

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И ПОЛИЭТИЛОВОГО СПИРТА, НАСЫЩЕННОГО 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

DOI: 10.17691/stm2017.9.3.14

УДК 617.735-002.18-089.843-77:615.324

Поступила 13.01. 2016 г.

А.О. Байырханова, докторант<sup>1</sup>;Т.К. Ботабекова, д.м.н., профессор, председатель правления; член-корреспондент Национальной академии наук Республики Казахстан<sup>2</sup>;Ю.М. Семенова, к.м.н., завуч кафедры офтальмологии, доцент кафедры общей хирургии<sup>1</sup>;А.Б. Исмаилова, магистр наук, ассистент профессора<sup>3</sup>;Т.К. Рахыпбеков, д.м.н., профессор, ректор<sup>1</sup><sup>1</sup>Государственный медицинский университет, Семей, 071400, Республика Казахстан, ул. Абая, 103;<sup>2</sup>Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, Алматы, 050012, Республика Казахстан, ул. Толе би, 95а;<sup>3</sup>Казахская головная архитектурно-строительная академия, Алматы, 050043, Республика Казахстан, ул. Рыскулбекова, 28

**Цель исследования** — оценить возможности использования интравитреального введения имплантата на основе хитозан-полимерной пленки, насыщенной 5-фторурацилом.

**Материалы и методы.** Изучали физико-химические свойства имплантата на основе хитозана и поливинилового спирта, насыщенного 5-фторурацилом (5-ФУ) в концентрациях 0,05 и 0,1 мл. Его размеры — 8,0×1,0×0,35 мм. Процесс высвобождения препарата изучали методом УФ-спектроскопии по характеристическому максимуму поглощения. С целью оценки способности хитозановых пленок к стерилизации исследована их термоустойчивость. Возможности взаимодействия химических групп хитозана, поливинилового спирта и 5-ФУ изучали путем анализа инфракрасных спектров образцов перечисленных веществ.

**Результаты.** Установлено, что процесс высвобождения лекарственного препарата из системы происходит в три стадии: 1) сорбция воды пленкой и ее набухание; 2) диффузия препарата в пленку на границу раздела фаз «полимерная система–окружающая среда»; 3) диффузия препарата в объем растворителя. Высвобождение 5-ФУ из имплантата в раствор Рингера–Локка практически полностью происходит в течение 7–8 ч, не претерпевая каких-либо изменений. Термическая деструкция имплантата начинается при температуре 200°C. Данные инфракрасной спектроскопии свидетельствуют, что иммобилизованный на хитозановой пленке с поливиниловым спиртом 5-ФУ химически не меняется и, соответственно, не теряет своих фармакологических свойств.

**Заключение.** Исследование физико-химических свойств имплантата на основе хитозан-полимерной пленки, насыщенной цитостатиком 5-ФУ, доказывает возможность его использования в офтальмологии с целью снижения пиковой начальной концентрации 5-ФУ и, как следствие, устранения его токсического влияния, а также пролонгирования действия препарата.

**Ключевые слова:** пролиферативная витреоретинопатия; 5-фторурацил; 5-ФУ, хитозан; интравитреальный имплантат; имплантаты на основе хитозана.

**Как цитировать:** Baiyrkhanova A.O., Botabekova T.K., Semenova Y.M., Ismailova A.B., Rakhypbekov T.K. Physicochemical properties of intravitreal implant based on chitosan/polyvinyl alcohol saturated with 5-fluorouracil. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 102–109, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.14>

English

## Physicochemical Properties of Intravitreal Implant Based on Chitosan/Polyvinyl Alcohol Saturated with 5-Fluorouracil

А.О. Baiyrkhanova, Postdoctoral Student<sup>1</sup>;Т.К. Botabekova, MD, DSc, Professor, Chairman; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan<sup>2</sup>;

Для контактов: Байырханова Алмагуль Ораловна, e-mail: bapple1984@bk.ru

**Y.M. Semenova**, MD, PhD, Director of Studies, Department of Ophthalmology, Associate Professor, General Surgery Department<sup>1</sup>;

**A.B. Ismailova**, Master of Science, Assistant Professor<sup>2</sup>;

**T.K. Rakhypbekov**, MD, DSc, Professor, Rector<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Medical University, 103 Abay St., Semey, 071400, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Kazakh Scientific Research Institute of Eye Diseases, 95a Tole bi St., Almaty, 050012, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Kazakh Leading Architectural and Civil Engineering Academy, 28 Ryskulbekov St., Almaty, 050043, Republic of Kazakhstan

**The aim of the investigation** was to evaluate the possibility of using intravitreal introduction of the implant based on chitosan-polymer film saturated with 5-fluorouracil.

**Materials and Methods.** There was performed a study of physicochemical properties of chitosan/polyvinyl alcohol-based implant saturated with 5-fluorouracil (5-FU) in concentrations of 0.05 and 0.1 ml. The implant size was 8.0×1.0×0.35 mm. The process of drug release was studied by UV spectroscopy based on the characteristic absorption maximum. To assess the sterilization ability of chitosan films, their thermal stability was studied. The possibilities of interaction between chemical groups of chitosan, polyvinyl alcohol and 5-FU were studied by analyzing the infrared spectra of these substances.

**Results.** It was established that the process of drug release from the system occurs in three stages: 1) sorption of water by the film and swelling; 2) the drug diffusing in the film to the interphase boundary between the polymer system and the environment; 3) the drug diffusing into the solvent volume. Release of 5-FU from the implant to Ringer–Locke solution occurs almost completely within 7–8 h without undergoing any change. Thermal degradation of the implant begins at the temperature of 200°C. Infrared spectroscopy data evidence that 5-FU immobilized on chitosan film with polyvinyl alcohol undergoes no chemical changes and, consequently, does not lose its pharmacological properties.

**Conclusion.** The study of physicochemical properties of chitosan/polyvinyl alcohol-based implant saturated with 5-FU cytostatic proves the feasibility of its use in ophthalmology to reduce the initial peak concentration of 5-FU and, consequently, eliminate its toxic effects and prolong the drug action.

**Key words:** proliferative vitreoretinopathy; 5-fluorouracil; 5-FU; chitosan; intravitreal implant; chitosan-based implant.

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) представляет собой одну из тяжелейших форм заболеваний органа зрения и является серьезной медико-социальной проблемой. ПВР рассматривается как типовой патологический процесс внутри глаза, характеризующийся местным рубцеванием как средством ликвидации альтерации тканей, протекающий при таких офтальмологических заболеваниях, как отслойка сетчатки, гемофтальм, травма, диабет [1].

В структуре инвалидности по зрению ПВР составляет 2–9%, причем 84–89% страдающих этим заболеванием — лица трудоспособного возраста [2–4].

Пролиферативная витреоретинопатия требует комплексного хирургического лечения, осуществляемого зачастую в несколько этапов [5]. При отсутствии лечения слепота наступает в 100% случаев [6–8].

За последние годы достигнут прогресс в области хирургии отслойки сетчатки, что позволило снизить число интра- и послеоперационных осложнений, значительно повысить анатомические и функциональные результаты операций при данной патологии. Однако несмотря на качественно новый уровень современных возможностей диагностики, значительный шаг вперед в сфере витреоретинальной хирургии, количество успешных операций, согласно данным многих авторов, достигает лишь 61,5–97,5% [9–13].

Прогрессирование ПВР в послеоперационном периоде является одной из главных причин неудачного хирургического лечения отслоек сетчатки и наблю-

дается в 2,2–29,4% случаев [9, 11, 13, 14]. Рецидивы отслойки сетчатки по причине прогрессирования ПВР составляют от 2,2 до 20,0% [11, 13, 15–17]. Поэтому продолжают поиск и разработку новых методов лечения, позволяющих уменьшить травматичность операции и снизить риск возникновения операционных и послеоперационных осложнений.

На современном этапе наметились новые тенденции лечения ПВР — применение антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. В последние годы возрастает интерес специалистов к использованию в качестве носителя полимерного материала хитозана, который полностью разрушается и усваивается организмом, обладает противовоспалительным и антипролиферативным действием, высокой биосовместимостью, улучшает процессы регенерации клеток и тканей [18–20]. В Казахском НИИ глазных болезней совместно с лабораторией синтеза полимеров Института химических наук им. А.Б. Бектурова (Республика Казахстан) был разработан витреосинеретик Vitrenal, являющийся водным раствором полимера хитозана [6]. Проведенные клинические исследования подтвердили эффективность интравитреального введения Vitrenal в хирургическом лечении ПВР при отслойке сетчатки и травматических повреждениях глаза.

Одной из тенденций в витреоретинальной хирургии в настоящее время является использование

препаратов, действие которых направлено на ингибирование формирования рубцовой ткани, в частности цитостатиков. Самый известный представитель этой группы — 5-фторурацил (5-ФУ) [21, 22]. Данный препарат является антиметаболитом, который ингибирует синтез ДНК и пролиферацию фибробластов. Однако разные авторы показывают неоднозначные результаты его применения, что обуславливает проведение дальнейших исследований возможностей препарата, в частности, в качестве покрытия хитозанового имплантата.

**Цель исследования** — оценить возможности использования интравитреального введения имплантата на основе хитозан-полимерной пленки, насыщенной 5-фторурацилом.

**Материалы и методы.** Исследованы физико-химические свойства полимерных имплантатов на основе хитозана и поливинилового спирта, насыщенных 5-ФУ в концентрациях 0,05 мл (250 мг/г) и 0,1 мл (500 мг/г), что соответствует 2,5 и 5,0 мг сухого вещества. Поливиниловый спирт использовали для улучшения физико-химических свойств пленок. Дозировка 5-ФУ была выбрана не случайно. В литературе 0,1–0,15 мл 5% 5-ФУ считается оптимальной терапевтической дозой. В исследовании Д.Н. Шариповой [21] при одномоментной интравитреальной инъекции 0,15 мл 5-ФУ в структурах глаза отмечены токсические изменения, которые отсутствуют при введении той же дозы на полиуретановом носителе. Нами выбрана терапевтическая дозировка (0,1 мл) и дозировка в 2 раза ниже терапевтической (0,05 мл) с учетом того, что имплантат (хитозан) сам по себе обладает антипролиферативным и противовоспалительным действием.

Снимки электронной сканирующей микроскопии (СЭМ) полимерных лекарственных форм получали на электроннозондовом микроанализаторе Superprobe-733 (JEOL, Япония), снабженном энергодисперсионным спектрометром INCA Energy (Oxford Instruments, США). Порошок наносили на проводящую липкую

ленту и затем для улучшения контраста изображения покрывали его тонким слоем золота в установке Fine Coat (JEOL, Япония). Съемку осуществляли в режиме вторичных электронов.

Для определения кинетики высвобождения 5-ФУ из хитозановой пленки применяли специальное устройство, состоящее из металлической корзинки, термостатируемого стакана и механической мешалки. Выход препаратов изучали в условиях *in vitro*. Для этого определенное количество хитозановых пленок помещали в металлическую корзинку, погруженную в 70 мл воды при комнатной температуре. Постоянную скорость перемешивания среды высвобождения (100 об./мин) обеспечивали с помощью магнитной мешалки, термостатирование поддерживали с помощью проточной ячейки. Через определенные промежутки времени 2 мл раствора отбирали для определения содержания лекарства методом УФ-спектроскопии.

Для определения способности имплантатов к стерилизации исследована их термоустойчивость методом термогравиметрического анализа на приборе TGA/SDTA 851 (Mettler Toledo, Швейцария).

С целью оценки возможности химического взаимодействия хитозана, поливинилового спирта и 5-ФУ были записаны и проанализированы инфракрасные спектры образцов перечисленных веществ. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре Nicolet 5700 FT-IR (Thermo Electron, США) с Фурье-преобразованием в области 4000–400 см<sup>-1</sup>. Образцы готовили в виде таблеток с использованием кристаллов KBr.

**Результаты и обсуждение**

**Сканирующая электронная микроскопия.** На электроннозондовом микроанализаторе Superprobe 733, снабженном энергодисперсионным спектрометром INCA Energy, произведена сканирующая электронная микроскопия хитозана и имплантата (рис. 1). Отчетливо видна гладкая поверхность хитозана, имплантат же обладает случайным распределением крупных структур с порами одинакового размера, со-

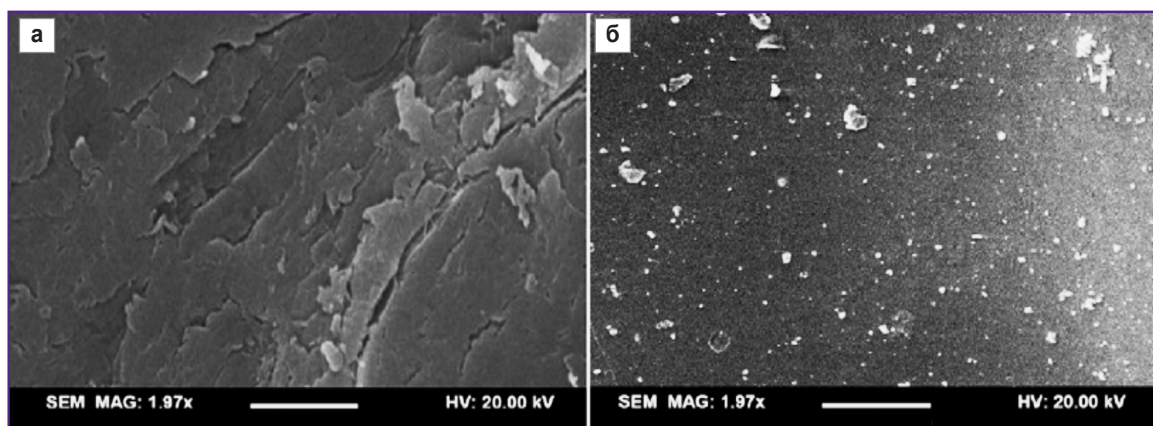


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия хитозана (а) и имплантата, насыщенного 5-фторурацилом (б)

ставляющими 42,68 нм. Таким образом, имплантат имеет мезопоры.

**Высвобождение релиза 5-ФУ из имплантата.** С целью определения пролонгирующих свойств исследовано высвобождение 5-ФУ из сшитых глутаральдегидом хитозан-поливиниловых пленок в условиях *in vitro*. Процесс высвобождения изучали методом УФ-спектроскопии по характеристическому максимуму поглощения препарата при  $\lambda=266$  нм. Спектры детектировали на спектрофотометре Jasco UV/VIS 7850 (JASCO International, Япония) в кварцевых кюветах толщиной 10 мм при 25°C. Количество 5-ФУ определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от концентрации. В качестве среды высвобождения применяли свежеприготовленный раствор Рингера–Локка.

Установлено, что процесс высвобождения препарата из системы состоит из трех основных стадий: 1) сорбция воды имплантатом и его набухание; 2) диффузия препарата в имплантате на границу раздела фаз «полимерная система–окружающая среда»; 3) диффузия препарата в объем растворителя.

Хитозановые пленки с 250 и 500 мг/г 5-ФУ были загружены в раствор для определения влияния дозы (концентрации) препарата на кинетику высвобождения. Отмечено, что изменение концентрации препарата в полимерной матрице не оказывает значительного влияния на процесс диффузии. 5-ФУ был практически полностью диффундирован в раствор Рингера–Локка в течение 60–70 ч (рис. 2). Полученные параметры высвобождения представлены в таблице.

Профиль кинетических кривых свидетельствует о том, что выход лекарства происходит согласно кинетике первого порядка и контролируется диффузией терапевтического агента в матрице.

Известно, что с увеличением толщины имплантата в 3 раза коэффициент диффузии препарата уменьшается приблизительно в 2 раза. Лимитирующую роль в процессе высвобождения 5-ФУ из хитозанового имплантата играет диффузия терапевтического агента в матрице, что подтвер-

ждается обратной зависимостью между скоростью высвобождения и толщиной пленки.

**Изучение термоустойчивости хитозанового имплантата, насыщенного 5-ФУ.** Термические свойства хитозанового имплантата изучали методом термогравиметрического анализа на приборе TGA/SDTA 851. Термогравиметрия — метод, позволяющий определить изменение массы вещества при его контролируемой температурной обработке. Анализ проводили в интервале температур от 50 до 900°C со скоростью нагрева 5°C/мин (рис. 3).

Кривая термогравиметрического анализа хитозанового имплантата с 5-ФУ свидетельствует, что термическая деструкция имплантата начинается при температуре 250°C. В целом процесс деструкции происходит в интервале температур 250–500°C.

Полученные данные говорят о том, что имплантат на основе хитозана и поливинилового спирта, насыщенный 5-ФУ, может стерилизоваться в автоклаве.

**Изучение взаимодействия химических групп хитозана, поливинилового спирта и 5-ФУ.** С целью оценки уровня взаимодействия химических групп сшитого глутаральдегидом хитозана, поливинилового спирта и 5-ФУ были записаны и проанализированы инфракрасные спектры образцов перечисленных веществ, которые регистрировали на спектрофотометре Nicolet 5700 FT-IR с Фурье-преобразованием в области 4000–400  $\text{см}^{-1}$ . Образцы готовили в виде таблеток с использованием KBr.

На рис. 4 показаны инфракрасные спектры 5-ФУ, сшитой хитозановой пленки, содержащей 5-ФУ, и сшитой хитозан-поливиниловой пленки, содержащей 5-ФУ, соответственно. Основные пики 5-ФУ наблюдаются в спектре в области 3084  $\text{см}^{-1}$  (N–H), 1689  $\text{см}^{-1}$  (C=O), 1250  $\text{см}^{-1}$  (C=C) и 1180  $\text{см}^{-1}$  (C–F) (рис. 4, а).

Абсорбция при 3127  $\text{см}^{-1}$  в хитозановой пленке, содержащей 5-ФУ, показала пики O–H групп хитозана и N–H-валентные колебания 5-ФУ, которые накладываются друг на друга. C=O-колебания при 1683  $\text{см}^{-1}$  обнаружены в спектре хитозановой пленки, что также свидетельствует о наличии накладки.

Полосы поглощения 1247  $\text{см}^{-1}$  (C=C) и 1172  $\text{см}^{-1}$

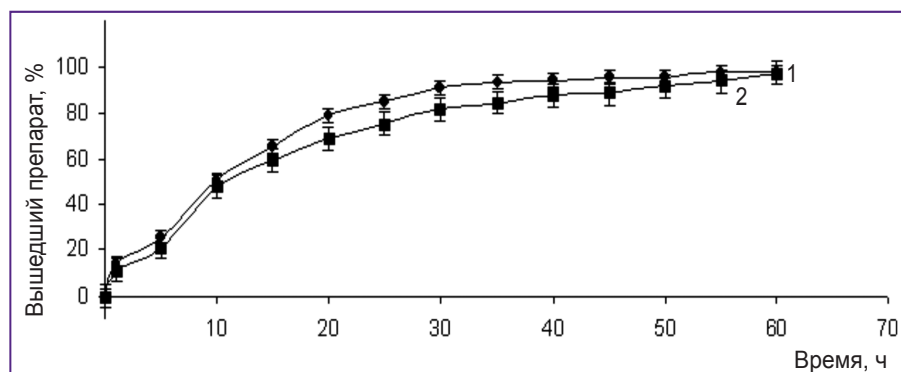


Рис. 2. Выход 5-фторурацила из хитозан-поливиниловой пленки, сшитой глутаральдегидом, при концентрациях препарата 250 мг/г (1) и 500 мг/г (2)

**Высвобождение 5-фторурацила из хитозан-поливиниловых пленок, сшитых глутаральдегидом, в растворе Рингера–Локка**

| Время высвобождения, ч | Концентрация 5-ФУ, мг/мл | Количество 5-ФУ, мг | Количество 5-ФУ, потерянного в образце, мг | Количество найденного 5-ФУ, мг | Общее количество 5-ФУ, мг | Совокупный выход 5-ФУ, % |
|------------------------|--------------------------|---------------------|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1                      | 26,749                   | 0                   | 0,000                                      | 1872,43                        | 1872,4                    | 11,539                   |
| 5                      | 48,975                   | 53,498              | 53,498                                     | 3428,25                        | 3481,7                    | 21,457                   |
| 10                     | 108,963                  | 97,950              | 151,448                                    | 7627,41                        | 7778,8                    | 47,939                   |
| 15                     | 156,622                  | 217,926             | 369,374                                    | 9248,50                        | 9617,8                    | 59,273                   |
| 20                     | 166,232                  | 313,243             | 633,617                                    | 10516,24                       | 11149,8                   | 68,714                   |
| 25                     | 183,812                  | 332,464             | 934,081                                    | 10626,84                       | 11560,9                   | 71,247                   |
| 30                     | 144,036                  | 367,624             | 1237,705                                   | 12042,52                       | 13280,2                   | 81,843                   |
| 35                     | 173,336                  | 288,072             | 1581,777                                   | 12133,52                       | 13715,2                   | 84,524                   |
| 40                     | 180,184                  | 360,368             | 1934,145                                   | 12332,88                       | 14267,0                   | 87,924                   |
| 45                     | 176,416                  | 360,368             | 2286,513                                   | 12069,12                       | 14355,6                   | 88,471                   |
| 50                     | 162,932                  | 352,832             | 2631,345                                   | 12245,24                       | 14876,5                   | 91,681                   |
| 55                     | 139,156                  | 325,864             | 2981,209                                   | 12260,92                       | 15242,1                   | 93,934                   |
| 60                     | 157,848                  | 278,312             | 3331,521                                   | 12449,36                       | 15780,8                   | 97,254                   |

**Примечания:**

*Концентрация препарата (5-ФУ) определяется с помощью УФ-спектроскопии:  $y = m \cdot X + C$ , где  $y$  — абсорбция,  $m$  — наклон,  $C$  — перехват,  $X$  — концентрация. Из ванны (приемника) объемом 70 мл (куда помещали пленки с 5-ФУ) пипеткой выливали 2 мл раствора и проверяли на поглощение с интервалом каждые 5 ч, ванну заполняли пустым буфером.*

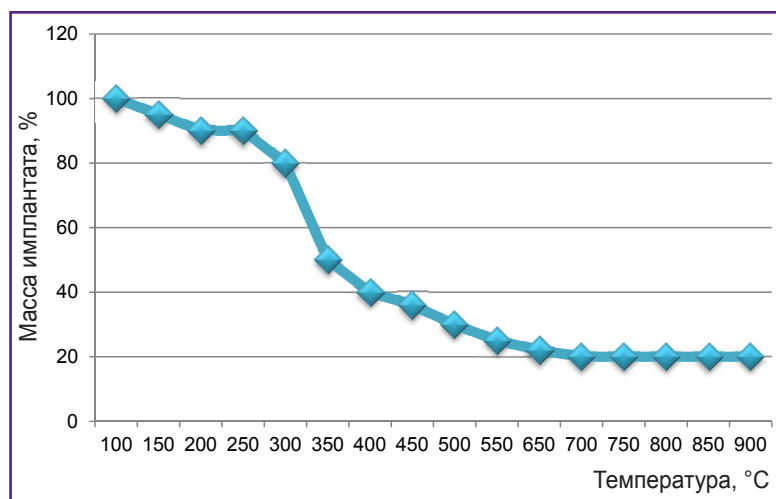
*Количество взятого препарата (5-ФУ) — это количество лекарственного препарата в приемнике в момент выборки  $t$ . Умножаем каждое значение на объем выборки (2 мл), который удалили для проверки поглощения, чтобы получить количество лекарственного препарата в этом образце, т.е. концентрация  $\cdot$  2мл. Например,  $26,749 \cdot 2 = 53,498$ .*

*Количество 5-ФУ, потерянного в образце, — объем в приемнике перед взятием образца плюс объем, который выбрали из каждой предыдущей выборки; для кумулятивного расчета добавляем все предыдущие значения концентрации в текущее, берем образцы через час, 2 ч, 3 ч и т.д. Теперь для совокупного расчета начинаем со второго образца, то есть кумулятивная концентрация препарата для 2-го образца будет составлять: концентрация 1-го образца + концентрация 2-го образца. Аналогично для 3-го образца: концентрация 1-го образца + концентрация 2-го образца + концентрация 3-го образца и т.д. до последнего образца. Например,  $0 + 53,498 = 53,498$ ;  $0 + 53,498 + 97,950 = 151,448$ .*

*Количество найденного 5-ФУ (количество вышедшего препарата) — концентрация препарата  $\times$  70 мл:  $26,749 \cdot 70 = 1872,43$ ;  $48,975 \cdot 70 = 3428,25$  и т.д.*

*Общее количество 5-ФУ — количество 5-ФУ, потерянного в образце, + количество найденного 5-ФУ:  $0 + 1872,43 = 1872,43$ ;  $53,498 + 3428,25 = 3481,7$  и т.д.*

*Совокупный выход — общее количество 5-ФУ/количество инкапсулированного препарата  $\times 100\%$ :  $1872,4 / 16226,7 \cdot 100 = 11,539$ ;  $3481,7 / 16226,7 \cdot 100 = 21,457$  и т.д.*



**Рис. 3. Термогравиметрический анализ хитозан-поливиниловой пленки с содержанием 5-фторурацила**

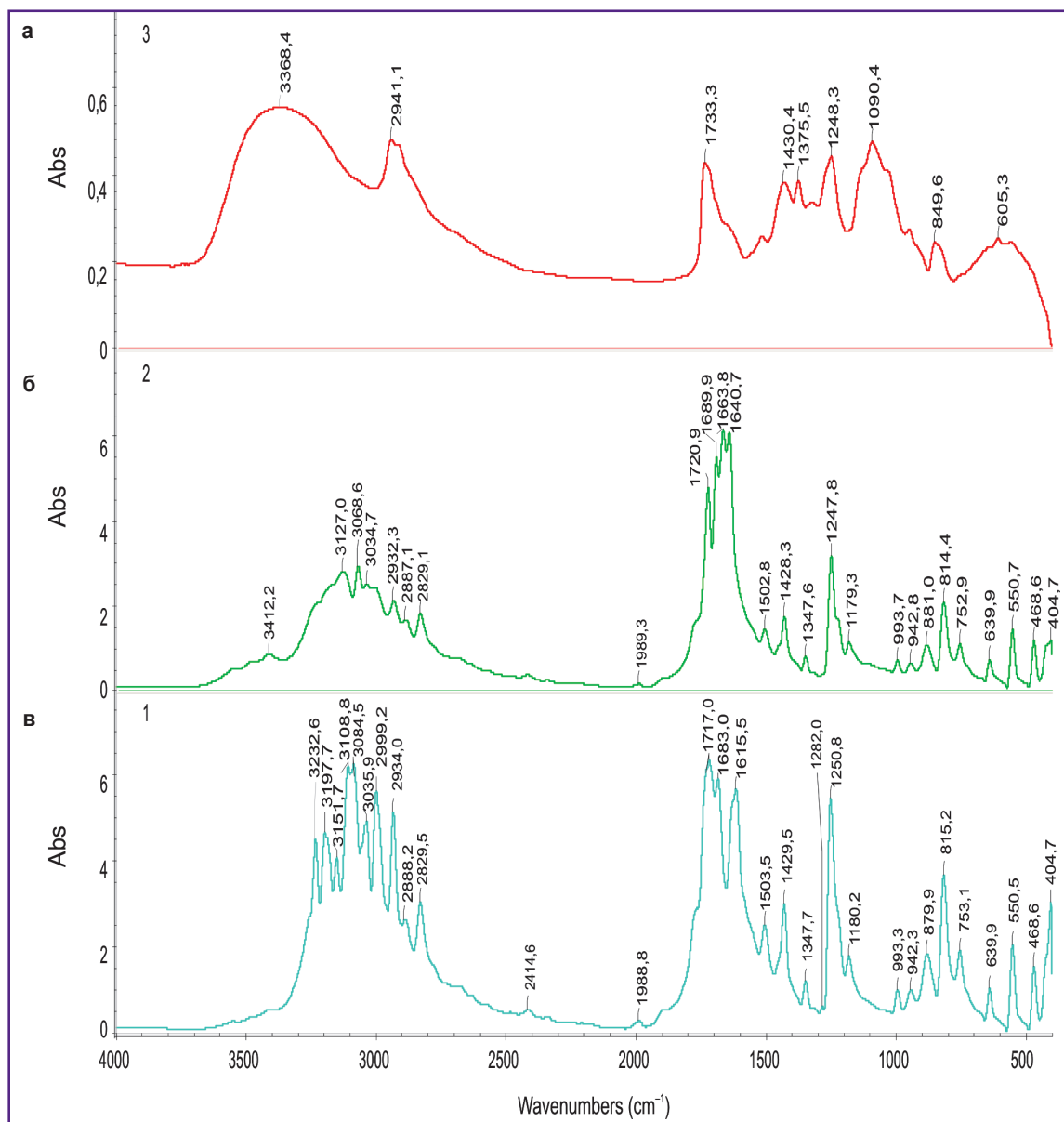


Рис. 4. Инфракрасные спектры 5-ФУ (а), сшитой глутаральдегидом хитозановой пленки, содержащей 5-ФУ (б), и сшитой хитозан-поливиниловой пленки, содержащей 5-ФУ (в)

(C–F-связь) обнаруживают наличие 5-ФУ в спектре пленки (рис. 4, б). О наличии азометиновой группы в продукте взаимодействия хитозана с глутаральдегидом следили по пику валентных колебаний связи C=N, который благодаря высокому коэффициенту экстинкции легко обнаруживается в приведенных спектрах на частоте 1634 см<sup>-1</sup>. С увеличением числа протонированных аминогрупп в хитозане интенсивность этого пика возрастает.

Отмечены переход групп NH<sub>2</sub><sup>+</sup> в группы –N=C<sup>+</sup>, исчезновение групп OH<sup>-</sup> и образование ацетальных и простых эфирных групп при реакции OH<sup>-</sup>-групп с CH<sub>2</sub>O.

Инфракрасные спектры хитозан-поливиниловой

пленки, содержащей 5-ФУ, показаны на рисунке 4, в. Поглощение в области 3134 см<sup>-1</sup> свидетельствует о присутствии O–H-группы хитозана, O–H-группы поливинилового спирта и N–H-связи 5-ФУ. В области 1664 см<sup>-1</sup> появляются полосы поглощения, вызванные участием C=O-связи в скелетных колебаниях молекулы поливинилового спирта в хитозан-поливиниловой пленке.

На рисунке также показано влияние глутаральдегида на химическую структуру хитозан-поливиниловой пленки. В области 1090 см<sup>-1</sup> обнаружено уменьшение OH- и C–O-связей поливинилового спирта, что свидетельствует о появлении –C–O–C-группы при 1090 см<sup>-1</sup>.

Полученные данные доказывают, что 5-ФУ и полимеры совместимы. 5-ФУ в хитозане с поливиниловым спиртом химически не изменяется и, соответственно, не теряет своих фармакологических свойств.

**Заключение.** Использование интравитреального имплантата на основе природного полимера хитозана, насыщенного цитостатиком 5-фторурацилом, обеспечивает постепенное выделение 5-фторурацила в течение 60–70 ч, что снижает первичную пиковую концентрацию препарата и предотвращает превышение его терапевтической концентрации в окружающей среде. Установленные физико-химические свойства хитозанового имплантата, иммобилизованного 5-ФУ, свидетельствуют о возможности его использования в офтальмологии с целью пролонгирования действия препарата. Известные антипролиферативные и противовоспалительные свойства природного полисахарида хитозана подтверждают обоснованность его применения в качестве носителя лекарственного вещества.

**Финансирование исследования.** Данное исследование выполнено в рамках докторантуры по специальности «Медицина» (6D110100).

**Благодарности.** Авторы выражают свою благодарность администрации института химических наук им. А.Б. Бектурова и администрации Государственного медицинского университета г. Семей за помощь в проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/References

1. Сосновский С.В., Бойко Э.В., Харитонов Н.Н. Обоснование и разработка системы количественной оценки тяжести пролиферативной витреоретинопатии. Офтальмохирургия 2009; 4: 25–29. Sosnovskiy S.V., Boyko E.V., Kharitonova N.N. The substantiation and development of the quantitative assessment system of the severity of proliferative vitreoretinopathy. *Oftal'mokhirurgiya* 2009; 4: 25–29.

2. Ильницкий В.В. Временное и постоянное эписклеральное пломбирование в хирургии отслойки сетчатки, ее профилактика. Дис. ... докт. мед. наук. М; 1995. Il'nitskiy V.V. *Vremennoe i postoyannoe episkleral'noe plombirovanie v khirurgii otsloyki setchatki, ee profilaktika*. Dis. ... dokt. med. nauk [Temporary and permanent episcleral buckling in retinal detachment surgery and its prevention. DSc Thesis]. Moscow; 1995.

3. Балинская Н.Р. Комбинированные интравитреальные хирургические вмешательства при отслойке сетчатки, осложненной витреоретиальной тракцией. Дис. ... канд. мед. наук. М; 1993. Balinskaya N.R. *Kombinirovannye intravitreal'nye khirurgicheskie vmeshatel'stva pri otsloyke setchatki, oslozhnennoy vitreoretinal'noy traksiey*. Dis. ... kand. med. nauk [Combined intravitreal surgery for retinal detachment complicated by vitreoretinal traction. PhD Thesis]. Moscow; 1993.

4. Кочмала О.Б., Запускалов И.В., Кривошеина О.И., Дашко И.А. Хирургия отслойки сетчатки: современное состояние проблемы. Вестник офтальмологии 2010; 126(6): 46–49. Kochmala O.B., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I.,

Dashko I.A. Retinal detachment surgery: state of art. *Vestnik oftal'mologii* 2010; 126(6): 46–49.

5. Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. М: Медицина; 2003; 180 с. Zakharov V.D. *Vitreoretinal'naya khirurgiya* [Vitreoretinal surgery]. Moscow: Meditsina; 2003; 180 p.

6. Жургумбаева Г.К. Витреосинеретик «Vitrenal» в хирургии пролиферативной витреоретинопатии при отслойке сетчатки. Дис. ... канд. мед. наук. Алматы; 2009. Zhurgumbaeva G.K. *Vitreosineretik «Vitrenal» v khirurgii proliferativnoy vitreoretinopatii pri otsloyke setchatki*. Dis. ... kand. med. nauk [Vitreosineretic Vitrenal in surgery of proliferative vitreoretinopathy in retinal detachment. PhD Thesis]. Almaty; 2009.

7. Глинчук Я.И. Роль витрэктомии в лечении заболеваний глаз травматической, дегенеративной и воспалительной этиологии. Дис. ... докт. мед. наук. М; 1987. Glinchuk Ya.I. *Rol' vitrektomii v lechenii zabolevaniy glaz travmaticheskoy, degenerativnoy i vospalitel'noy etiologii*. Dis. ... dokt. med. nauk [The role of vitrectomy in treatment of eye diseases of traumatic, degenerative and inflammatory etiology. DSc Thesis]. Moscow; 1987.

8. Захаров В.Д., Шарипова Д.Н., Шацких А.В. Возможности лечения пролиферативной витреоретинопатии в свете современных аспектов ее этиологии и патогенеза. Офтальмохирургия 2006; 2: 59–65. Zakharov V.D., Sharipova D.N., Shatskikh A.V. Possibilities of treating proliferative vitreoretinopathy in light of modern aspects of its etiology and pathogenesis. *Oftal'mokhirurgiya* 2006; 2: 59–65.

9. Afrashi F., Erakgun T., Akkin C., Kaskaloglu M., Menten J. Conventional buckling surgery or primary vitrectomy with silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment with multiple breaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(4): 295–300, <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0842-2>.

10. Christensen U., Villumsen J. Prognosis of pseudophakic retinal detachment. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31(2): 354–358.

11. Goezinne F., La Heij E.C., Berendschot T.T., Kessels A.G., Liem A.T., Diederer R.M., Hendrikse F. Incidence of redetachment 6 months after scleral buckling surgery. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(2): 199–206, <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01425.x>.

12. Heimann H., Zou X., Jandek C., Kellner U., Bechrakis N.E., Kreusel K.M., Helbig H., Krause L., Schuler A., Bornfeld N., Foerster M.H. Primary vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment: an analysis of 512 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(1): 69–78, <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0026-3>.

13. Salicone A., Smiddy W.E., Venkatraman A., Feuer W. Management of retinal detachment when no break is found. *Ophthalmology* 2006; 113(3): 398–403, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.002>.

14. Kon C.H., Asaria R.H., Ocleston N.L., Khaw P.T., Aylward G.W. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(5): 506–511, <https://doi.org/10.1136/bjo.84.5.506>.

15. Foster R.E., Meyers S.M. Recurrent retinal detachment more than 1 year after reattachment. *Ophthalmology* 2002; 109(10): 1821–1827, [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01182-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01182-x).

16. Miki D., Hida T., Hotta K., Shinoda K., Hirakata A.

Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45(2): 187–191, [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(00\)00377-4](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(00)00377-4).

17. Sharma Y.R., Karunanithi S., Azad R.V., Vohra R., Pal N., Singh D.V., Chandra P. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83(3): 293–297, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00461.x>.

18. Yang H., Wang R., Gu Q., Zhang X. Feasibility study of chitosan as intravitreal tamponade material. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(8): 1097–1105, <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0813-8>.

19. Лазаренко В.И., Большаков И.Н., Ильенков С.С., Шатилова Р.И., Кузовников В.В., Чанчиков Д.Г., Осипова О.В., Гарькавенко В.В., Симко И.В., Иванов В.В. Опыт применения изделий медицинского назначения «Бол-хит» и «Коллахит-бол» в офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал* 2009; 2(4): 21–24. Lazarenko V.I., Bolshakov I.N., Ilyenkov S.S., Shatilova R.I., Kuzovnikov V.V., Chanchikov D.G., Osipova O.V., Gar'kavenko V.V., Simko I.V., Ivanov V.V. Using Bol-Hit and Kollahit-Bol grafts in ophthalmology. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal* 2009; 2(4): 21–24.

20. Кузовников В.В., Гарькавенко В.В., Чанчиков Д.Г., Осипова О.В., Иванов В.В., Симко И.В., Лазаренко В.И., Большаков И.Н. Использование изделий медицинского назначения на основе хитозана в офтальмологии. В кн.:

Материалы IX Международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». М: Изд-во ВНИРО; 2008; с. 181–183. Kuzovnikov V.V., Gar'kavenko V.V., Chanchikov D.G., Osipova O.V., Ivanov V.V., Simko I.V., Lazarenko V.I., Bol'shakov I.N. Ispol'zovanie izdeliy meditsinskogo naznacheniya na osnove khitozana v oftal'mologii. V kn.: *Materialy IX Mezhdunarodnoy konferentsii "Sovremennyye perspektivy v issledovanii khitina i khitozana"* [Use of products of medical appointment on the basis of chitosane in ophthalmology. In: Proceedings of the IX International conference "Modern perspectives in chitin and chitosan studies"]. Moscow: VNIRO Publishing; 2008; p. 181–183.

21. Шарипова Д.Н. Профилактика пролиферативной витреоретинопатии с использованием 5-фторурацила на гидрогелевом имплантате. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2006. Sharipova D.N. Profilaktika proliferativnoy vitreoretinopatii s ispol'zovaniem 5-ftoruratsila na gidrogelevom implantate. Dis. ... kand. med. nauk [Prevention of proliferative vitreoretinopathy with 5-fluorouracil on hydrogel implant. PhD Thesis]. Moscow; 2006.

22. Артемьева О.В., Самойлов А.Н., Жернаков С.В. Проллиферативная витреоретинопатия: современные представления об этиологии и патогенезе. *Вестник офтальмологии* 2014; 130(3): 67–71. Artem'eva O.V., Samoilov A.N., Zhernakov S.V. Proliferative vitreoretinopathy: modern view on etiology and pathogenesis. *Vestnik oftal'mologii* 2014; 130(3): 67–71.