и отработка метода обезболивания глаза;

1.4. Выбор и апробация антисептического средства для офтальмологического применения, отработка навыка.

2. Апробация методики ИВИ с учетом адаптированной предоперационной подготовки (модификация не проводилась). Освоение навыка лаборантами-исследователями.

3. Отработка навыка послеоперационного ухода за животными.

4. Оценка квалифицированными специалистами качества проведения инъекции, выполненной обучающимися на этапе освоения навыков и контроля обучения, с применением следующих методов:

4.1. Клинический осмотр видимых структур глаза;

4.2. Пальпаторное измерение внутриглазного давления;

4.3. Прямая офтальмоскопия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения методики инъекции в стекловидное тело в качестве тест-системы использовали семь половозрелых самцов кроликов Каллифорнийской породы, полученных в питомнике АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [15].

Кролики получали «Комбикорм для кормления кроликов ПК 90-1-475», изготовленный ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», в соответствии с ГОСТ Р 51166-98. В качестве дополнения в рацион также входило сено.

Все манипуляции, связанные с наркотизацией животных, были проведены в утреннее время до раздачи корма. Животным давали воду, очищенную и нормированную по основным показателям согласно ГОСТ 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества», доступ к воде не ограничивали.

В связи с тем что животных использовали для отработки методики ИВИ неоднократно и всем им вводили воду для инъекций, разделение на экспериментальные группы не проводили. Инъекции в каждый глаз проводились многократно с минимальным интервалом между повторными инъекциями в течение 14 суток.

Запланированная апробация методики была одобрена на биоэтической комиссии (протокол биоэтической комиссии № 6.2/16 от 22 января 2016 г.). Было учтено, что ИВИ является болезненной процедурой: по классификации, предложенной в Директиве 2010/63/EU [15], она относится к процедурам умеренной степени тяжести, в связи с чем для профилактики боли и дистресса животных на время ИВИ вводили в общий наркоз. Дополнительно для местного обезболивания глаза во время предоперационной подготовки использовали местноанестезирующее средство для офтальмологического применения Инокаин®, глазные капли («Промед Экспортс Pvt. Лтд.», Индия) в дозе 1 капля/глаз кролика однократно.

В процессе апробации модифицированной методики ИВИ было обучено шесть лаборантов-исследователей.

Отработка навыка внутриглазных инъекций включала теоретическую и практическую части. Те-

оретическая часть освоения метода включала следующие темы:

1) анатомия глаза;

2) правила асептики, антисептики при работе с глазом;

3) общая и местная анестезия;

4) предоперационная подготовка;

5) послеоперационный уход.

Далее специалисты осваивали практические навыки, включающие следующие этапы:

1) демонстрация навыка квалифицированным специалистом (ветеринарный офтальмолог);

2) самостоятельное выполнение инъекции с офтальмоскопическим контролем глубины введения иглы;

3) оценка клинического состояния животного, осмотр глаза, офтальмоскопия, измерение внутриглазного давления — не менее семи суток после выполнения ИВИ;

4) анализ ошибок и их устранение;

5) контроль навыка после успешного выполнения не менее семи инъекций.

Техника проведения ИВИ включала три основных этапа: предоперационная подготовка, введение и уход за животными после проведения ИВИ.

1. Предоперационная подготовка

1.1. Введение животного в общий наркоз. В качестве средств для наркоза были выбраны доступные на территории России ЛС для ветеринарного применения следующего состава и режима дозирования: Золетил 50® («Вирбак», Франция) в дозе 1,1 мг/кг и Рометар («Биовета», Чехия) в дозе 5,6 мг/кг при однократном внутривенном введении. Для дополнительной анальгезии однократно внутримышечно вводили Кетонал® («Лек д.д.», Словения) в дозе 5 мг/кг.

1.2. Размещение животного на операционном столе. Анатомическое строение черепа кролика не позволяет точно воспроизвести положение черепа на операционном столе во время проведения ИВИ — «лежа на спине», поэтому для введения инъекции кролику использовали альтернативный способ фиксации — в положении «лежа на боку» таким образом, чтобы глаз животного был обращен вверх.

1.3. Использование местноанестезирующего и антисептического средства. В качестве местноанестезирующего средства был выбран лекарственный препарат для офтальмологического применения Инокаин®, глазные капли («Промед Экспортс Pvt. Лтд.», Индия), в качестве антисептического средства — разбавленный водой 1:10 Бетадин®, раствор для местного и наружного применения 10 % (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), далее — 1 % раствор бетадина). Подготовку глаза кролика к инъекции осуществляли путем последовательного промывания поверхности роговицы стерильным физиологическим раствором, внесением 1 капли Инокаин® в конъюнктивальный мешок на 3 мин, промыванием поверхности роговицы стерильным физиологическим раствором, внесением

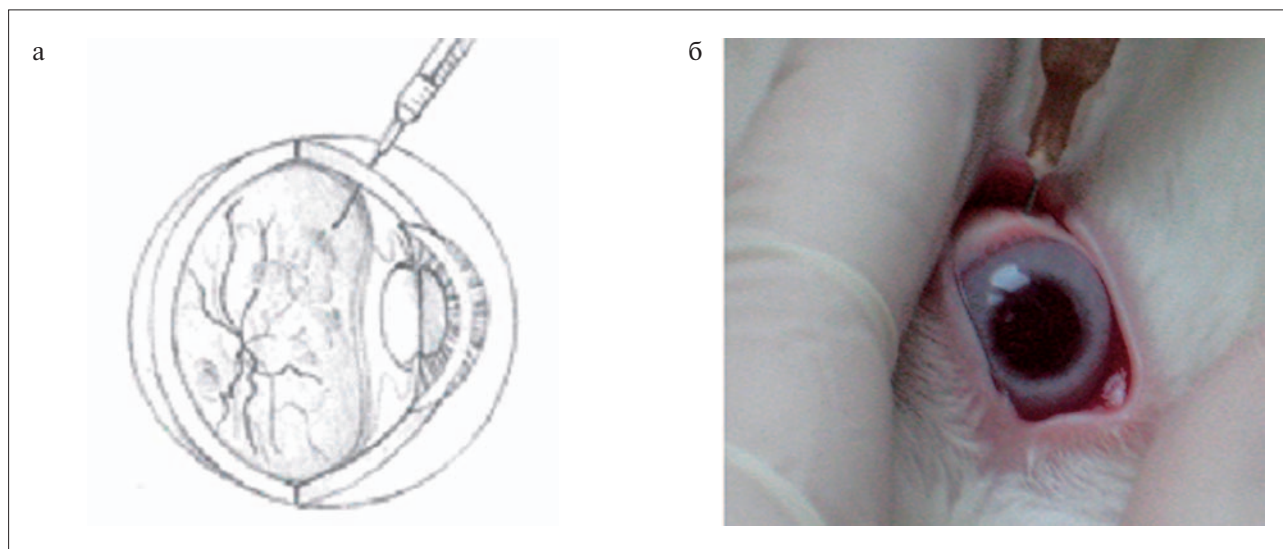


Рис. 1. Интравитреальная инъекция кролику: схема (а); фотография (б)

1 капли 1%-го раствора бетадина (смывание бетадина с конъюнктивы не проводили).

2. Интравитреальную инъекцию (собственно введение) проводили следующим образом.

А. Иглу одноразового инсулинового шприца диаметром 30 G (0,3 мм) проводили через склеру на расстоянии 2–3 мм от лимба в направлении к экватору в верхненаружном квадранте, вглубь стекловидного тела параллельно хрусталику на глубину 2–3 мм (рис. 1).

В. Убедившись в правильности выполненного введения, одним уверенным плавным движением в стекловидное тело вводили воду для инъекций в объеме 100 мкл.

С. Равномерным плавным движением выводили иглу из глаза.

Д. С целью профилактики вытекания введенного препарата проводили тампонирующее место инъекции на протяжении 30–40 с.

3. Уход за животными, перенесшими ИВИ, включал в себя помещение кролика на теплую поверхность для профилактики гипотермии и непрерывное наблюдение за животным до полного выхода из наркоза, клинический осмотр глазного яблока, офтальмоскопическую оценку состояния глазного дна, оценку уровня внутриглазного давления.

Клинический осмотр видимых структур глаза животных проводили непосредственно после введения, далее через 4, 24, 72 ч и 7 сут. Осуществлялась полуколичественная оценка параметров развития нежелательных реакций в баллах с заполнением первичных карт. При наличии патологического признака в глазу присваивали 1 балл, при отсутствии признака — ноль баллов. Оценивали следующие показатели: гиперемия конъюнктивы век; гиперемия конъюнктивы глазного яблока; кератит; ксерофтальмия; слезотечение; нагноение; отечность; экзофтальм; мидриаз; миоз. Офтальмоскопию проводили с использованием офтальмоскопа прямого BETA 100 («Heine», Germany), результаты описы-

вали в первичных картах. Внутриглазное давление оценивали в последний день послеоперационного ухода пальпаторно.

После завершения периода наблюдения за животным проводили анализ нежелательных реакций на инъекцию, обсуждали допущенные ошибки и принимали решение о возможности повторной инъекции в тот же глаз для последующей отработки навыков. В случае выявления серьезных нежелательных явлений, вызванных процедурой введения, повторную инъекцию в данный глаз не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении всего периода обучения после освоения теоретической части каждым лаборантом-исследователем было проведено не менее семи успешных инъекций, процедура каждой инъекции включала в себя предоперационную подготовку и ИВИ в один глаз одному животному. Каждый день обучения один лаборант-исследователь ассистировал выполняющим манипуляции.

В первые дни отработки навыков лаборанты-исследователи выполняли все запланированные манипуляции, однако в процессе проведения ИВИ были зафиксированы неточности выполнения техники следующих манипуляций:

- несоблюдение временных интервалов между внесением в конъюнктивальный мешок анестезирующего, антисептического средства и непосредственной инъекцией;
- неверный угол наклона иглы;
- недостаточная глубина введения иглы;
- недостаточная опора для руки, выполняющей инъекцию, и вследствие этого травмирование роговицы, либо преждевременное выведение иглы из места инъекции;
- многократные попытки введения иглы.

Результаты наблюдения за животными после ИВИ представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОСМОТРА ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИИ НА ЭТАПЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ОТРАБОТКИ НАВЫКА

Признак	Причина	Частота встречаемости, %
Последствия успешно выполненной инъекции		
Кратковременный отек роговицы (≈4 ч)	Ответная (физиологическая) реакция на локальное нарушение целостности роговицы	58
Последствия инъекции с выявленными неточностями исполнения		
Нарушение целостности роговицы	Недостаточная опора для руки, многократные попытки введения и движение иглы внутри глаза	9
Длительный отек роговицы (более трех сут)	Нарушение предоперационной подготовки и/или техники инъекции	6
Вытекание жидкости из места инъекции и снижение внутриглазного давления	Недостаточное тампонирующее	6
Кровоизлияния в месте инъекции	Анатомически неверно выбранное место введения, многократные попытки введения и движение иглы внутри глаза, неверный угол наклона иглы	3
Образование папулы в месте инъекции	Недостаточная глубина введения иглы	1
Проникновение введенного вещества под склеру	Недостаточная глубина введения иглы	1
Витреальное кровоизлияние	Травмирование структур глаза при введении иглы	1

Установлено, что последствия успешно выполненной инъекции, проявленные в виде кратковременного отека роговицы, составили 58 %. Частота встречаемости последствий инъекции с выявленными неточностями исполнения, а именно: нарушения целостности роговицы, длительный отек роговицы, вытекание жидкости, кровоизлияния в месте инъекции, составляла не более 10 %.

Совокупность выявленных последствий инъекции вне зависимости от точности исполнения продемонстрировала, что предложенные местно-анестезирующие и антисептические лекарственные средства для офтальмологического применения при соблюдении предложенных интервалов и техники дозирования не вызывают нежелательных реакций и позволяют обеспечить необходимый для проведения манипуляции уровень асептики и анальгезии.

Решение о возможности проведения повторной инъекции в глаз кролика принималось после полного восстановления целостности и функционального состояния отдельно для каждого глаза.

Контроль навыка проводился только для лаборантов-исследователей, успешно выполнивших семь инъекций (по завершении периода наблюдения за кроликами, перенесшими ИВИ). Наблюдение за животными, инъекцию которым осуществляли в рамках контроля навыка, показало, что заживление в месте инъекции происходило равномерно без признаков нагноения или деструкции.

В результате апробации модифицированной нами методики ИВИ специалисты получили достаточный объем теоретической и практической подготовки и в полной мере освоили технику выполнения ИВИ. Инъекцию освоили 83 % лаборантов-исследователей из числа прошедших обучение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной работы нами была проведена модификация с последующей апробацией методики ИВИ кролику. Необходимость проведения данной работы была обусловлена тем, что методика ИВИ кролику ранее не была подробно описана в отечественных источниках, а предложенная зарубежная методика требовала адаптации для воспроизведения в России.

Модификации были подвергнуты методы введения животных в общий наркоз, перечень и техника дозирования местноанестезирующего и антисептического средства для офтальмологического применения. Сама процедура инъекции должна выполняться по общепринятой технике согласно анатомическим ориентирам. Оптимальный для проведения ИВИ доступ к глазу кролика достигается при помещении его в положение «лежа на боку». По результатам проведенной работы рекомендуется использовать следующие ЛС: средства для наркоза Золетил 50® в дозе 1,1 мг/кг и Рометар в дозе 5,6 мг/кг внутривенно; местноанестезирующее средство — Инокаин® в дозе 1 капля/глаз конъюнктивально; антисептическое средство — 1 % раствор бетадина в дозе 1 капля/глаз конъюнктивально.

Для подтверждения работоспособности предложенной нами схемы использовали клинический осмотр видимых структур глаза кролика, офтальмоскопию и измерение внутриглазного давления. Это позволило осуществить контроль и анализ всех ожидаемых нежелательных реакций и принять меры для их предотвращения.

При анализе этапов апробации модифицированной методики ИВИ и последующего обучения лаборантов-исследователей был сделан вывод о том, что

в исследованиях с применением ИВИ целесообразно использовать введение плацебо, что позволит оценивать свойства вспомогательных веществ в составе ЛС и определять возможные нежелательные реакции, не связанные с воздействием лекарственного препарата.

Следует подчеркнуть, что апробация методики ИВИ с последующим обучением персонала — длительный процесс, сопряженный с высокими офтальмологическими рисками для животных. К проведению ИВИ следует допускать специалистов, обладающих высоким уровнем знаний в отношении анатомии зрительного анализатора и успешно освоивших технику выполнения прочих инъекций. Модифицированная нами методика ИВИ может быть использована ветеринарными специалистами и лаборантами-исследователями для интравитреального введения ЛС экспериментальным животным.

Поскольку адаптированная и апробированная нами методика ИВИ показала хорошую воспроизводимость, она может быть рекомендована для проведения доклинических исследований офтальмологических лекарственных препаратов.

Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бойко ЭВ, Сосновский СВ, Березин РД, Качерович ПА, Тавилова ДА. Интравитреальные инъекции: теория и практика. Офтальмологические ведомости 2010;3(2):28–35. [Boyko EV, Sosnovsky SV, Berezin RD, Kacherovich PA, Tavtilova DA. Intravitreal Injections: Theory and Practice. Ophthalmology Journal 2010;3(2):28–35 (In Russ.)]
- Шишкин ММ, Юлдашева НМ, Антонок СВ. Клинико-морфологические аспекты безопасности интравитреальных инъекций различных доз коллагенина в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник 2011;(1):194–9. [Shishkin MM, Yuldasheva NM, Antonyuk SV. Clinical and Morphological Aspects of the Safety of Intravitreal Injections of Various Doses of Collagenin in the Experiment. Kuban Scientific Medical Bulletin 2011;(1):194–9 (In Russ.)]
- Белый ЮА, Терещенко АВ, Юдина НН. Оценка эффективности интравитреального применения электролизного раствора гипохлорита натрия в ходе витрэктомии при лечении экзогенного бактериального эндофтальмита. Офтальмохирургия 2007;(2):40–5. [Bely YuA, Tereshchenko AV, Yudina NN. Estimation of the Effectiveness of Intravitreal Administration of Electrolytic Sodium Hypochlorite Solution During Vitrectomy in the Treatment of Exogenous Bacterial Endophthalmitis. Ophthalmic Surgery 2007;(2):40–5 (In Russ.)]
- Панова ИЕ, Прокопьева МЮ, Авдеева ОН, Резницкая ОВ. Клинико-инструментальный мониторинг в оценке эффективности различных вариантов лечения неоваскулярной возрастной макулодистрофии. Вестник Оренбургского государственного университета 2011;(14):292–4. [Panova IE, Prokopieva MYu, Avdeeva ON, Reznitskaya OV. Clinical and Instrumental Monitoring in Assessing the Effectiveness of Various Treatment Options for Neovascular Age-related Macular Degeneration. Vestnik of the Orenburg State University 2011;(14):292–4 (In Russ.)]
- Петрова ЕС, Горячев ДВ, Петров МВ. Современные подходы к оценке биоэквивалентности ингаляционных лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017;7(3):135–41. [Petrova ES, Goryachev DV, Petrov MV. Modern Approaches to the Assessment of Orally Inhaled Products Bioequivalence. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017;7(3):135–41 (In Russ.)]
- Zayit-Soudry S, Zemel E, Loewenstein A, Perlman I. Safety Evaluation of Repeated Intravitreal Injections of Bevacizumab and Ranibizumab in Rabbit Eyes. Retina 2010;30(4):671–81.
- Sener E, Yuksel N, Yildiz DK, Yilmaz B, Ozdemir O, Caglar Y, et al. The Impact of Subconjunctivally Injected EGF and VEGF Inhibitors on Experimental Corneal Neovascularization in Rat Model. Curr Eye Res. 2011;36(11):1005–13.
- Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an Animal Model for Intravitreal Pharmacokinetics: Clinical Predictability and Quality of the Published Data. Exp Eye Res. 2015;137:111–24.
- Гильманшин ТР. Интравитреальное введение каналога в витреоретинальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008. [Gilmanshin TR. Intravitreal Administration of the Kenalog in Vitreoretinal Surgery. Cand. Med. Sci. [thesis]. Moscow; 2008 (In Russ.)]
- Yorston D. Intravitreal Injection Technique. Community Eye Health 2014;27(87):47.
- Lai TY, Liu S, Das S, Lam DS. Intravitreal Injection-technique and Safety. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2015;4(6):321–8.
- Иошин ИЭ. Безопасность интравитреальных инъекций. Офтальмохирургия 2017;(3):71–9. [Ioshin IE. Safety of Intravitreal Injections. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery 2017;(3):71–9 (In Russ.)]
- Ahn SJ, Hohg HK, Na YM, Park SJ, Ahn J, Oh J, et al. Use of Rabbit Eyes in Pharmacokinetic Studies of Intraocular Drugs. J Vis Exp. 2016;(113). DOI: 10.3791/53878
- Geroski DH, Edelhauser HF. Drug Delivery for Posterior Segment Eye Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(5):961–4.
- Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. [Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes (In Russ.)] Available from: http://www.bio.msu.ru/res/DOC365/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf

ОБ АВТОРАХ

Закрытое акционерное общество «Санкт-Петербургский институт фармации». Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245
Калатанова Анна Вячеславовна. Фармаколог группы фармакодинамики

Общество с ограниченной ответственностью «Институт доклинических исследований». Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245
Кательникова Анастасия Евгеньевна. Руководитель группы иммунобиологических исследований
Макарова Марина Николаевна. Директор, д-р мед. наук
Макаров Валерий Геннадьевич. Заместитель директора по науке, д-р мед. наук, проф.

Статья поступила 27.09.2017
Принята к печати 14.05.2018

AUTHORS

Closed Joint Stock Company «St. Petersburg Institute of Pharmacy», 3/245 Zavodskaya Street, Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation
Anna V. Kalatanova. Pharmacologist of the Pharmacodynamics Group

Limited Liability Company «Institute of Preclinical Research», 3/245 Zavodskaya Street, Kuzmolovsky settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation
Anastasia E. Katelnikova. Head of the Immunobiological Research Group

Marina N. Makarova. Director. Doctor of Medical Sciences
Valery G. Makarov. Deputy Director for Science. Doctor of Medical Sciences, Professor

Article was received 27 September 2017
Accepted for publication 14 May 2018