

Оценка эффективности функционирования насыщенного дексаметазоном биodeградируемого имплантата на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки глаза кролика.

Белый¹ Ю.А., Темнов² А.А., Новиков³ С.В., Колесник С.В.⁴, Колесник А.И.⁴

¹ Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, Калуга

² ГБУ здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

³ ООО «Научно-экспериментальное производство “Микрохирургия глаза”», Москва

⁴ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
Москва

Резюме: Тромбоз центральной вены сетчатки (ТЦВС) возникает остро, обычно односторонне с образованием тромботических масс в просвете ствола и ветвей ЦВС, и характеризуется выраженными расстройствами зрительных функций, вплоть до развития полной слепоты. Одной из основных причин снижения зрения является макулярный отек (МО) вследствие повышенной проницаемости гемато-ретиального барьера. Одним из эффективных способов лечения МО является введение препаратов в стекловидное тело с помощью биodeградируемых имплантатов, что обусловлено более длительным локальным влиянием лекарственного вещества в чаше поражения при уменьшении системного побочного действия. Однако остается актуальным вопрос разработки и усовершенствования способов доставки лекарств к структурам заднего сегмента глазного яблока с помощью эффективных биорезорбируемых устройств.

Цель исследования: оценить эффективность функционирования имплантата, насыщенного дексаметазоном, в качестве контейнера лекарственных веществ на примере модели фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки у кроликов.

Использованный имплантат представляет многослойное трубчатое устройство, длиной 4,0 мм и диаметром 0,3 мм. Каждый слой имеет толщину 10 мкм. В импланте 8 насыщенных

дексаметазоном слоев чередуются с 7-ю ненасыщенными слоями. Эффективность функционирования содержащего дексаметазон имплантата оценивали на отработанной патофизиологической модели фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС у 10 половозрелых кроликов, разделенных на 2 равные группы: в 1-ой группе животным вводили в витреальную полость имплантат, насыщенный дексаметазоном в дозе 300 мкг; во 2-й – делали интравитреальную инъекцию 0,1 мл 0,4% дексаметазона (400 мкг). В течение 14 дней осуществляли офтальмоскопию глаз кроликов, фоторегистрацию изображений глазного, оптическую когерентную томографию и ЭРГ. Динамика уменьшения клинических проявлений тромбоза после введения имплантата была более выраженной, чем после однократной инъекции дексаметазона.

Ключевые слова: тромбоз, макулярный отек, имплантат, дексаметазон, патофизиологическая экспериментальная модель

Evaluation of the dexamethasone biodegradable implant efficacy in treatment of the retinal vein occlusion induced by photodynamic therapy on a rabbit model.

Yu. A. Belyy¹, A.A. Temnov², S.V. Novikov³, S.V. Kolesnik⁴, A.I. Kolesnik⁴

¹The Kaluga branch of the S.N. Fyodorov Federal State Institution

²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow

³The Research Experimental Production of Eye Microsurgery, Moscow

⁴The S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

Abstract: Thrombosis of central retinal vein (CRV) occurs acutely, usually sided with the formation of thrombotic masses in the lumen of the trunk and branches of CRV. It is characterized by severe disturbances of visual functions, until the development of blindness. One of the major reasons for the decline of a macular edema (ME) due to increased permeability of the blood-retinal barrier. One of the effective methods for treating MO is the drug administration into the vitreous using biodegradable implants. However, the question remains the development

and improvement of drug delivery to the posterior segment of the structures of the eyeball with effective bioresorbable devices. Objective: To evaluate the performance of the implant, saturated with dexamethasone, as a drug container on a model of photoinduced thrombosis of central retinal vein in rabbits.

The implant is multilayered tubular device length of 4.0 mm and a diameter of 0.3 mm. Each layer has a thickness of 10 microns. The implant has a rich dexamethasone 8 layers, that alternate with 7 unsaturated layers. The effectiveness of the implant containing dexamethasone was evaluated on the developed photo-induced pathophysiological model of thrombosis of CRV branches in 10 adult rabbits. Animals were divided into two equal groups. The rabbits in Group 1 were injected into vitreous cavity of the implant with dexamethasone at a dose of 300 mg; in the 2nd - did intravitreal injection of 0.1 ml of 0.4% dexamethasone (400 mg). Within 14 days the eyes of rabbits was examined by ophthalmoscopy, photographic images of the eye, optical coherence tomography and ERG. Dynamics of a clinical symptoms reduction of thrombosis after the implant administration was more significant than after a single dexamethasone injection.

Key words: thrombosis, macular edema, implant, dexamethasone, pathophysiology experimental model

Актуальность работы:

Одной из актуальных проблем современной медицины является рост васкулярных заболеваний, который приводит к увеличению количества больных с нарушениями кровообращения в сетчатке, в том числе к развитию тромбозов вен сетчатки (ТВС). Согласно литературным данным около 16,4 млн взрослого населения во всем мире имеют ретинальную венозную окклюзию, из них у 13,9 млн наблюдается окклюзия ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС), а у 2,5 млн — непосредственно ЦВС [2,8]. Распространенность ТВС - 2,14 на 1000 чел. в возрасте старше 40 лет, что составляет около 60% от всей острой сосудистой патологии органа зрения [12]. Следует отметить, что данная патология глазного дна занимают второе место по частоте слепоты и тяжести поражения после диабетической ретинопатии.

Тромбоз ЦВС — это остро возникающее, часто одностороннее, полиэтиологическое заболевание, протекающее с образованием тромботических масс в

просвете ствола и ветвей ЦВС, которое характеризуется выраженными расстройствами зрительных функций, вплоть до развития полной слепоты. Одной из основных причин снижения зрения у пациентов с тромбозом ЦВС и ее ветвей является макулярный отек (МО). По данным литературы, МО развивается в 60 - 100% случаев у пациентов с данной патологией. Кроме того, при длительном течении МО трансформируется в кистозную дегенерацию макулярной области, что может приводить к прогрессивному и стойкому снижению остроты зрения [2].

По данным ряда авторов МО является следствием повышенной проницаемости гемато-ретиального барьера. В развитии данного патофизиологического процесса важную роль играет повреждение тканей гипоксического и свободнорадикального генеза. Все виды гипоксии сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов, что может приводить к деструкции клеток сетчатки. Увеличение продукции биологически активных соединений на начальной стадии окислительного стресса вызывает развитие вазоконстрикции, которая усиливает адгезию нейтрофилов и моноцитов к эндотелию, агрегацию тромбоцитов. В результате высвобождается большое количество лизосомальных ферментов, цитокинов и активированных кислородных метаболитов, которые оказывают повреждающее действие на клетки и ткани. Повреждение сосудов сетчатки приводит к активации лейкоцитов, ишемии и гипоксии, что в свою очередь вызывает повышенную экспрессию медиаторов воспаления: интерлейкина (ИЛ) - 6, ИЛ - 8, васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) и других [11]. ИЛ-8 – хемокин, способствующий миграции лейкоцитов, стимулирует инфильтрацию тканей глаза клетками воспаления. ИЛ-6, цитокин, который вызывает экспрессию VEGF, способствующего повышению проницаемости сосудистой стенки и клеток эндотелия. Большое количество исследовательских работ подтверждает значимую роль в развитии данной патологии VEGF. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, показали, что увеличение концентрации VEGF в стекловидном теле в 100% случаев приводит к окклюзии ретинальных вен [11,20]. В результате образуются обширные зоны ишемизированной сетчатки, что стимулирует дальнейшую выработку ангиогенных факторов, и в итоге приводит к неоваскулярным осложнениям. Все это вызывает нарушение проницаемости гематоретинального барьера с развитием МО. По данным многочисленных исследований в основе развития макулярного отека лежит набухание Мюллеровских клеток в наружном плексиформном слое нейросенсорной части

сетчатки [7]. Длительно существующий отек сетчатки может приводить к необратимой деструкции фоторецепторов с последующей потерей зрения.

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных лечению данной патологии, остается много противоречивых моментов в решении данной проблемы, и поиск новых, более эффективных методов лечения тромбозов вен сетчатки, является актуальной задачей для офтальмологов. На сегодняшний день одним из эффективных способов лечения МО при ТВС является введение препаратов в стекловидное тело. Эффективность интравитреального введения препарата непосредственно в витреальную полость обусловлена более длительным влиянием лекарственного вещества непосредственно на очаг поражения при уменьшении его системного побочного действия. Данные преимущества определяют все более широкое распространение данного способа лечения.

Так определенный клинический успех получен при интравитреальном введении кортикостероидов (триамцинолон ацетонид) в лечении ТВС. Широкое интраокулярное применение кортикостероидов было обусловлено тем, что позволяло достичь более высокой концентрации лекарства в витреальной полости, по сравнению с другими путями доставки. Установлено, что интравитреальное введение триамцинолона ацетонида успешно уменьшает толщину сетчатой оболочки в фовеа с повышением остроты зрения (ОЗ). Увеличение ОЗ и уменьшение толщины сетчатки в фовеа начинаются менее чем через 3 дня после интравитреального введения 4,0 мг триамцинолона ацетонида. Повышение ОЗ сохраняется в течение 3–6 месяцев и постепенно снижается впоследствии в подавляющем количестве случаев, несмотря на повторные инъекции. Кроме того, в экспериментальных исследованиях ряда авторов показано, что кортикостероиды подавляют работу гена, отвечающего за выделение сосудистого эндотелиального фактора роста [14].

В течение последних 5 лет активно развиваются альтернативные методы лечения [1,5]. К числу таких направлений относятся интравитреальные инъекции ингибиторов фактора роста сосудов (антиVEGF), а также интравитреальное введение биodeградируемых имплантатов для доставки лекарственных веществ к структурам заднего сегмента глаза [16,17,18,19,23]. Использование антиVEGF средств является безопасным и эффективным методом, однако имеет определенные недостатки: небольшая

длительность сохранения эффекта и высокая частота рецидивов [20]. Биodeградируемые имплантаты характеризуются контролируемым выделением лекарственного агента, который может находиться в витреальной полости в течение заданного периода времени. Они являются инертными высокотехнологичными системами доставки и не вызывают воспалительного ответа со стороны переднего и заднего сегментов глаза. Основным преимуществом биodeградируемых имплантатов является их полная резорбция в витреальной полости, что не требует повторных хирургических манипуляций для их эксплантации. Однако применение систем контролируемого высвобождения препаратов требует длительного врачебного контроля ввиду возможного развития постинъекционных осложнений, связанных с превышением допустимой концентрации препарата в витреальной полости.

Следует отметить, что в настоящее время не существует оптимальных систем доставки ЛВ, обеспечивающих активный направленный транспорт лекарственного агента в пораженный участок. Кроме того, узкие показания для использования современных интравитреальных имплантатов ограничивают их применение в офтальмологии.

Таким образом, остается актуальным вопрос разработки и усовершенствования способов доставки ЛВ к структурам заднего сегмента глазного яблока с помощью биорезорбируемых устройств с целью повышения эффективности лечения различных витреоретинальных заболеваний, включая ТВС.

ООО Научно-экспериментальное производство «Микрохирургия глаза» был разработан биodeградируемый интравитреальный имплантат, который представляет собой интерполиэлектrolитный многослойный комплекс на основе поливинилпирролидона, молочной кислоты и гликозаминогликанов. Данное устройство может быть насыщено различными лекарственными веществами, включая дексаметазон. Дексаметазон – гормон, оказывающий выраженное противовоспалительное действие и уменьшающий образование отека путем снижения отложения фибрина, проницаемости капилляров и фагоцитарной инфильтрации в ответ на воспаление. В современных исследованиях было продемонстрировано, что дексаметазон также препятствует экспрессии фактора роста эндотелия сосудов [18,19,21]. В связи с вышеизложенным, представляется перспективным исследование отечественного имплантата с контролируемым

высвобождением лекарственного агента, насыщенного дексаметазоном, в качестве носителя лекарственного препарата для лечения МО при ТВС.

Цель данного исследования: доказать эффективность функционирования имплантата, насыщенного дексаметазоном, в качестве контейнера лекарственных веществ на примере патологической модели фотоиндуцированного тромбоза центральной вены сетчатки в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы.

Имплантат представляет собой устройство трубчатой формы, длина 4,0 мм и диаметром 0,3 мм, с толщиной каждого слоя около 10 мкм, количеством слоев в имплантате - 15 (рис. 1). Слои соединены между собой с помощью поперечных швов. Количество швов определяет время резорбции имплантата.



Рис.1 Биodeградируемый многослойный имплантат ООО НЭП «Микрохирургия глаза»

В работе исследованы образцы имплантатов, насыщенных лекарственным веществом (дексаметазон) в дозе 300 мкг. Конструкция насыщенного имплантата предусматривает чередование 7-ми ненасыщенных и 8-ми насыщенных препаратом слоев таким образом, что первый и последний слои имплантата содержат лекарственное вещество. Дексаметазон распределен в насыщенных слоях в равных количествах. Устройство имеет следующий профиль растворения слоев: насыщенный слой – 3 суток, ненасыщенный – 1 сутки.

Экспериментальное исследование по оценке эффективности функционирования насыщенного дексаметазоном имплантата выполнено на отработанной патофизиологической модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки (ЦВС) [4].

Экспериментальное моделирование тромбоза ЦВС выполнено на 10 половозрелых кроликах-самцах (10 глаз) породы Шиншилла с исходной массой тела 2,0-2,5 кг.

Для фотодинамического моделирования тромбоза использовали фотосенсибилизатор хлоринового ряда – Фотодитазин в дозе 2,5 мг/кг веса. Фотодинамическое воздействие проводили на лазерном офтальмо-микрохирургическом комплексе «Алод-Алком» («Алком-Медика», Санкт – Петербург) с длиной волны 662 нм.

С целью поддержания максимального медикаментозного мидриаза производили инстилляцию 1-2 капель 1% раствора тропикамида в конъюнктивальную полость. Операцию осуществляли под общей анестезией, включающей внутривенные инъекции 10% гексенала из расчета 10-15 мг/кг веса животного. Имобилизировали животных путем тугого пеленания. Животным внутривенно вводили Фотодитазин в выше указанной дозировке. Далее транспупиллярно проводили лазерное облучение вены в месте ее выхода из диска зрительного нерва (ДЗН) через 15 минут после введения фотосенсибилизатора. Плотность энергии составила 200 Дж/см², диаметр пятна лазерного излучения – 3,0 мм.

Кролики были разделены на 2 группы: в 1-ой группе 5 кроликов (5 глаз) осуществляли введение насыщенного дексаметазоном имплантата в дозе 300 мкг в витреальную полость; во 2-й группе 5 кроликов (5 глаз) – интравитреальную инъекцию 0,1 мл 0,4% раствора дексаметазона, что соответствует дозе 400 мкг. Согласно данным исследования Д.С. Велибековой с соавторами, пик клинических проявлений тромбоза ветви ЦВС наблюдается на 3-и сутки [3]. Вследствие чего введение насыщенного имплантата и инъекцию дексаметазона проводили на 3-й день после лазерного воздействия.

Клиническую оценку состояния глаз кроликов проводили в течение 14 дней. Методы обследования включали офтальмоскопию с помощью бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия), фоторегистрацию изображений глазного дна с использованием диагностической ретинальной системы «Ret Cam-120» (США), оптическую когерентную томографию на приборе «Stratus OCT3000» (Carl Zeiss, Германия) и электроретинографию (ЭРГ) на электродиагностической системе «Tomey» (Япония).

Результаты и обсуждение:

На третьи сутки после фотодинамического воздействия выявляли отек сетчатки, множественные интравитреальные штрихообразные кровоизлияния, извитость и четкообразность тромбированной вены, смазанные границы ДЗН (рис. 2).

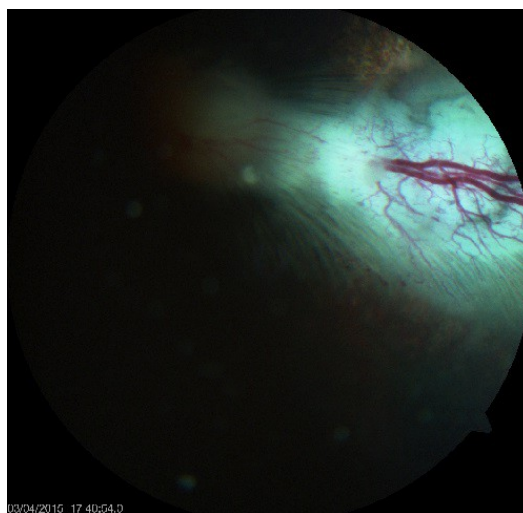


Рис. 2. Модель фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС, 3-и сутки

Введение насыщенного дексаметазоном имплантата кроликам 1-ой группы и интравитреальную инъекцию дексаметазона кроликам 2-й группы осуществляли на третий день формирования тромбоза ветви ЦВС.

На первые сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата в витреальную полость кроликам первой группы и интравитреальной инъекции дексаметазона кроликам второй группы выявлено уменьшение количества геморрагий и экстравазатов. Следует отметить, что в обеих группах сохранялся выраженный отек сетчатки, расширение капиллярной сети (рис. 3).

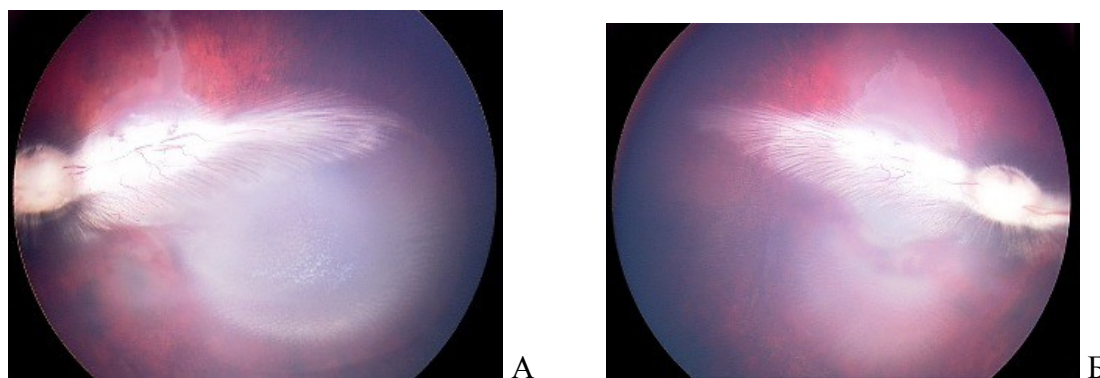


Рис. 3. Модель фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС, 1-е сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата (А) и интравитреальной инъекции дексаметазона (Б)

К 3-им суткам в первой группе выявляли уменьшение отека сетчатки, дальнейшее уменьшение количества геморрагий. Однако, вена сохраняла патологическую извитость, отмечали неравномерный ее калибр; артерия была сужена и имела прямолинейный ход. Во второй группе исследования отмечали менее выраженную положительную динамику: незначительное уменьшение отека сетчатки, уменьшение экстравазатов, геморрагий (рис. 4).

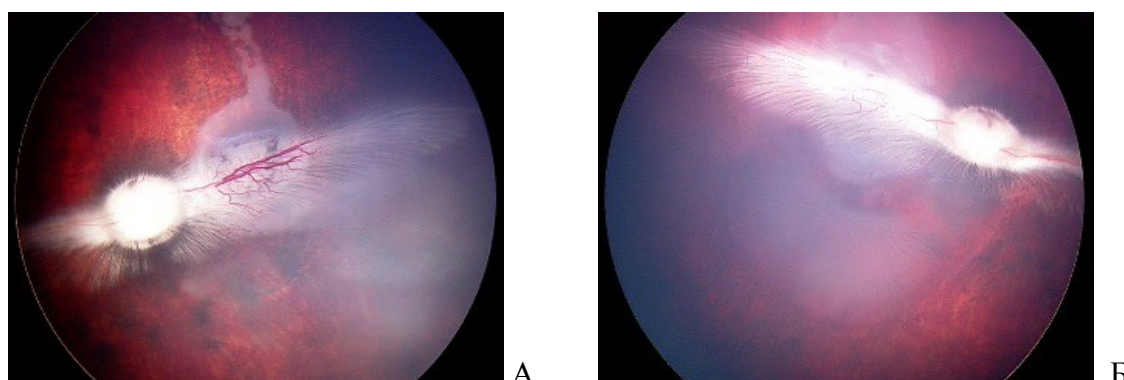


Рис. 4. Модель фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС, 3-и сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата (А) и интравитреальной инъекции дексаметазона (Б)

На 7-е сутки происходило дальнейшее уменьшение клинических проявлений тромбоза. Однако в первой группе отмечали более выраженное уменьшение отека тканей.

К 14-му дню наблюдения выявляли частичное рассасывание геморрагий в обеих группах. Во второй группе сохранялся отек сетчатки в области пораженной аркады (рис. 5).

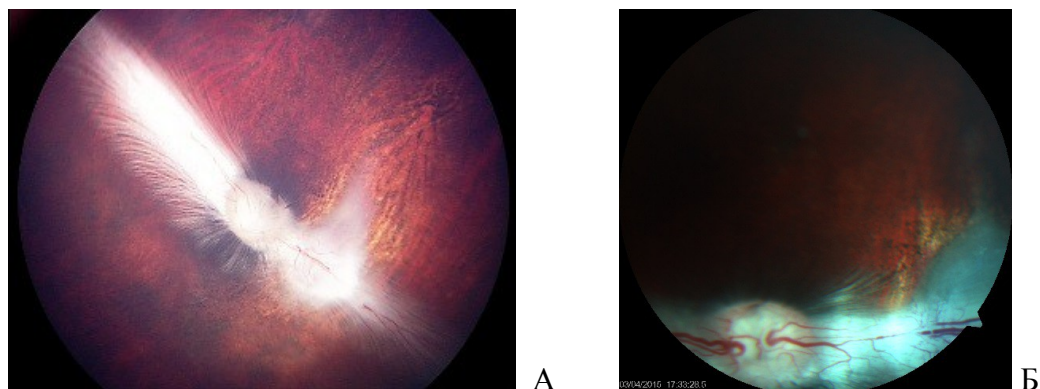


Рис. 5. Модель фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС, 14-е сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата (А) и интравитреальной инъекции дексаметазона (Б)

Эффективность лечения тромбоза ветви ЦВС в исследовании оценивали по динамике толщины сетчатки в центральной зоне. Согласно литературным источникам средняя толщина сетчатки кроликов в зоне до 3 мм от края ДЗН по данным ОКТ составляет 265 ± 10 мкм [15]. С помощью оптической когерентной томографии оценивали архитектуру слоев сетчатки, её толщину.

По данным ОКТ в первые сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата выявили увеличение толщины сетчатки на 90-110 мкм. В среднем толщина сетчатки в зоне до 3 мм от ДЗН в данной группе составила 355 ± 12 мкм. Во второй группе в те же сроки также отмечено увеличение толщины сетчатки на 60-80 мкм, в среднем – 346 ± 13 мкм (рис. 6).

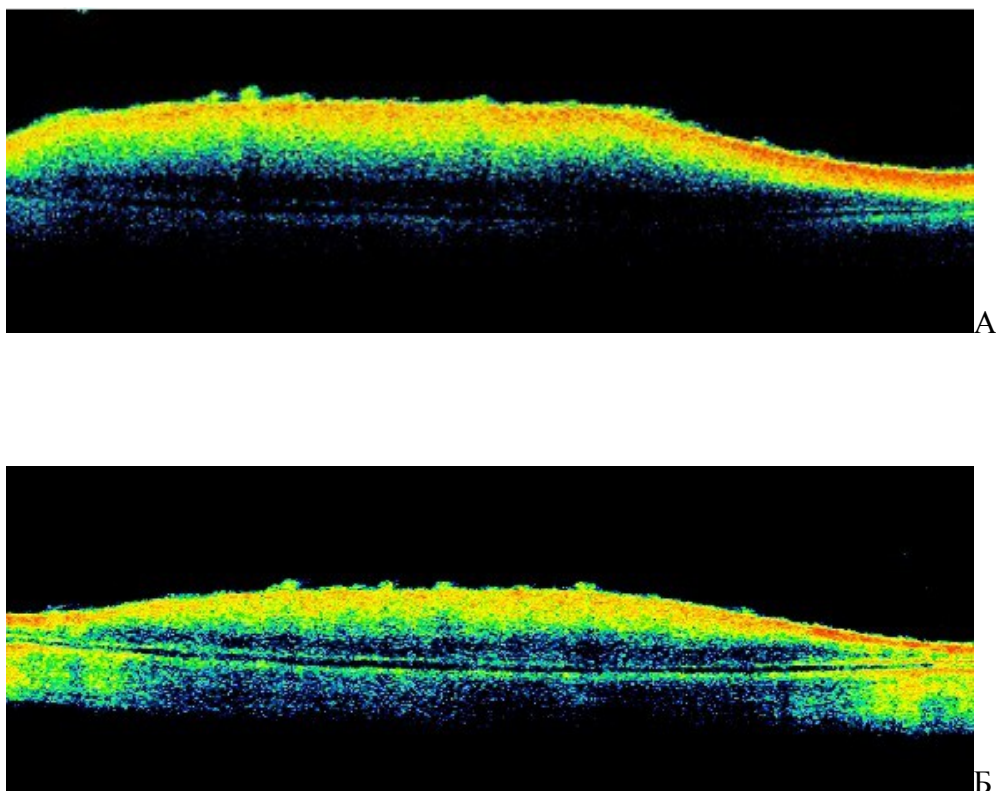
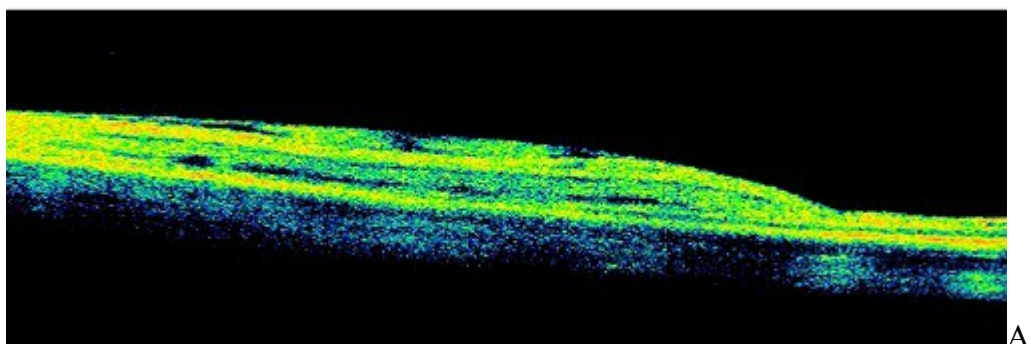


Рис. 6. ОКТ фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС, 1-е сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата (А) и интравитреальной инъекции дексаметазона (Б)

На 3-и сутки исследования отек сетчатки сохранялся в обеих группах, более выраженная динамика резорбции отека наблюдалась в первой группе. К 7-м суткам эксперимента толщина сетчатки в первой группе составила 273 ± 10 мкм, во второй группе – 344 ± 12 мкм (рис. 7).



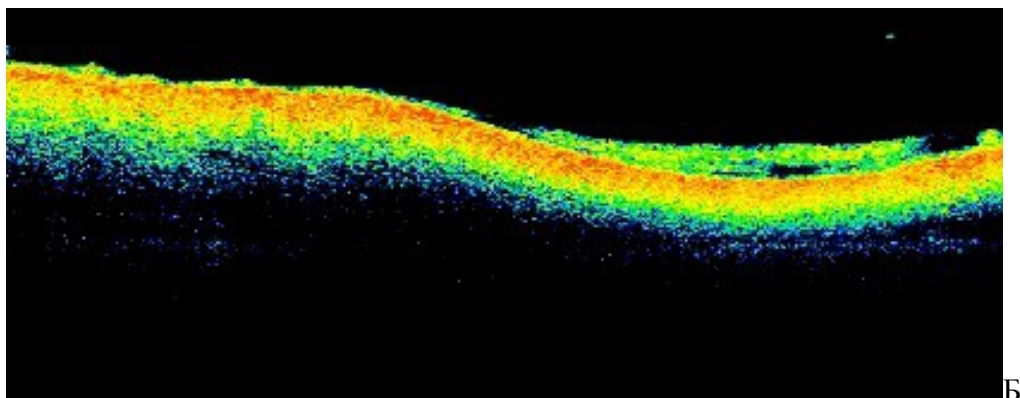


Рис. 7. ОКТ фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС, 7-е сутки после введения насыщенного дексаметазоном имплантата (А) и интравитреальной инъекции дексаметазона (Б)

На протяжении последующего срока наблюдения до 14-х суток в обеих группах изменения носили слабовыраженный характер.

По данным ЭРГ в глазах первой группы с индуцированным тромбозом ветви ЦВС после введения насыщенного дексаметазоном имплантата отмечали уменьшение амплитуды «а» и «b»-волн в белом свете с последующим восстановлением электрической активности сетчатки к 14-м суткам. Во второй группе восстановление электрической активности сетчатки происходило значительно медленнее, но к 14-м суткам также приближалось к норме. Данные ЭРГ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ результатов ЭРГ на моделях тромбоза ветви ЦВС после введения насыщенного дексаметазоном имплантата и интравитреальной инъекции дексаметазона

Сроки наблюдения	Динамика амплитуды «а» и «b»-волн ЭРГ, мкВ ($M \pm \sigma$)			
	1-я группа 5 кроликов (5 глаз)		2-я группа 5 кроликов (5 глаз)	
	«а»-волна	«b»-волна	«а»-волна	«b»-волна
1 сутки	26,4±1,02	39,0±1,18	27,8±1,34	40,3±0,90
3 сутки	35,0±1,32	83,3±2,04	31,4±1,12	72,0±1,26
7 сутки	39,5±0,98	97,8±1,98*	35,5±1,96	89,6±1,75
14 сутки	49,1±1,44	107,5±0,86	47,4±1,28	99,2±1,54

* $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой

Таким образом, в настоящее время, лечение больных с тромбозом ретинальных вен остается до конца нерешенной проблемой офтальмологии и поиск более эффективных методов лечения ТВС является актуальной задачей. В этом направлении перспективным, на наш взгляд, является путь доставки лекарственных веществ с помощью биodeградируемых интравитреальных устройств.

Результаты исследований функционирования насыщенного дексаметазоном имплантата в качестве контейнера лекарственных веществ на примере уменьшения динамики клинических проявлений фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС в эксперименте *in vivo* продемонстрировали способность устройства к постепенному выделению действующего вещества и его пролонгированному пребыванию в витреальной полости. Мембраностабилизирующее и противоотечное действие данного препарата способствует значительному уменьшению толщины сетчатки в центральной области, восстановлению композиции элементов ретинальной структуры с частичной нормализацией функциональных показателей. Уже к 3-им суткам выявляли уменьшение отека сетчатки и количества геморрагий в 1-й группе. К 14-му дню наблюдения в данной группе происходило разрешение отека, тогда как во второй группе в указанные сроки сохранялся отек сетчатки в области пораженной аркады, что было подтверждено данными ОКТ. Таким образом, более выраженное уменьшение клинических проявлений тромбоза ветви ЦВС в опытной группе свидетельствуют о функционировании имплантата в качестве контейнера для доставки лекарственных препаратов и его способности к постепенному выделению действующего вещества в достаточной концентрации, соответствующей профилю его высвобождения.

Выводы:

1. На патофизиологической модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки подтверждена эффективность предложенного способа доставки лекарственных веществ с помощью интравитреального биodeградируемого насыщенного дексаметазоном имплантата, что обосновывает возможность использования его в качестве носителя (резервуара) лекарственных средств.

2. Интравитреальное введение дексаметазона с помощью биodeградируемого отечественного имплантата с контролируемым высвобождением лекарственного вещества позволило улучшить морфофункциональные показатели сетчатки при тромбозе ветви центральной вены сетчатки в условиях эксперимента *in vivo*, что открывает новые возможности для использования устройства с целью повышения эффективности лечения данного заболевания.

Список литературы:

1. Абдулаева Э.А., Амиров А.Н., Берия Джорджия Э.П., Коробицин А.Н. Комплексное лечение окклюзий вен сетчатки // Казанский мед. журн. 2012. Т. 93. № 6. С. 954–956.
2. Белый Ю. А. Терещенко, А. В., Паршин, В. С., Тешин, В. В. Ультразвуковые критерии в диагностике и оценке эффективности хирургического лечения полного тромбоза центральной вены сетчатки. Обзор //Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2008. – Т. 8. – №. 4. – С. 4.
3. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шацких А.В., Велибекова Д.С., Шаулов В.В., Соловьев Д.К., Ерохина Е.В. Экспериментальное обоснование фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС // Офтальмохирургия.- 2011.- №4.- С. 26-28.
4. Велибекова Д.С. Экспериментальная модель фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки: Дис. ...канд. мед. наук.- М., 2012.- 105с.
5. Киселева Т. Н., Полунин Г. С., Будзинская М. В. и соавт. Коррекция нарушения гемодинамики при окклюзии ретинальных вен // Рефр. хир. и офтальмол. 2007. Т. 7. № 4. С. 36–39.
6. Михайличенко В. Ю. Роль VEGF в ангиогенезе при норме и патологии / В. Ю. Михайличенко // Новообразования. — 2010. — № 5. — С. 174–181.
7. Михайлова М. А. Плюхова, А. А., Балацкая, Н. В., Будзинская, М. В. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний // Практическая медицина. – 2012. – Т. 2. – №. 59.
8. Михайлова М. А., Сизова М. В., Шеланкова А. В. Патогенез ретинальных венозных окклюзий // Вестник офтальмологии. – 2014.- №2.- С. 88-92.

9. Мошетьова Л. К. и др. Роль антикоагулянтов в лечении острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва // Клини. офтальмол. – 2005. – Т. 6. – С. 93-98.
10. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М. 2000. 262 с.
11. Тульцева С. Н. Тромбофилия как фактор риска развития тромбозов центральной вены сетчатки у лиц молодого возраста //Офтальмологические ведомости. – 2008. – С. 46.
12. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: «Издательство Н-Л». 2010. 112 с.
13. Тульцева С. Н., Нечипоренко П. А., Титаренко А. И. Использование интравитреального имплантата «Озурдекс» в терапии постокклюзионного макулярного отека //Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7. – №. 3. – С. 5-16.
14. Захаров В. Д., Каштан О. В., Осокин И. Г. Лазерное и хирургическое лечение исходов тромбозов ретинальных вен //Современные технологии в медицине. – 2012. – №. 1.
15. Alkin Z. et al. Quantitative Analysis of Retinal Structures Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Normal Rabbits //Current eye research. – 2013. – Т. 38. – №. 2. – С. 299-304.
16. Boyer D.S., Faber D., Gupta S., et al; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients // Retina.- 2011.- Vol. 31(5).- P.915-923.
17. Campochiaro P. A. et al. Pro-permeability Factors after Dexamethasone Implant in Retinal Vein Occlusion; the Ozurdex for Retinal Vein Occlusion (ORVO) Study //American journal of ophthalmology. – 2015.
18. Capone A., Singer M.A. Dodwell D.G. et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study) // Retina. 2014. Vol. 34. № 2. P. 342–351.
19. Haller J.A., Bandello F., Belford R. et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion // Ophthalmology. 2011. Vol. 118. № 12. P. 2453–2460.

20. Matsushima M., Yamada H., Yamamoto C. et al. Expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor 1 in the experimental retinal vein occlusion model // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* — 1997. — Vol. 101. — N. 7. — P. 564–570.
21. Querques G. et al. Changes in Macular Function after Ozurdex for Retinal Vein Occlusion // *Optometry & Vision Science.* – 2014. – T. 91. – №. 7. – С. 760-768.
22. Scholl S., Augustin A., Loewenstein A., Rizzo S., Kupperman B. General pathophysiology of macular edema // *Eur. J. Ophthalmol.*- 2011.- Vol. - 21, Suppl. 6.- P.10—19.
23. Yoshimura T., Sonoda K.H., Sugahara M., Mochizuki Y., Enaida H., Oshima Y., Ueno A., Hata Y., Yoshida H., Ishibashi T. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases // *PLoS One.*- 2009.- Vol. 4.- P.12-19.