

4. *Морфологическое* исследование влияния некоторых микроэлементов на репродуктивную систему и эмбриогенез / В. Ф. Шаторная, В. А. Линник, В. Г. Каплуненко [и др.] // *Микроэлементы в медицине*. – 2014. – № 15 (1). – С. 34–39.
5. *Нанотехнології* мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- і мікроелементів / А. М. Сердюк, М. П. Гуліч, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов // *Журнал АМН України*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 107–114.
6. *Нефьодова О. О.* Модифікуюча дія цитрату срібла на кардіотоксичність ацетату свинцю в експерименті / О. О. Нефьодова // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 4 (116), вип. 4. – С. 252–256.
7. *Скальный А. В.* «Химические элементы в физиологии и экологии человека» [Электронный ресурс] / А. В. Скальный. – Режим доступа : <http://www.m-kat.ru/ebook.php?file=skalny.djvu&page=31>
8. *Скальный А. В.* Биоэлементы и показатели эмбриональной смертности лабораторных крыс / А. В. Скальный, С. В. Залавина, С. В. Ефимов // *Вестник ОГУ*. – 2006. – № 2. – С. 78–81.
9. *Сучасні* основи біоетики медико-біологічних досліджень / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторна, Я. С. Яскевич [та ін.] // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. – Т. 3, вип. 3. – С. 30–34.
10. *Трахтенберг І. М.* Свинцева небезпека в Україні / І. М. Трахтенберг // *Науковий журнал МОЗ України*. – 2013. – № 3. – С. 50–60.
11. *Чекман І. С.* Біологічні аспекти наномедицини / І. С. Чекман, В. Ф. Шаторна, О. О. Савенкова // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2011. – Вип. 4. – С. 31–36.
12. *Чекман І. С.* Нанофармакологія / І. С. Чекман. – К. : Задруга, 2011. – 424 с.
13. *Чекман І. С.* Протимікробні властивості наносрібла / І. С. Чекман, А. В. Рибачук // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2009. – № 2. – С. 32–36.
14. *Експериментальне* дослідження модифікуючого впливу наноаквахелату цитрату золота на ембріотоксичність ацетату свинцю у щурів / В. Ф. Шаторна, В. І. Гарець, Е. М. Білецька [та ін.] // *Медичні перспективи*. – 2014. – Т. XIX, № 2. – С. 12–17.
15. *Методика* визначення ембріотоксичності та тератогенності в морфологічних експериментах / В. Ф. Шаторна, В. І. Гарець, І. І. Колосова, О. О. Нефьодова // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2014. – Т. 3 (112), вип. 3. – С. 235–240.

Надійшла 1.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. В. Савицький

УДК 617.713-002+617.711/713-002-085-036.8

Г. С. Фесюнова, канд. біол. наук,
О. П. Сотнікова, д-р мед. наук,
В. Л. Осташевський, канд. мед. наук,
Г. Б. Абрамова,
Г. М. Цибуляк

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТИЗОВАНОЇ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ КЕРАТИТУ ТА КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТУ

*Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна*

УДК 617.713-002+617.711/713-002-085-036.8

Г. С. Фесюнова, О. П. Сотнікова, В. Л. Осташевський, Г. Б. Абрамова, Г. М. Цибуляк
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
СТАНДАРТИЗОВАНОЇ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ
ПРИ МОДЕЛЮВАННІ КЕРАТИТУ ТА КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТУ

*Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В. П. Філатова НАМН України», Одеса, Україна*

При відтворенні травматичного кератиту у кролів встановлено, що лікувальні інстиляції очних крапель «Ліпофлавіон-нано» надають вираженої протизапальної дії, послаблюючи інтенсивність прояву запальної реакції з боку рогівки, кон'юнктиви і очного яблука. Стимулюючи регенераторні процеси, «Ліпофлавіон-нано» різко зменшує площу ерозії рогівки у 2–22,0 разу та прискорює терміни її повної епітелізації вже на 3-тю добу порівняно з контролем. На моделі фотокератокон'юнктивіту, викликаного УФ-випромінюванням, встановлено, що очні краплі «Ліпофлавіон-нано» виявляють виражену протизапальну активність, яка проявляється в зменшенні всіх проявів запальної реакції вже на 3-тю добу лікування.

Ключові слова: ліпосомальна форма кверцетину, кератит, експеримент.

When modelling traumatic keratitis in rabbits, Lipoflavon-nano eye drop instillations have been found to have an apparent anti-inflammatory action that decrease the inflammation reaction from the cornea, conjunctiva, and the eyeball. Stimulating regenerative processes, Lipoflavon-nano 2.1–22.0 times decreases the area of corneal erosion and accelerates the rates of completion of corneal epithelialization as compared to controls (epithelialization is completed the 3rd day).

On a model of photokeratoconjunctivitis caused by ultraviolet radiation, Lipoflavon-nano eye drops have been shown to have an apparent anti-inflammatory action which is evident as a decrease in all signs of inflammation as early as 3rd day after treatment onset.

Key words: liposomal form of quercetine, keratitis, experiment.

Офтальмологія вважається однією з провідних галузей медицини, в якій широко досліджуються та застосовуються у клінічній практиці фармакотерапевтичні агенти, що створені на основі інноваційних наносистем [1].

Серед таких наносистем обґрунтований інтерес привертають ліпосоми, нанорозмірні артефакти, що складаються із фосфоліпідної мембрани, яка обмежує внутрішню водну порожнину. Априорні фізіологічні переваги цих наночастинок (природна біосумісність з організмом та безпечна біодеградація, програмованість транспорту завдяки особливостям фармакокінетики, атоксичність і неантигенність) дають підстави визначати ліпосоми як системи доставки лікарських субстанцій (drug delivery systems) [2–5].

Інкорпорація до ліпосом активних лікарських субстанцій суттєво підвищує їх біодоступність, внаслідок чого збільшується та пролонгується фармакологічний ефект і знижується токсичність. Прикладом реалізації такого підходу є вітчизняний препарат «Ліпофлавіон» — ліпосомальна форма флавоноїду кверцетину [6]. Кверцетин має виключно високу антиоксидантну активність, що визначає унікальну поліфункціональність його фармакотерапевтичних проявів [7], але вкрай низькорозчинний у фізіологічних середовищах.

Ліпосомальна будова Ліпофлавіону, забезпечує розчинність діючої речовини та офтальмобіодоступність при інстиляціях у формі очних крапель. Ліпофлавіон у формі очних крапель запропонований для офтальмології як протизапальний засіб, стимулятор регенерації ушкоджених тканин ока, імунокоректор та антиоксидант [8–10].

Оптимальне фармакотерапевтичне застосування наносистем передбачає певні особливі вимоги до їх стандартизації. Для офтальмології, зокрема, критично важливою є не тільки ідентифікація розмірів наночастинок, але й дисперсність їх розподілу та ступінь включення інкорпорованої субстанції.

У цій роботі вивчено дослідно-промислові серії засобу «Ліпофлавіон-нано», очні краплі (ТОВ «НаноМедТех»), який отриманий за модифікованою технологією [11] та за складом еквівалентний ліцензованому препарату «Ліпофлавіон», очні краплі: кверцетин — 0,75 мг, фосфатиділхолін

— 27,5 мг (флакон 1 — ліофілізований порошок); (флакон 2 — розчинник: натрію хлориду 0,9 %). В емульсії крапель «Ліпофлавіон-нано», що відтворена з ліофілізованого порошку, ідентифіковані ліпосоми монорозміру (175±2) нм (не менше 95 % від загального вмісту), ступінь інкорпорації кверцетину до ліпосом становить 98–100 %, а осмоляльність знаходиться у межах 280–300 мосмоль/г, що відповідає фармакопейним вимогам до офтальмологічних засобів.

Мета дослідження — оцінка фармакотерапевтичної ефективності стандартизованого ліпосомального засобу «Ліпофлавіон-нано» в моделях травматичного кератиту та фотокератокон'юнктивіту.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 24 статевозрілих здорових кролях породи шиншила, обох статей, масою 2,5–3,5 кг, віком — 6–7 міс. Тварин утримували в умовах віварію ДУ «ІГХіТТ ім. В. П. Філатова НАМН України» в індивідуальних клітках, при температурі 20–25 °С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі «день-ніч», на стандартному харчовому раціоні. Поводження із тваринами відповідало правилам, які передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Відбір тварин і формування експериментальних груп здійснювали методом випадкових чисел. Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили за допомогою таблиць Microsoft Excel, вірогідність відмінностей визначали за критерієм Ст'юдента та непараметричним критерієм Вілкоксона на рівні значущості не менше 95 % [12].

Травматичний кератит викликали у 12 кролів шляхом скарифікації епітелію роگیвки правого ока. Операцію проводили під епібульбарною краплинною анестезією 0,5 % розчином алкаїну. Під контролем флуоресцеїнової опалесценції офтальмологічним скальпелем скарифікували епітелій роگیвки, не зачіпаючи стромальних шарів [13]. Після завершення операції для запобігання інфікуванню, ранову поверхню обробляли одноразово 0,3 % розчином гентаміцину. Тварини були

розподілені на дві групи. Перша дослідна група (n=7) отримувала в праве око по дві краплі препарату «Ліпофлавіон-нано» чотири рази на день. Друга контрольна група (n=5) — стерильний фізіологічний розчин за тією ж схемою.

Оцінку стану очей проводили методом бокового фокального освітлення і біомікроскопічно на щільній лампі ЩЛ-2Б (ЛОМО). Площу ерозивної зони визначали після інстиляції 1 % розчину флуоресцеїну натрію шляхом фотозйомки цифровою камерою. По отриманому зображенню на екрані монітора зону ерозії обводили курсором та виражали у відносних одиницях (пікселях) за допомогою програми Multispec. Для обчислення площі деепітелізованої зони роги́вки отримані дані перераховували у квадратні міліметри [14]. Інтенсивність запальної реакції оцінювали за шкалою Дрейза [13].

Фармакологічну активність досліджуваного препарату розраховували за ступенем зменшення площі еродованої зони роги́вки та інтенсивності запальної реакції щодо контролю у відповідні періоди спостереження, виражаючи їх у відсотках.

Фотокератокон'юнктивіт викликали шляхом щоденного одноразового опромінення правого ока лампою ДРБ 8-1 (довжина хвилі $\lambda=253,7$ нм). Опромінення правого ока проводили протягом 5 хв [15]. На п'яту добу у кролів на правому оці відбувалася гостра запальна реакція. Клінічну картину запалення оцінювали методом біомікроскопії за допомогою щільної лампи ЩЛ-2Б. Розподіл тварин (n=12) та лікування проводили за тією ж схемою, що і при моделюванні травматичного кератиту. Після завершення опромінення, на фоні розвинутих клінічних ознак фотокератокон'юнктиву, проводили лікувальні інстиляції.

Результати дослідження та їх обговорення

Площа деепітелізованої зони роги́вки в усіх кролів безпосередньо після скарифікації епітелію (до початку лікування) становила в середньому 63,6 мм² (табл. 1).

Згідно з даними табл. 1, у нелікованих кролів (контроль) на 2-гу добу спостерігалася значне збільшення площі деепітелізованої зони роги́вки і просочування її флуоресцеїном за рахунок сильного набряку. Поступове скорочення розмірів площі ерозії роги́вки фіксувалося протягом 6–7 діб після скарифікації і повністю завершилося на 8-му добу.

У групі «Ліпофлавіон-нано» площа деепітелізованої зони роги́вки протягом усього експерименту активно скорочувалась, залишаючись завжди достовірно меншою, ніж у нелікованому контролі. Причому якщо на 2-гу добу розміри ерозії роги́вки в групі «Ліпофлавіон-нано» відрізнялися від таких у контролі в 2,1 разу, то вже на 4-ту добу площа ерозії роги́вки у дослідній групі

була в 22,4 разу меншою, ніж у контрольній. Фармакологічний ефект протягом усього періоду лікування постійно збільшувався. Так, на 2-гу добу він становив 53,4 %, а на 4-ту добу вже дорівнював 95,5 %.

Травматичний кератит супроводжувався запальною реакцією структур переднього відділу ока: роги́вки, кон'юнктиви й очного яблука. Результати кількісної оцінки інтенсивності запальної реакції за шкалою Дрейза наведено в табл. 2.

Через добу після нанесення травми в контрольній групі на нелікованих очах визначались значні ознаки запалення, які проявлялись у вигляді набряку і гіперемії кон'юнктиви, світлобоязні, набряку та інфільтрації роги́вки. Поступово, починаючи з 2-ї доби, запальна реакція зменшувалась і вже на 6-ту добу становила в сумі 1 бал. У групі тварин, лікованих інстиляціями «Ліпофлавіон-нано», у 1-шу добу запальна реакція в блоці (роги́вка + райдужка + кон'юнктива) дорівнювала в сумі 74 бали, що на 12,5 % нижче, ніж у контрольній групі. Поступово запальна реакція у дослідних тварин стихала, і вже на 3-тю добу прояви запалення спостерігались тільки у 2 тварин, що становило 5,6 бала, це на 85,6 % нижче, ніж у контролі. На 5-ту добу запальна реакція у тварин цієї групи повністю зникла.

Таким чином, встановлено, що лікувальні інстиляції очних крапель «Ліпофлавіон-нано» при травматичному кератиті у кролів виявляють виражену протизапальну і протинабрякову дію, стимулюють регенераторні процеси, зменшуючи прощу ерозії роги́вки у 2,1–22,0 разу, прискорюють терміни повної епітелізації роги́вки на 4 доби порівняно з контролем.

При моделюванні фотокератокон'юнктивіту на очному яблуці й повіках, включаючи і третє повіко, спостерігали виражену гіперемію судин,

Таблиця 1

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на зміни площі деепітелізованої зони роги́вки у кролів, мм²

Терміни спостереження, доба	Група тварин	
	Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	«Ліпофлавіон-нано», n=7
1	63,6±0,0	63,6±0,0
2	112,3±8,9	52,3±5,2* (53,4 %)
3	76,1±4,8	22,0±1,5* (71,1 %)
4	40,4±4,7	1,8±1,2* (85,5 %)
5	16,3±1,8	—
6	4,9±1,1	—
7	0,8±0,5	—
8	—	—

Примітка. n — кількість очей в групі; * — відмінності групами достовірні (p<0,05); у дужках — фармакологічний ефект, %.

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на динаміку запальної реакції при травматичному кератиті у кролів

Група тварин	Структури переднього відділу ока	Оцінка запальної реакції у балах після початку лікування, доба						
		1	2	3	4	5	6	7
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	Рогівка	80,0±7,4	51,00±3,16	37,0±3,9	16,0±1,0	8,0±0,8	0	0
	Райдужка	0	0	0	0	0	0	0
	Кон'юнктива	3,6±1,1	3,6±1,2	2,0±0,9	0,8±0,7	0	0	0
	Сума балів	83,6	54,6	39,0	16,8	8	1	0
«Ліпофлавіон-нано», n=7	Рогівка	68,0±8,1	34,0±3,7	4,0±1,2	1,0±0,8	0	0	0
	Райдужка	0	0	0	0	0	0	0
	Кон'юнктива	6,0±2,3	2,0±0,9	1,6±0,7	0,8±0,5	0	0	0
	Сума балів	74* (12,5)	36* (34,1)	5,6* (85,7)	1,8* (89,3)	0 (100)	0 (100)	0

Примітка. * — відмінності між групами достовірні (p<0,05); у дужках — фармакологічний ефект, %.

Таблиця 3

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на прояв запальної реакції при ультрафіолетовому кератокон'юнктивіті у кролів

Група	Оцінка запальної реакції, бали			
	Модель	Доби після початку лікування		
		3	5	8
Дефект рогівки (градація площі забарвлення)				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	14,3±1,7	4,2±0,9*	0	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	14,9±0,2	12,7±1,1	6,2±2,1	2,5±1,8
Розмір зони залучення рогівки				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	15,7±0,7	6,0±0,7*	2,3±0,7*	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	15,0±0,1	12,7±1,2	10,0±0,1	5,0±0,1
Гіперемія кон'юнктиви повік				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	3,2±0,3	1,4±0,3*	0,3±0,3	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	3,9±0,2	4,0±0,2	2,2±0,2	1,5±0,5
Набряк				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	3,7±0,3	1,2±0,3*	0,5±0,3	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	4,0±0,2	3,8±0,2	1,0±0,7	0
Видільне				
«Ліпофлавіон-нано», n=7	3,7±0,3	0	0	0
Контроль 0,9 % розчин NaCl, n=5	3,5±0,3	2,0±0,1	0,7±0,5	0

Примітка. * — відмінності між групами достовірні (p<0,05).

рясне виділення сльози та слизу. Розвинулася світлобоязнь. Набряк епітелію рогівки у більшості кролів охоплював не менше 2/3 площі рогівки і являв собою ушкодження у вигляді точкових дефектів і епітеліальних бульбашок.

Вплив інстиляцій очних крапель «Ліпофлавіон-нано» на прояв запальної реакції при УФ-кератокон'юнктивіті у кролів представлено у табл. 3. На 3-тю добу лікування препаратом «Ліпофлавіон-нано» показники «дефекту рогівки (градація площі забарвлення)» сягали (4,20±0,95) бала і достовірно відрізнялися від відповідної величини в контрольній групі тварин, де цей показник

становив (12,7±1,1) бала. Розмір зони залучення рогівки у дослідній групі тварин дорівнював (6,00±0,68) бала, у контрольній групі — (12,70±1,25) бала. Водночас різко знизилась гіперемія кон'юнктиви та повік: у групі, що отримувала інстиляції препарату «Ліпофлавіон-нано», показник становив (1,40±0,34) бала, тимчасом як у контрольній групі залишився на вихідному рівні — (4,0±0,2) бала. Набряк у цей термін дослідження знизився у групі, що отримувала інстиляції очних крапель «Ліпофлавіон-нано», до показника (1,20±0,31) бала порівняно з (3,8±0,2) бала у контрольній групі.

На 8-му добу лікування у групі, яка отримувала інстиляції препарату «Ліпофлавіон-нано», повністю зникли прояви кератиту — рогівка була чистою і прозорою (флуоресцеїнова проба була негативною). У контрольній групі тварин спостерігалось забарвлення у вигляді смужок. Показник «дефект рогівки» в контрольній групі становив $(2,50 \pm 1,76)$ бала.

Висновки

1. На моделі травматичного кератиту виявлено, що очні краплі «Ліпофлавіон-нано» мають високу репаративну активність, скорочуючи площу деепітелізованої зони рогівки в 2,1–22,0 рази, прискорюючи терміни повного ранозагоювання на 3-тю добу порівняно з контролем та виражену протизапальну дію, різко послаблюючи інтенсивність прояву запальної реакції з боку рогівки, кон'юнктиви й очного яблука.

2. На моделі фотокератокон'юнктивиту, викликаного УФ-випромінюванням, встановлено, що очні краплі «Ліпофлавіон-нано» характеризуються вираженою протизапальною активністю, яка проявляється в зменшенні всіх проявів запальної реакції вже на 3-тю добу лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Nano-biomaterials for ophthalmic drug delivery* / ed. : Y. Pathak, V. Sutariya, A. A. Hisani // Springer Int. Publishing, Switzerland, 2016. – 627 p.

2. *Liposome technology: liposome preparation* / ed. G. Gregoriadis. – N. Y. ; L. : CRC Press, Informa Healthcare, 2007. – 324 p.

3. *Куанг Н. Х.* Липосомальные системы доставки биологически активных соединений в лечении некоторых заболеваний / Н. Х. Куанг, В. В. Чупин, Д. И. Прохоров [и др.] // Вестник МИТХТ. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 26–41.

4. *Preparation and Characterization of lyophilized liposomes with incorporated Quercetin* / E. Alexopolou, A. Georgopoulos, K. A. Kagkadis, C. J. Demetzos // J. of Liposome Research. – 2006. – Vol. 16, N 1/2. – P. 17–25.

5. *Liposomal formulation for application on ophthalmology* / G. S. Grigoryeva, A. V. Stefanov, N. F. Konakhoych [et al.] // International liposome society “Progress in drug and vaccine delivery”. – L., 2006. – P. 38–39.

6. *Пат.* 76393 Україна, МПК (2006) А61К 9/127, А61К47/44, А61К31/353, А61Р39/06, А61Р31/00, А61Р35/00 Спосіб отримання ліпосомального засобу, що містить кверцетин / Стефанов О. В., Григор'єва Г. С., Соловйов А. І., Пасечнікова Н. В., Хромов О. С., Конохович Н. Ф., Краснопольський Ю. М. ; заявник і патентовласник Ін-т фармакології та токсикології НАМН України. – № а2006 04675 ; заявл. 27.04.2006 ; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.

7. *Bischoff S. C.* Quercetin: potential in the prevention and therapy of disease / S. C. Bischoff // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Cure. – 2008. – Vol. 11, N 6. – P. 733–740.

8. *Пасечнікова Н. В.* Клинико-биохимическое обоснование применения препарата «Липофлавіон» у больных воз-

растной катарактой после операции экстракции катаракты и имплантации ИОЛ / Н. В. Пасечникова, Р. А. Горшкова. – Украинский мед. альманах. – 2006. – Т. 9. – С. 219–221.

9. *Гайдамака Т. Б.* Влияние Липофлавіона на активность окислительно-восстановительных ферментов в слезной жидкости при кератите у больных с синдромом сухого глаза / Т. Б. Гайдамака, С. Я. Рафалюк // Офтальмология. – 2016. – № 2. – С. 43–47.

10. *Петруня А. М.* Эффект применения глазных капель и инъекционной формы препарата Липофлавіон у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / А. М. Петруня, А. В. Спектор // Офтальмологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 36–39.

11. *Пат.* 111762 Україна, МПК А61К 9/127, А61К47/44, А61К31/353, А61Р39/06, А61Р9/10, А61Р27/02 Спосіб отримання фармакологічно активного ліпосомального засобу, що містить кверцетин / Григор'єва Г. С., Краснопольський Ю. М., Конохович Н. Ф., Пасечнікова Н. В. ; заявник і патентовласник ТОВ «Наномедтрас». – № а2014 07695 ; заявл. 08.07.2014 ; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 11.

12. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. – М. : Практика, 1999. – 455 с.

13. *Експериментальне* вивчення нешкідливості та фармакологічної активності очних лікарських засобів : метод. рекомендації ДФЦ МОЗ України / Л. А. Чайка, А. Г. Ципкун, Т. Б. Гайдамака [та ін.]. – К., 2003. – 43 с.

14. *Пасечнікова Н. В.* Сравнительная эффективность выявления субретинальных неоваскулярных мембран методом длинноволновой фундусграфии и флуоресцеиновой ангиографии / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, А. Р. Король, О. С. Задорожный. – Офтальмологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 6–9.

15. *Чайка Л. А.* Влияние местной терапии кортикостероидами на офтальмотонус, гидро- и гемодинамику глаза при экспериментальной воспалительной патологии / Л. А. Чайка, В. А. Поволоцкая // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – № 3. – С. 62–64.

Надійшла 13.03.2017

Рецензент проф. Н. А. Ульянова