

УДК 615.457

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-70-77

Жилякова Е.Т.¹,
Новикова М.Ю.²,
Новиков О.О.³,
Малютина А.Ю.⁴,
Цветкова З.Е.⁵,
Бочарникова М.А.⁶

К ПРОБЛЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- 1) заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 2) доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 3) заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 4) старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 5) ассистент кафедры фармацевтической технологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
- 6) ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

Аннотация. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено множество препаратов для лечения инфекционных заболеваний глаз, но они имеют ряд существенных недостатков, которые приводят к снижению терапевтической эффективности лекарственной формы. Одним из таких недостатков является отсутствие пролонгированного действия у офтальмологических препаратов с антимикробной активностью, вследствие чего лекарственный препарат быстро вымывается слезой из конъюнктивной полости. Крайне важно, чтобы препарат находился в конъюнктиве достаточно продолжительное время и мог оказывать необходимый терапевтический эффект, так как обильное слезотечение способствует быстрому вымыванию лекарственных веществ и тем самым снижает результативность лечения. У пролонгированных лекарственных средств увеличена продолжительность действия. Решить проблему поддержания высокой вязкости глазных капель при минимальном содержании пролонгатора позволяет создание новых или модификация известных вспомогательных веществ. Одним из перспективных методов модификации является механохимическая обработка веществ, в частности твердофазная обработка в мельницах различного типа. Идея создания новых целевых лекарственных препаратов с применением инновационных технологий механохимии базируется на присутствии в составе лекарственных форм комплекса действующих веществ, влияющих на различные патогенетические звенья патологического процесса, и субмикроструктурированных пролонгаторов-загустителей, обеспечивающих оптимальный режим инстиллирования и, как следствие, рациональную фармакотерапию.

Ключевые слова: инфекционные заболевания глаз; пролонгатор; механохимическая обработка веществ.

Zhilyakova E.T.¹,
Novikova M.Yu.²,
Novikov O.O.³,
Malyutina A.Yu.⁴,
Tsvetkova Z.E.⁵,
Bocharnikova M.A.⁶

**THE PROBLEM OF THE PREVENTION AND TREATMENT
OF INFECTIOUS DISEASES OF THE EYE**

- 1) Head of Department of Pharmaceutical Technology, Doctor of Pharmacy, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 2) Associate Professor of Department of Pharmaceutical Technology, PhD of Pharmacy, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 3) Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 4) Senior Lecturer of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, PhD of Pharmacy, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 5) Assistant Lecturer of Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia
- 6) Assistant Lecturer Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract. To date, there are many drugs to treat infectious diseases of the eye on the Russian pharmaceutical market, but they have a number of disadvantages, which lead to a decrease in therapeutic efficacy of the formulation. One of these shortcomings is the lack of long-acting in ophthalmic drugs with antimicrobial activity, whereby the drug is quickly washed away tears from the conjunctival cavity. It is essential that the drug was in the conjunctiva quite a long time and could provide the desired therapeutic effect, as excessive tearing promotes rapid washout of drugs and thereby reduces the effectiveness of treatment. In prolonged medicines increased duration of action. Solve maintain high viscosity eye drops, the problem with a minimum content prolongator allows the creation of new or modifications of known adjuvants. One of the promising methods is a modification mechanochemical treatment substances, in particular solid-state processing in mills of different types. The idea of creating new targeted drugs with the use of innovative technologies Mechanochemistry based on the presence in the composition of dosage forms of the complex of active ingredients that influence the different pathogenetic links of the pathological process, and submikrostrukturing prolongators-thickeners providing an optimum mode of instillation and, as a consequence, rational pharmacotherapy.

Keywords: infectious diseases of the eye; prolongator; mechanochemical treatment substances.

Введение

В последние годы в области эпидемиологии бактериальных заболеваний глаз наблюдаются следующие отрицательные тенденции:

- рост резистентных штаммов возбудителей к антимикробным агентам, полирезистентность;
- увеличение доли грамотрицательных возбудителей, более агрессивных (синегнойная палочка);
- ношение контактных линз;
- учащение возникновения токсико-аллергических реакций на интенсивное, бесконтрольное, длительное применение лекарств современной терапии, где важное причинное значение имеют некачественные препараты и опасность аллергической реакции на консерванты и лекарственную основу глазных капель [12].

Кроме того, инфекционные заболевания переднего отдела глаза часто сопровождаются синдромом сухого глаза, который обуславливает

плохую переносимость местной антибактериальной терапии и существенно осложняет течение воспалительного заболевания глаз [3, 13, 16].

Основная часть

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлено множество препаратов для лечения инфекционных заболеваний глаз, но они имеют ряд существенных недостатков, которые приводят к снижению терапевтической эффективности лекарственной формы.

Во-первых, большинство препаратов антимикробного действия производится на основе антибиотиков различной химической природы, к которым возможно возникновение резистентности микроорганизмов-возбудителей инфекции, и результатом использования таких лекарственных препаратов является осложнение клинических проявлений заболевания.

Во-вторых, доказано, что в основе инфекционных заболеваний глаз лежит аллергическая реакция, которая впоследствии сопровождается бактериальным конъюнктивит в виде покраснения, обильного слезотечения и зуда. Аллергическая реакция в клинической картине болезни может определяться как проявление глазной инфекции, так и реакцией тканей глаза на токсико-аллергические воздействия лекарственных средств предшествующей длительной терапии (антибиотики, противовирусные препараты, анестетики и др.). Такой подход к пониманию клинического течения бактериальных конъюнктивитов позволяет учитывать этот факт для построения эффективной терапии заболевания [14]. Поэтому зачастую при лечении назначаются дополнительные препараты противовоспалительного и противоаллергического действия.

В-третьих, используемые офтальмологические препараты антимикробного действия не являются пролонгированными, быстро вымываются слезой из конъюнктивальной полости, вследствие чего не оказывают должного терапевтического эффекта и требуют применения до 6-8 раз в сутки.

Также следует отметить, что при лечении бактериальных конъюнктивитов почти всегда требуется дополнительная терапия противовоспалительными, противоаллергическими, регенераторными, иммуномодулирующими или регенераторными препаратами [1].

Цель работы – анализ проблемы разработки современных офтальмологических препаратов антимикробного действия.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования является ассортимент офтальмологических препаратов антимикробного действия. Исследования проводили посредством контент-анализа литературных данных, используя структурный и графический методы анализа.

Результаты и обсуждение

На российском фармацевтическом рынке офтальмологические препараты антимикробного действия представлены в следующих лекарственных формах: капли глазные – 72%, капли глазные и ушные – 12%, мазь глазная – 14%, порошок для приготовления капель глазных – 2% (рисунок 1).



Рис. 1. Ассортимент лекарственных форм офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка

Fig. 1. The range of formulations of ophthalmic drugs antimicrobial action of the Russian pharmaceutical market

На отечественном фармацевтическом рынке офтальмологические препараты антимикробного действия представлены 21 действующим веществом следующих фармакологических групп:

фторхинолоны – 23,81%, антисептики – 23,81%, аминогликозиды – 19,05%, сульфаметамид – 4,76%, другие группы – 28,57% (рисунок 2).

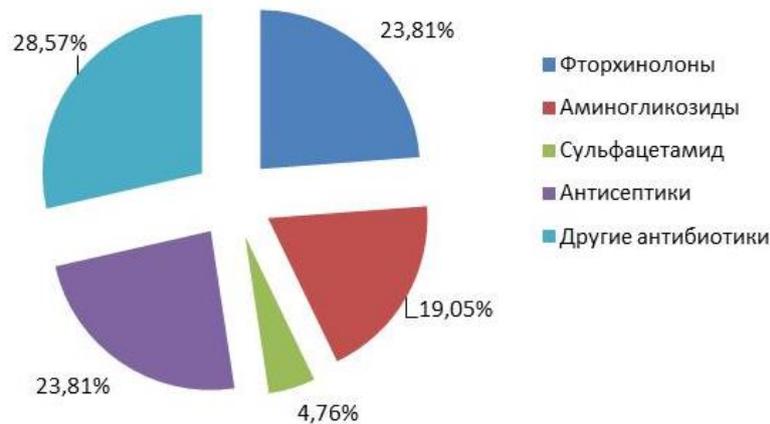


Рис. 2. Ассортимент фармакологических групп действующих веществ офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка

Fig. 2. The range of pharmacological groups of active substances ophthalmic drugs antimicrobial action of the Russian pharmaceutical market

На основании анализа ассортимента офтальмологических препаратов можно сделать вывод о том, что 71,43% из них производятся на основе антибиотиков различной химической природы, к которым возможно возникновение резистентности микроорганизмов-возбудителей инфекции, что способствует утяжелению течения заболевания.

В последнее время исследователи отмечают увеличение количества резистентных к антибиотикам возбудителей глазных инфекций. По литературным данным, в регионах широкого применения гентамицина, число устойчивых штаммов возбудителей при язве роговицы достигало 63,6%, частота устойчивых к ципрофлоксацину *S. aureus*, изолированных при конъюнктивитах и кератитах, за 5 лет выросла с 8% до 20,7%, из 279 штаммов возбудителей, выделенных при бактериальной язве роговицы, резистентны к офлоксацину 20,2%, левофлоксацину – 15,5%, тобрамицину – 29,4%. В свою очередь исследователи отмечают, что среди возбудителей, изолированных при бактериальной инфекции роговицы, вызванной *Pseudomonas*, чувствительными к ципрофлоксацину были 80%, но только 20% – к ампициллину и 14% – к цефалексину. При конъюнктивитах, вызванных *S. aureus* и *Haemophilis influenza*, резистентность к тетрациклину достигала 20,7%. Высокая частота резистентных штаммов возбудителей бактериальных инфекций вызывает необходимость использования новых веществ широкого спектра антимикробного действия. Однако, немаловажным остается тот факт, что антибиотики способствуют усилению аллергических реакций на лекарственные вещества [6, 9].

Так, большинство обычных возбудителей глазных инфекций, включая *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa* и *S. viridans*, имеют высокую резистентность к эритромицину, *Ps. aeruginosa* устойчива к левомицетину, а около 50% стафилококков не чувствительны к сульфаниламидам [23, 24]. Возросла резистентность к аминогликозидам (глазным каплям гентамицина и тобрамицина) со стороны стафилококков, в частности, коагулазонегативных стафилококков [3, 8, 4]. Отмечается высокая частота резистентности возбудителей бактериальных конъюнктивитов к тетрациклину и хлорамфениколу [22].

Что касается препаратов пиклоксидина и декаметоксина, к которым не возникает резистентность микроорганизмов, то они обладают довольно узким спектром противомикробной активности, кроме того, пиклоксидин способствует снижению концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

В настоящее время в офтальмологической практике лечения инфекционных конъюнктивитов широко применяется группа фторхинолонов. Однако, как и другим антибиотикам, первоначально низкая резистентность к ним постепенно возрастает при широком применении. К примеру, по некоторым данным, резистентность микроорганизмов к ципрофлоксацину может достигать 52,6% [5, 17, 21]. Особо следует отметить, что Фармакологическим комитетом РФ к применению у детей раннего возраста разрешены не все фторхинолоны, так как наряду с их высокой эффективностью возможно возникновение токсико-аллергических реакций [2, 18].

Среди офтальмологических препаратов можно выделить Окомистин на основе мирамистина, присутствующий на отечественном фармацевтическом рынке присутствует препарат. Клинические исследования этого препарата показали отсутствие побочных эффектов, уменьшение выраженности симптомов воспаления. Полное исчезновение симптомов воспаления наблюдалось к 3-4 дню использования глазных капель Окомистин, при использовании традиционной терапии воспалительных заболеваний глаз симптомы сохраняются до 14 дней. Установлено, что использование мирамистина в терапии воспалительных заболеваний глаз приводит к 100% восстановлению трудоспособности больных [10, 11, 19, 20].

Однако, анализируя состав глазных капель Окомистин, видно, что он не является пролонгированным, а, следовательно, быстро вымывается из конъюнктивной полости и требует частой инстилляций капель при использовании – до 6 раз в сутки, что крайне неудобно для больного.

Крайне важно, чтобы препарат находился в конъюнктиве достаточно продолжительное время и мог оказывать необходимый терапевтический эффект, так как обильное слезотечение способствует быстрому вымыванию лекарственных веществ и тем самым снижает результативность лечения. У пролонгированных лекарственных средств увеличена продолжительность действия.

Существует два основных направления пролонгирования глазных лекарственных форм. К первому относится использование систем равномерно и непрерывно высвобождающих лекарственное средство во времени (имплантаты, вставки, коллоидные системы). Вторым направлением является использование пролонгаторов, которые увеличивают время нахождения лекарственного вещества в конъюнктивной полости [26]. Так, широкое распространение в технологии офтальмологических лекарственных форм в качестве пролонгаторов получили различные синтетические и природные высокомолекулярные соединения (натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон и др.).

Главными критериями, допускающими применение полимера в офтальмологии, являются отсутствие аллергических реакций, низкая токсичность, фармакологическая индифферентность, а также отсутствие физико-

химических взаимодействий с активным веществом и вспомогательными компонентами лекарственной формы. Использование растворов высокомолекулярных соединений различной концентрации позволяет регулировать время пролонгирования. Следует отметить, что в Европейской Фармакопее пролонгированность является одним из требований к глазным каплям.

Решить проблему поддержания высокой вязкости глазных капель при минимальном содержании пролонгатора позволяет создание новых или модификация известных вспомогательных веществ. Одним из перспективных методов модификации является механохимическая обработка веществ, в частности твердофазная обработка в мельницах различного типа. Установлено, что после механохимической обработки пролонгаторов-загустителей (Na-КМЦ, ПВС, комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС) их водные растворы имеют более высокую вязкость по сравнению с вязкостью водных растворов необработанных субстанций [7].

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлен 51 лекарственный препарат антибактериального действия для местного применения в офтальмологии [23].

По данным рисунка 3 лидирующие страны-производители офтальмологических препаратов антимикробного действия на российском фармацевтическом рынке распределились следующим образом: Россия – 35,42%, Индия – 20,83%, Бельгия – 10,42%, другие страны составляют 33,33%.

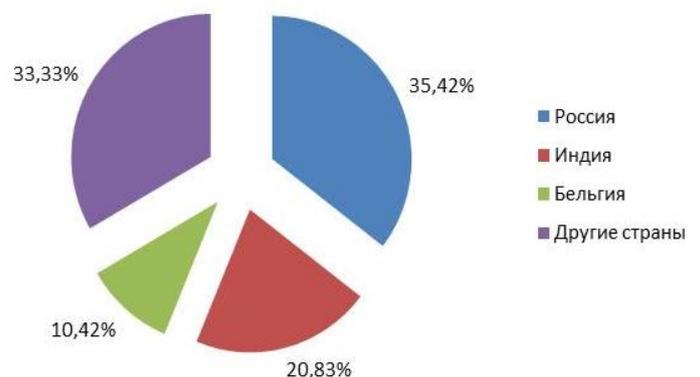


Рисунок 3. Страны-производители офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка.
Fig. 3. Producing countries ophthalmic drugs antimicrobial action of the Russian pharmaceutical market.

Заключение

С 2005 года в Белгородском государственном университете реализуется ряд научно-исследовательских проектов в рамках в научного направления «Разработка методологических подходов к анализу природных и синтетических биологически активных соединений в объектах различного происхождения. Изучение фармакологических аспектов использования данных биологически активных соединений», направленных на создание инновационных целевых лекарственных препаратов, на разработку новых технологических приемов обработки фармацевтических субстанций с использованием методологии механохимии, на развитие комплекса фармакологических исследований, в т. ч. доклинических.

Идея создания новых целевых лекарственных препаратов с применением инновационных технологий механохимии базируется на присутствии в составе лекарственных форм комплекса действующих веществ, влияющих на различные патогенетические звенья патологического процесса, и субмикроструктурированных пролонгаторов-загустителей, обеспечивающих оптимальный режим инстиллирования и, как следствие, рациональную фармакотерапию.

Применение механохимических подходов в фармацевтике для получения субмикро- и наноструктурированных субстанций имеет большие перспективы, в том числе потому, что позволяет проводить некоторые технологические процессы доступными и экологически чистыми методами без использования дополнительных химических реагентов и растворителей.

Ранее проведенные исследования, в т.ч. с использованием механохимических приемов, показали, что существующая степень решения проблемы комплексного изучения физико-химических свойств, безопасности фармакологической активности субмикро- и наноструктурированных фармацевтических субстанций требует дальнейшей разработки новых методических подходов и алгоритмов для повышения качества получаемых результатов. Результаты экспериментальных исследований позволили констатировать высокую эффективность и преимущества разрабатываемых методик по сравнению с используемыми в настоящее время аналогами.

Литература

1. Анисимов С.И. Комбинированные препараты в современной терапии инфекционно-воспалительных поражений глаз бактериальной этиологии // Русский медицинский журнал. Т. 18. № 30. 2010. С. 74-78.
2. Антипова Ю.Н., Антипова Л.Н. Фторхинолоны, ограничивающие их применение в детской практике. Опыт применения глазных капель «Офтаквикс» в детской офтальмологии // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №5. 2005. С. 42-56.
3. Бектурдиев Ш.С. Изучение эффективности препарата Фенсулгал при комплексном лечении конъюнктивитов хламидийной этиологии // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №2. 2003. С. 31-40.
4. Вохмяков А.В., Гурченко П.А., Околов И.Н. Выбор оптимального антибиотика для профилактики осложнений в офтальмохирургии // Клинич. офтальмология. Т.8, № 1. 2007. С. 36-41.
5. Егоров В.В., Савченко Н.В., Барабанова Г.И., Боровских Е.В., Смолякова Г.П. Эффективность применения глазных капель «Офтаквикс» в лечении инфекционных конъюнктивитов // Русский медицинский журнал. № 2. 2008. С. 45-49.
6. Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Аكوпова В.В. Изучение мягких контактных линз как перспективных транспортных систем для офтальмологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. N 8. 2013. С. 260-264.
7. Жилиякова, Е.Т. Исследование свойств микроструктурированных субстанций производных целлюлозы / Е.Т. Жилиякова, Д.В. Придачина, О.О. Новиков, Н.Н. Попов // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 5. URL: <http://http://www.science-education.ru> (дата обращения 29.07.2016).
8. Кафтырева Л.А., Околов Н.И. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от больных с конъюнктивитами к антибактериальным препаратам // Новое в офтальмологии. №4. 2006. С. 34-36.
9. Кириченко Н.А. Фармакотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза // Новое в офтальмологии. N 2. 2012. С. 56-57.
10. Кириченко И.М. Применение препарата Окомистин® в лечении бактериальных заболеваний глаз // Катарактальная и рефракционная хирургия. №4. 2012. С. 52-53.
11. Кириченко И.М. Использование препарата Окомистин в лечении бактериальных заболеваний глаз // Поликлиника. №3. 2012. С. 112-113.
12. Майчук Ю.Ф. Колбиоцин, глазные капли и мазь. Пятнадцать лет в офтальмологической практике в России // Клинич. офтальмология. Т. 7, № 1. 2006. С. 43-47.
13. Майчук Ю.Ф. Современная терапия конъюнктивитов у детей // Consilium medicum/ Педиатрия. №2. 2007. С. 80-87.
14. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Токарев Д.Е., Якушина Л.Н., Яни Е.В. Применение антиаллергических глазных капель аллергодил в комплексном лечении инфекционных конъюнктивитов

и кератоконъюнктивитов // Новые лекарственные препараты. № 1. 2000. С. 37-40.

15. Материалы сайта WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 29.07.2016).

16. Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Флоксал в терапии воспалительных заболеваний переднего отдела глаза // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №1. 2006. С. 45-50.

17. Полуни Г.С., Маложен С.А., Полунина Е.Г. Антибактериальные глазные капли Нормакс в офтальмологической практике // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №7. 2004. С. 51-57.

18. Прозорная Л.П., Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л. Особенности медикаментозной терапии хронического хламидийного конъюнктивита у детей (предварительное сообщение) // Клиническая офтальмология (Б-ка РМЖ). №6. 2004. С. 38-50.

19. Применение Окомистина® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз // Terra Medica. №4. 2010. С. 20-23.

20. Применение препарата Окомистин® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Обзор литературы // Катарактальная и рефракционная хирургия. N 2. 2012. С. 66-68.

21. Решетняк В.Ю., Попков В.А., Сковпень Ю.В., Краснюк И.И. Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с помощью твердых дисперсий с полиэтиленгликолем // Российский медицинский журнал. №6. 2005. С. 34-37.

22. Самуйло Е.К., Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Кречикова О.И. Резистентность к антибиотикам бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний глаз: многоцентровое исследование «ВИЗа», 2008.

23. Электронный справочник ВИДАЛЬ 2011. URL: <http://www.vidal.ru> (дата обращения 29.07.2016).

24. Материалы сайта WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 17.08.2016).

25. Asbell P.A. Recent levofloxacin susceptibility data / P.A. Asbell // Eurotimes. Supplement. Vol. 11, № 11. 2006. Pp. 3-4.

26. Nanotechnology in ocular drug delivery / K. Sanjeeb [et al.] // Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13, №3/4.2008. Pp. 144-151.

References

1. Anisimov S.I. Combination drugs in current therapy of infectious and inflammatory lesions of the eye bacterial etiology // Russian Medical Journal. T. 18. № 30. 2010. Pp.74-78.

2. Antipova J.N., Antipova L.N. Fluoroquinolones, limiting their use in pediatric practice. Experience in the use of eye drops "Oftakviks" in Pediatric Ophthalmology // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №5. 2005. Pp. 42-56.

3. Bekturdiyev S.S. Efficacy Fensulkal drug in the complex treatment of conjunctivitis chlamydial etiology // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №2. 2003. Pp. 31-40.

4. Vohmyakov A.V., Gurchenok P.A., approximately IN Choosing the best antibiotic to prevent complications in ophthalmic clinical // ophthalmology. V. 8, N 1. 2007. Pp. 36- 41.

5. Egorov V.V., Savchenko N.V., Barabanov G.I., Borovskikh E.V., Smolyakova G.P. The effectiveness of eye drops "Oftakviks" in the treatment of infectious conjunctivitis // Russian medical zhurnal. № 2. 2008. Pp. 45-49.

6. Zhilyakova E.T. The study of soft contact lenses as a future transportation systems for ophthalmology / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, V.V. Akopova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. N 8. 2013. Pp. 260-264.

7. Zhilyakova, E.T. Studying the properties of microstructured substances cellulose derivatives [Text] / E.T. Zhilyakova, D.V. Pridachin, O.O. Novikov, N.N. Popov // Modern problems of science and education. 2012. № 5. URL: <http://www.science-education.ru> (date of access: July 29, 2016)

8. Kaftyreva L.A. about NI The resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from patients with conjunctivitis antimicrobial // New in ophthalmology. №4. 2006. Pp. 34-36.

9. Kirichenko N.A. Pharmacotherapy of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye // New in ophthalmology. N 2. 2012. Pp.56-57.

10. Kirichenko IM Use of the drug in the treatment of bacterial Okomistin® eye diseases // Cataract and Refractive Surgery. №4. 2012. Pp. 52-53.

11. Kirichenko I.M. Using Okomistin drug in the treatment of bacterial eye diseases // Poliklinika. №3.2012. Pp. 112-113.

12. Maychuk Y.F. Kolbiotsin, eye drops and ointment. Fifteen years in ophthalmic practice in Russia // Clinical. oftalmologiya. T. 7, № 1.2006. P. 43-47.

13. Maychuk Y.F. Modern treatment of conjunctivitis in children // Consilium medicum / Pediatrics. №2. 2007. Pp. 80-87.

14. Maychuk Y.F. The use of anti-allergy eye drops allergodil in the complex treatment of infectious conjunctivitis and keratoconjunctivitis / Y.F. Maychuk, E.S. Vahova, D.E. Tokarev et al. // New medicines. Number 1. 2000. Pp. 37-40.

15. Materials Site WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (date of access: July 29, 2016).

16. Moshetova L.K., Chernakova G.M. Floksal in the treatment of inflammatory diseases of the anterior eye // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №1. 2006. Pp. 45-50.

17. Polunin G.S., Maloja S.A., Polunin E.G. Antibakterialnye eyedrops Normaks in ophthalmologic practice // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №7. 2004. P. 51-57.

18. Prozornaya L.P., Brzhesky V.V., Vorontsova T.N., Efimova E.L. Features of pharmacotherapy of chronic chlamydial conjunctivitis in children (preliminary report) // Clinical Ophthalmology (Bk BC). №6. 2004. Pp. 38-50.

19. Use Okomistina® for the treatment and prevention of infectious and inflammatory eye diseases // Terra Medica. №4. 2010. Pp. 20-23.

20. Use of the drug Okomistin® for the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the eye. // Literature Review of Cataract and Refractive Surgery. N 2. 2012. Pp. 66-68.

21. Reshetnyak V.Y., Popkov V.A., Skovpen J.V., Krasnyuk I.I. Increasing the bioavailability of poorly soluble drugs using solid dispersions with PEG // Russian medical journal. №6. 2005. Pp. 34-37.

22. Samuylov E.K., Kozlov R.S., Ivanchyk N.V., Krechikova O.I. Antibiotic resistance of bacterial

pathogens of infectious diseases of the eye: a multicenter study "Visa", 2008.

23. Electronic reference VIDAL 2011. URL: <http://www.vidal.ru> (date of access: July 29, 2016).

24. Materials Site WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (date of access: July 29, 2016).

25. Asbell P.A. Recent levofloxacin susceptibility data / P.A. Asbell // Eurotimes. Supplement. Vol. 11, № 11. 2006. Pp. 3-4.

26. Nanotechnology in ocular drug delivery / K. Sanjeeb [et al.] // Drug Discovery Today. 2008. Vol. 13, №3 / 4. 2008. Pp. 144-151.