

версальному поражению тканей, некрозу. Биомикроскопический способ исследования бульбарной конъюнктивы является информативным методом, позволяющим оценить общие процессы нарушения микроциркуляторного русла организма.

Сведения об авторах статьи:

Мурзабаев Хасан Хамзович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-86-73. E-mail: kaf-gist@bashgmu.ru

Батыршин Ринат Авхадеевич – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)275-97-65.

Батыршина Гульбазир Фатхлисламовна – к.м.н., доцент кафедры гистологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)272-86-73. E-mail: kaf-gist@bashgmu.ru

Идрисова Лена Римовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idrisovalena1995@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыршин, Р.А. Клинико-функциональные изменения органа зрения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2000. – 27 с.
2. Особенности заболеваемости различных групп населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в эндемичном регионе / С.Г. Ахмерова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 6-9.
3. Шамсиева, А.М. Состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.М. Шамсиева, Д.Х. Хунафина, И.М. Муфтахов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом». – Уфа, 2006. – С. 137-138.

REFERENCES

1. Baturshin, R.A. Kliniko-funkcional'nye izmeneniya organa zreniya pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom: Avtoref dis. ... kand. med. Nauk [Clinical and functional changes in the organ of vision in hemorrhagic fever with renal syndrome: abstract dis.... cand. med. sciences.] Ufa., 2000: 27. (in Russ.).
2. Akhmerova S.G. et al. Peculiarities of hemorrhagic fever with renal syndrome morbidity in various groups of population in the endemic region. Bashkortostan Medical Journal, 2017; 12(5): 6-9. (in Russ.).
3. Shamsieva A.M., Khunafina D.Kh., Muftahov I.M. Sostojanie mikroциркуляциj bul'barnoj kon'junktivy u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom [Microcirculation of bulbar conjunctiva in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome]. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «GLPS» [Materials of all-Russian scientific-practical conference "Hemorrhagic fever with renal syndrome"]. Ufa, 2006: 137-138. (in Russ.).

УДК 617.7-007.681

© И.И. Хуснитдинов, 2018

И.И. Хуснитдинов

**ДОСТАВКА И ПРОЛОНГИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ РАНИБИЗУМАБА
В СОСТАВЕ ГИДРОГЕЛЕВОГО ДРЕНАЖА
ПРИ АНТИГЛАУКОМНЫХ ОПЕРАЦИЯХ
ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней», г. Уфа**

При анализе литературных источников мы не нашли исследований в отношении пролонгирования свойств ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF препаратов) в хирургии глаукомы. В статье представлены результаты применения разработанного гидрогелевого дренажа в качестве носителя ранибизумаба при антиглаукомных операциях. Гидрогелевый дренаж получали непосредственно перед операцией. Для этого раствор лекарственного препарата ранибизумаба (0,23 мл) смешивали с раствором диальдегида гиалуроновой кислоты (0,5 мл), затем добавляли раствор сукцината хитозана (0,5 мл). Гидрогелевая лекарственная форма формировалась в течение минуты при комнатной температуре. Содержание лекарственного препарата в гидрогеле 0,187–0,200 мл на 1 мл геля (патент РФ на изобретение №2610368 от 26.10.15). Экспериментальные исследования проведены на 12 (12 глаз) здоровых кроликах. В условиях *in vitro* и *in vivo* экспериментов доказано, что ранибизумаб, введенный в виде гидрогелевого дренажа в зону антиглаукомной операции, высвобождается постепенно в течение 3-х недель и угнетает пролиферацию соединительной ткани.

Ключевые слова: гидрогели, Луцентис, непроницающая глубокая склерэктомия (НГСЭ), первичная открытоугольная и рефрактерная глаукомы.

I.I. Khusnitdinov

**DELIVERY AND PROLONGATION OF RANIBIZUMAB ACTION
IN HYDROGEL DRAINAGE DURING ANTIGLAUCOMA SURGERY**

Analyzing literature sources, we have not found any studies on the prolongation of the properties of the vascular endothelial growth factor inhibitor (anti-VEGF drugs) in glaucoma surgery. The article presents the results of application of the developed hydrogel as a ranibizumab carrier in glaucoma surgeries. Hydrogel drainage was prepared directly before surgery. For this, a ranibizumab drug solution (0.23 ml) was mixed with a hyaluronic acid dialdehyde solution (0.5 ml), then a chitosan succinate solution (0.5 ml) was added. The hydrogel dosage form was formed during a minute at indoor temperature. The content of the drug in the hydrogel was 0,187-0,200 ml per 1 ml of gel (RF patent of invention №2610368 dt. 10/26/15). Experimental studies were carried out on 12 (12 eyes) healthy rabbits. *In vitro* and *in vivo* experiments proved that ranibizumab introduced in 0.1 ml of hydrogel drainage into glaucoma surgery, released gradually during 3 weeks and inhibited the proliferation of connective tissue.

Key words: hydrogels, Lucentis, non-penetrating deep sclerectomy, primary open-angle and refractory glaucoma.

Лечение рефрактерной, т.е. резистентной к традиционному лечению глаукомы, остается актуальной проблемой и в настоящее время. Чаще всего в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы (РГ) применяются фистулизирующие операции, антимаболиты и дренажная хирургия [1,2,4]. Эффективность классических фистулизирующих операций при РГ в отдаленные сроки невысока, составляет 30-60% [8]. Известно, что вокруг имплантатов формируется соединительнотканная капсула, которая в свою очередь снижает гипотензивный эффект антиглаукомной операции [3,11]. Для угнетения процессов рубцевания в области антиглаукомной операции широко применяют антимаболиты митомицин С и 5-фторурацил, а также ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Анти-VEGF препараты обладают сосудистым и цитостатическим действием. Оказывают не только избирательное действие на эндотелиальные сосудистые клетки, но и на миграцию макрофагов и пролиферацию фибробластов [11]. При сочетанном применении антимаболитов и анти-VEGF препаратов в хирургии глаукомы отмечается формирование диффузной и менее васкулярной фильтрационной подушки [9,10]. Однако при анализе литературных источников мы не нашли исследований в отношении пролонгирования свойств анти-VEGF препаратов. Одной из лекарственных форм, обеспечивающих пролонгированное действие лекарственного препарата, являются гидрогели, которые в настоящее время широко используются в медицине [7].

Целью нашего исследования явилось экспериментальное обоснование эффективности применения биосовместимых биодеградируемых гидрогелей на основе гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана в качестве носителей ранибизумаба при антиглаукомных операциях.

Материал и методы

В работе использовались: гиалуроновая кислота (ММ=16×10⁵), полученная с помощью *Streptococcus equi* (Sigma Aldrich, Германия), хитозан (ММ=1,5×10⁵), полученный из краба дальневосточного марки «ч» (Химмед, Россия), «Луцентис» (ранибизумаб) (Novartis, Швейцария), фосфатный буфер (рН = 7,4). Гидрогелевый дренаж (ГД) получали непосредственно перед операцией. Для этого раствор лекарственного препарата ранибизумаба (0,23 мл) смешивали с раствором диальдегида гиалуроновой кислоты (0,5 мл), затем добавляли раствор сукцината хитозана (0,5 мл). Гидрогелевая лекарственная форма формировалась в течение минуты при комнатной температуре [3].

Содержание лекарственного препарата в гидрогеле 0,187–0,200 мл на 1 мл геля (патент РФ на изобретение № 2610368 от 26.10.15).

При разработке лекарственной формы в виде гелей важным показателем является скорость выделения фармпрепарата из геля, что моделируется его диффузией в физиологический раствор. Кинетику высвобождения лекарственного препарата исследовали методом флуоресцентной спектроскопии на спектрофлуориметре «Solar CM-2203» (Беларусь) с использованием кварцевой кюветы толщиной 5 мм при фотовозбуждении под углом 35°. Фотовозбуждение проводили при длине волны (λ_{ex}) 270 нм. Записывали спектры флуоресценции (ФЛ) в интервале длин волн эмиссии (λ_{em}) 300-500 нм. Спектральное разрешение составило ±2 нм. Спектры поглощения диальдегида гиалуроновой кислоты (ДГК) и ранибизумаба записывали с помощью спектрофотометра «Shimadzu UV-3100» (Япония).

Для определения степени диффузии лекарственного препарата из ГД в физиологический раствор во времени использовали модельный опыт, в котором ГД в диализном мешочке помещали в бюкс при температуре 37±0,1 °С (310 К). Через определенные промежутки времени фиксировали кинетику изменения ФЛ ранибизумаба в физиологическом растворе.

Экспериментальные исследования *in vivo* проведены на 12 (12 глаз) здоровых кроликах породы шиншилла примерно одного возраста и веса (2500-3000 г). Алгоритм эксперимента одобрен локальным этическим комитетом ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ. В эксперименте на модели непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) с микроперфорацией тестировался ГД с ранибизумабом. Животные были разделены на две опытные группы. Первую группу составили 6 животных (6 глаз), которым вводили гель, содержащий в 1 мл 0,187 мл ранибизумаба. Разовая доза ГД составила 0,1 мл. Во второй (контрольной) группе интраоперационно применялся ГД без добавления ранибизумаба (6 животных, 6 глаз). Для изучения динамики морфологических изменений, животных выводили из опыта на 7-, 21- и 42-е сутки после операции передозировкой кетамина и ксилазина. Энуклеацию глаз проводили без повреждения зоны операции и фильтрационной подушки. Энуклеированные глаза были сразу фиксированы в 10% формалине с буфером. Спустя 24 часа проводили секцию глазного яблока вдоль фильтрационной подушки. Гистологические срезы подготавливались в месте фильтрационной подушки и имплантации гидрогеля. Срезы окрашивались гематоксили-

ном и эозином. Гистологические срезы исследовались патологоанатомом с помощью световой микроскопии. Полученные нами результаты были обработаны методами математической статистики на персональном компьютере с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

При разработке лекарственной дренажной формы важным показателем является скорость высвобождения лекарственного препарата.

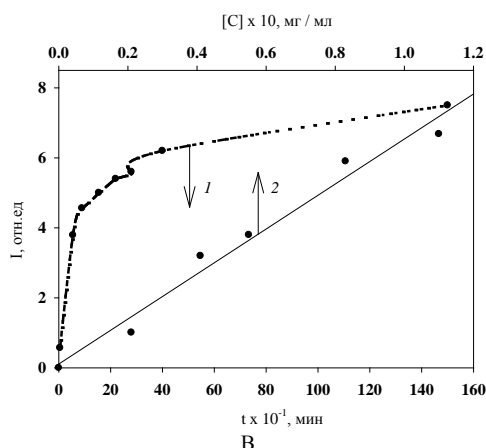
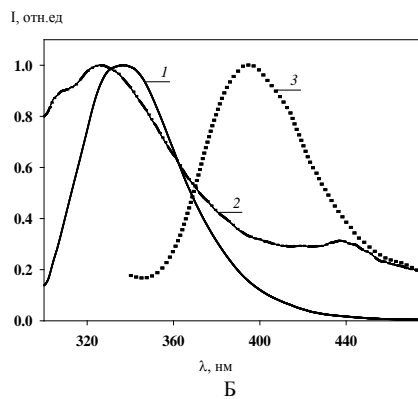
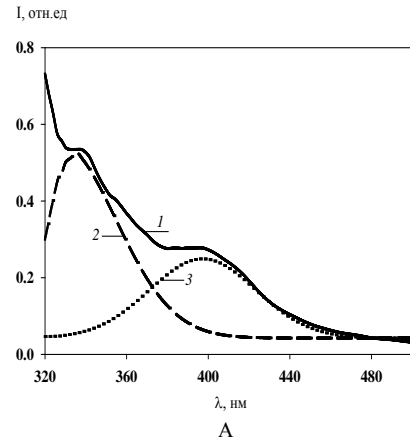


Рис. 1. Результаты флуоресцентной спектроскопии гидрогелевого дренажа:

А: 1 – спектр ФЛ гидрогеля, содержащего ранибизумаб ($\lambda_{\text{ex}}=270$ нм, 0,9% NaCl, T = 293 К); 2, 3 – результаты покомпонентного разложения спектра; Б: нормированные спектры ФЛ: 1 – ранибизумаб; 2 – ДГК; 3 – гидрогель ($\lambda_{\text{ex}}=270$ нм, 0,9 % NaCl, 293 К); В: 1 – зависимость интенсивности ФЛ ранибизумаба ($c = 0,37$ мг/мл, $\lambda_{\text{max}}=336$ нм) от времени при его диффузии из гидрогеля в физиологический раствор; 2 – концентрационная зависимость интенсивности ФЛ ранибизумаба ($\lambda_{\text{ex}}=270$ нм, 0,9% NaCl, T= 310 К)

На рис. 1А приведен спектр ФЛ (спектр 1) гидрогеля, содержащего ранибизумаб, с перегибами в области 340 и 400 нм. По результатам покомпонентного разложения спектра 1 с помощью программы анализа нелинейных графиков Origin 8 данным перегибам соответствуют максимумы ФЛ (λ_{max}) при 336 нм и 398 нм (спектры 2, 3).

Для идентификации максимумов ФЛ компонентов гидрогеля, содержащего ранибизумаб, были зарегистрированы их индивидуальные спектры люминесценции. На рис. 1 Б приведены спектры ФЛ растворов ранибизумаба ($\lambda_{\text{max}}=336$ нм), диальдегида гиалуроновой кислоты (ДГК) ($\lambda_{\text{max}}=328$ нм, 438 нм), а также гидрогеля ($\lambda_{\text{max}}=396$ нм).

Ранибизумаб содержит в своем составе белки, и его спектр ФЛ (рис. 1 Б, спектр 1) с максимумом при 336 нм расположен в характерной области эмиссии триптофановой компоненты в составе белков [5, 6]. Флуоресценции сукцината хитозана (СХ) в водных растворах не наблюдается. В то же время в растворе ДГК, которая имеет карбонильные группы, регистрируется спектр ФЛ с максимумами при 328 нм и 438 нм (рис. 1Б, спектр 2).

В гидрогеле в отсутствие ранибизумаба наблюдается ФЛ (рис. 1Б, спектр 3) с максимумом при 396 нм, которая может быть отнесена к излучению сополимера, формирующегося за счет поперечного сшивания макромолекул ДГК и сукцината хитозана. При сравнении спектров 2 и 3 на рис. 1Б также можно отметить отсутствие в гидрогеле максимума ФЛ при 438 нм, соответствующего излучению карбонильных групп в модифицированной гиалуроновой кислоте. На основании этого факта можно предположить, что карбонильные группы также участвуют в процессе формирования поперечных связей гидрогеля.

Таким образом, наличие ФЛ ранибизумаба позволяет исследовать спектрально-люминесцентным методом его диффузию из гидрогеля в физиологический раствор, являющейся моделью процессов, протекающих в зоне антиглаукомной операции, что представляет практический интерес для клинической офтальмологии. Интенсивность ФЛ ($I_{\text{фл}}$) белковых примесей в ДГК, в малых количествах выделяющихся из гидрогеля, на порядок ниже $I_{\text{фл}}$ ранибизумаба и не влияет на точность данных кинетики диффузии лекарственного препарата в раствор.

На рис. 1В представлена зависимость интенсивности ФЛ ранибизумаба ($\lambda_{\text{max}}=336$ нм) от времени при его диффузии из гидрогеля в физиологический раствор при 310 К.

Из концентрационной зависимости интенсивности люминесценции ранибизумаба (рис. 1В, зависимость 2) можно определить его содержание в физиологическом растворе в момент времени (t). Наиболее интенсивное высвобождение ранибизумаба из гидрогеля в физиологический раствор регистрируется в первые 1,5 часа. В дальнейшем при существенном снижении скорости диффузии мы наблюдали его выделение из гидрогеля в физиологический раствор в течение 25 часов, что демонстрирует высокое пролонгирующее действие биополимера. Через 25 часов концентрация ранибизумаба в физиологическом растворе равна 0,11 мг/мл, что соответствует 30% его высвобождения из гидрогеля. Оставшееся количество ранибизумаба в дальнейшем выделяется постепенно по мере смещения равновесия в системе, что тем самым обуславливает пролонгированный эффект.

Результаты исследования *in vivo* показали, что на следующий день после операции во всех группах животных наблюдалась сходная клиническая картина. По данным биомикроскопии глаз раздражен, швы на конъюнктиве чистые, края раны адаптированы, фильтрационная подушка выражена, роговица прозрачна, передняя камера уменьшена, зрачок сужен, на свет реагирует. Рефлекс с глазного дна розовый. При пальпации глазного яблока отмечалась гипотония.

На седьмые сутки биомикроскопическое исследование показало, что края раны адаптированы, на швах конъюнктивы наблюдается небольшое слизистое отделяемое, фильтрационная подушка разлитая, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины. Зрачок сужен. Рефлекс с глазного дна розовый. Внутриглазное давление пальпаторно соответствовало нормотонусу. В первой группе животных фильтрационная подушка стала аваскулярной.

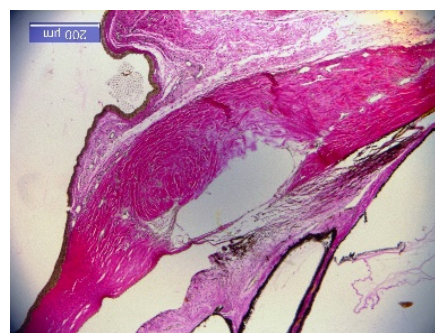
На 21- и 42-е сутки после операции глаз спокоен, края раны адаптированы, фильтрационная подушка плоская, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины. Радужка с четким рельефом. Зрачок сужен, рефлекс с глазного дна розовый. У животных первой группы зона антиглаукомной операции сохраняется аваскулярной.

Анализ результатов гистологических исследований операционной зоны экспериментальных животных первой группы на 7-е сутки после моделирования НГСЭ и имплантации ГД с ранибизумабом показал, что на срезах в толще склеры имеется интрасклеральная полость (ИСП) с рыхлыми и неров-

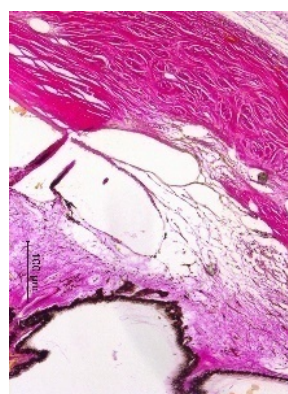
ными стенками, вокруг которой наблюдаются неравномерно расположенные коллагеновые волокна и межклеточный отек (рис. 2 А).

Спустя 3 недели при морфологических исследованиях зоны операции ИСП сохраняется. В области ресничного тела интрасклерально визуализируются небольшие полости с тонкими стенками. Окружающая волокнистая ткань – с признаками умеренного разрыхления, слабо выраженного коллагеногенеза. Окружающие ткани – без признаков токсического поражения (рис. 2 Б).

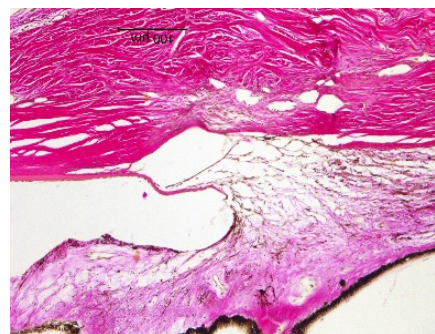
Через 6 недель эксперимента в толще склеры определяются единичные полости, ограниченные волокнистой тканью. В окружающих область операции структурах выявляется умеренный отек с разволокнением коллагеновых структур. Однако просматривается ИСП, что свидетельствует о сохранности оттока ВГЖ (рис. 2 В).



А



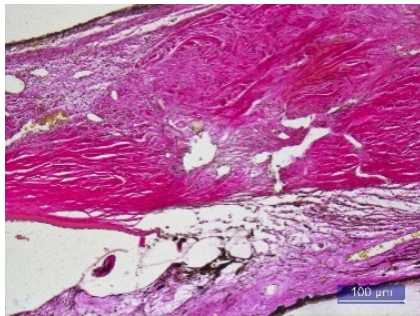
Б



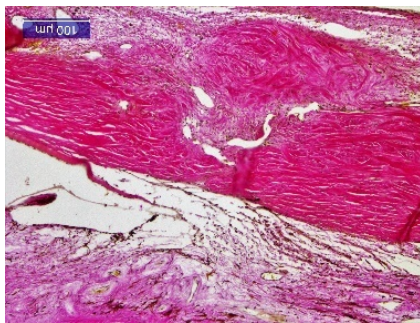
В

Рис. 2. Первая группа (модель НГСЭ + гидрогелевый дренаж с ранибизумабом, разовая доза геля 0,1 мл содержит 0,02 мл препарата): А: 1-я неделя (ув. $\times 100$); Б: 3-я неделя (ув. $\times 200$); В: 6-я неделя (ув. $\times 200$). Окраска гематоксилином и эозином

В результате гистологического исследования срезов операционной зоны во второй (контрольной) группе на 7-е сутки после операции интрасклерально обнаружены полости с неровными стенками, ограниченные плотной волокнистой тканью. В ткани склеры окружающей полости определяются выраженный коллагеногенез и единичные сосуды с признаками кровенаполнения (рис. 3 А).



А



Б



В

Рис. 3. Контрольная группа (модель НГСЭ + гидрогелевый дренаж без ранибизумаба): А: 1-я неделя (ув. $\times 200$); Б: 3-я неделя (ув. $\times 200$); В: 6-я неделя (ув. $\times 100$). Окраска гематоксилином и эозином

Через 3 недели в толще склеры определяются поля усиленного коллагеногенеза, единичные небольшие полости в области оперативного вмешательства. Объем полостей значительно уменьшился. По сравнению с первой группой исследования отмечается отсутствие сформированной ИСП, что свидетельствует об ее рубцевании (рис. 3 Б).

На 6-й неделе при исследовании среза склеры в области ресничного тела установлено очаговое утолщение за счет полей разрастания соединительной ткани и отложения коллагена. Сосуды эписклеры были спокойными, без признаков реактивных или застойных явлений. В конъюнктиве визуализируется шовный материал с признаками воспаления, что характерно для любой операционной раны (рис. 3 В). При исследовании гистологических снимков глаз животных из контрольной группы мы не обнаружили объективных признаков токсического влияния ГД на окружающие ткани, однако отмечается тенденция к усиленной пролиферации соединительной ткани в ответ на операционную травму.

Таким образом, применение ГД с ранибизумабом (0,02 мл/мл) благодаря пролонгированному высвобождению препарата позволяет сохранить отток ВГЖ путем угнетения пролиферации соединительной ткани в зоне операции.

Заключение

Доказана безопасность и эффективность применения гидрогелевого дренажа с ранибизумабом на основе диальдегида гиалуроновой кислоты и сукцината хитозана при антиглаукомных операциях.

При экспериментальных исследованиях в условиях *in vitro* и *in vivo* доказано, что ранибизумаб, введенный в составе 0,1 мл гидрогелевого дренажа в зону антиглаукомной операции, высвобождается в течение 3-х недель и подавляет васкуляризацию и рубцевание операционной зоны, сохраняет интрасклеральную полость.

Сведения об авторе статьи:

Хуснитдинов Ильнур Ильдарович – к.м.н., зав. I микрохирургическим отделением ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина 90. E-mail: husnitdinov.ilnu@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов, М.М. Анализ гипотензивного эффекта имплантации клапана Ahmed при рефрактерной глаукоме / М.М. Бикбов, И.И. Хуснитдинов // Национальный журнал «Глаукома». – 2016. – Т. 15, №3. – С. 24-33.
2. Бикбов, М.М. Послеоперационные осложнения имплантации клапана Ahmed / М.М. Бикбов, И.И. Хуснитдинов // Клиническая офтальмология. – 2016. – № 2. – С. 103-107.
3. Модификация гиалуроновой кислоты и хитозана с целью создания гидрогелей для офтальмологии / Р.Р. Вильданова [и др.] // Журнал прикладной химии. – 2014. – Т. 87, № 10. – С. 1500-1511.
4. Глаукома. Национальное руководство / под ред. Е.А. Егорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 824 с.
5. Люминесценция и динамика структуры белков / под ред. Э.А. Бурштейн. – Киев: Наук. думка, 1988. – 280 с.
6. Пермяков, Е.А. Метод собственной люминесценции белка / Е.А. Пермяков. – М.: Наука, 2003. – 189 с.
7. Хабаров, В.Н. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине / В.Н. Хабаров. – М.: Практическая медицина; 2012. – 224 с.

8. Cheng, A.C. The Ahmed glaucoma valve in refractory glaucoma: experiences in Indian eyes / A.C. Cheng, K.S. Yuen, J.S. Lai // Eye. – 2006. – Vol. 20, № 7. – P. 848-849.
9. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study / B.E. Chua [et al.] // Clinical and Experimental Ophthalmol. – 2012. – Vol. 40, №8. – P. 773-779.
10. Kahook, M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study / M.Y. Kahook // Am J Ophthalmol. – 2010. – Vol. 150, №3. – P. 399-403.
11. Landers, J. Avastin in glaucoma surgery.../ J. Landers // Clinical and Experimental Ophthalmol. – 2012. – Vol. 40, №8. – P.769-770.

REFERENCES

1. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Analysis of hypotensive effect after Ahmed valve implantation in patients with refractory glaucoma. National Journal glaucoma. 2016; (3):24-33. (In Russ).
2. Bikbov M.M., Khusnitdinov I.I. Postoperative complications after Ahmed valve implantation. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016; (2): 103-107. (In Russ). DOI: 10.21689/2311-7729-2016-16-2-103-107.
3. Vil'danova R.R. et al. Modifikatsiya gialuronovoi kisloty i khitozana s tsel'yu sozdaniya gidrogelei dlya oftal'mologii [Modification of hyaluronic acid and chitosan to create hydrogels for ophthalmology] Zhurnal prikladnoi khimii [Journal of applied chemistry.] 2014; (10): 1500-1511. (In Russ).
4. Egorova E.A. Glaukoma. Natsional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership] Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 824 p. (In Russ).
5. Lyuminestsentsiya i dinamika struktury belkov [Luminescence and dynamics of protein structure] Pod red. Burshtein E.A. Kiev: Nauk. dumka, 1988. 280 p. (In Russ).
6. Permyakov, E.A. Metod sobstvennoi lyuminestsentsii belka [Method of protein luminescence]. M.: Nauka, 2003. – 189 p. (In Russ).
7. Khabarov V.N. Gialuronovaya kislota: poluchenie, svoistva, primenenie v biologii i meditsine [Hyaluronic acid: preparation, properties, application in biology and medicine]. Moscow, Prakticheskaya meditsina. 2012, 224 p. (In Russ).
8. Cheng A.C., Yuen K.S., Lai J.S. The Ahmed glaucoma valve in refractory glaucoma: experiences in Indian eyes. Eye, 2006, Vol. 20, № 7, pp. 848-849.
9. Chua B.E. et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. Clinical and Experimental Ophthalmol., 2012, Vol. 40, № 8, pp. 773-779.
10. Kahook, M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. Am J Ophthalmol., 2010, Vol. 150, №3, pp. 399-403.
11. Landers, J. Avastin in glaucoma surgery. Clinical and Experimental Ophthalmol., 2012., Vol. 40, №8, pp.769-770.