

Научные обзоры



© ЛОЗБИНА Н. В., БОЛЬШАКОВ И. Н., ЛАЗАРЕНКО В. И.

УДК 615.32:591.471.271:617.7-08

СВОЙСТВА ХИТОЗАНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Н. В. Лозбина¹, И. Н. Большаков², В. И. Лазаренко²

¹ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И. П. Салдан; курс глазных болезней, зав. – к.м.н., доцент, А. С. Макогон;

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – д.м.н., проф. Н. С. Горбунов; кафедра офтальмологии с курсом ПО имени проф. М. А. Дмитриева, зав. – д.м.н. Е. В. Козина.

Резюме. В данном обзоре представлены свойства и области применения хитозана, современные подходы к его применению в офтальмологии.

Ключевые слова: хитозан, хитин, офтальмология.

PROPERTIES OF CHITOSAN AND ITS USING IN OPHTHALMOLOGY

N.V. Lozbina¹, I.N. Bolshakov², V.I. Lazarenko²

¹Altai State Medical University, ²Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. This review shows the properties and using of chitosan, contemporary approaches to its use in ophthalmology.

Key words: chitosan, chitin, ophthalmology.

Научный интерес к природным полимерам и способам использования их в медицине возрастает с каждым годом. На сегодняшний день немало научных открытий сделано в процессе изучения хитина – второго по распространенности в природе после целлюлозы полисахарида. Хитин образует наружный скелет ракообразных (крабов, омаров, криля, креветок), кутикулу насекомых, содержится в некоторых видах водорослей, грибах, дрожжах и других микроорганизмах [3,8]. Хитозан – природный биополимер, полисахарид, продукт деацетилирования хитина, является объектом изучения и активно применяется в практической медицине благодаря уникальным физико – химическим, биологическим, экологическим и физиологическим свойствам, а именно: биосовместимостью, биоразлагаемостью, устойчивостью в природной среде, отсутствием токсичности, высокой биологической активностью, экономической доступностью [29,41,42,50]. Установлены противовирусная, антибактериальная активность хитозана, подтверждено иммуностимулирующее, адьювантное, адаптогенное, антигипоксическое, холестрическое, радиопротекторное, гемостатическое действие хитозана и различных композиций на его основе [9,10,43]. Антибактериальный эффект хитозана объясняется взаимодействием его положительно заряженных аминогрупп с отрицательно заряженными фосфорильными группами фосфолипидов клеточной стенки бактерий, нарушением ее целостности, изменением метаболизма, что приводит к гибели клетки [4]. Кроме того, хитозан способен взаимодействовать с нуклеино-

выми кислотами, тем самым нарушать синтез жизненно важных белков и ферментов, повреждать структурно – функциональные комплексы бактериальной клетки [24,40]. Аналогичными механизмами объясняются фунгицидные свойства хитозана [46]. Доказан анальгезирующий эффект хитозана вследствие его способности абсорбировать брадикинин [51]. Сульфат хитозана, наиболее близкий структурный аналог хитозана, по своему строению близок к природному антикоагулянту крови – гепарину [55], возможность реализации синергического эффекта делает это соединение перспективным для создания препаратов антикоагулянтного и антисклеротического действия [3]. Кроме того, являясь природным антиоксидантом, сульфатированный хитозан поглощает супероксидные анион – радикалы, гидроксильные радикалы и может быть субстратом для создания фармацевтических препаратов и биологически активных добавок [55,25]. Способствуя повышению уровня инсулина, хитозан может применяться для лечения сахарного диабета [52]. Доказаны противоаллергические свойства хитозана, возможность использования биополимера в качестве полимерной матрицы для доставки и дозированного высвобождения лекарственных средств [5]. Перспективно применение хитозана для иммунотерапии в качестве противоопухолевого средства, способного подавлять рост опухолевых клеток, болезнетворных микроорганизмов, стимулировать гуморальный и клеточный иммунитет, для генотерапии с целью адресной доставки генетических материалов [43]. Хитозан обладает ранозаживляющими

свойствами, стимулирует образование грануляционной ткани и активность пролиферации фибробластов [17, 56], секрецию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [35], подавляет фиброз [10]. Как целлюлоза, хитин и хитозан и их производные обладают волокно- и пленкообразующими свойствами и могут использоваться для создания биodeградируемых носителей фармацевтических препаратов в виде пленок, что обеспечивает эффект пролонгирования их действия [3].

Активно ведутся исследования, касающиеся использования хитозана в офтальмологии. Большое внимание уделяется проблеме низкой биодоступности лекарственных препаратов, которая объясняется наличием естественных физиологических и анатомических окулярных барьеров. В многочисленных работах подчеркивается, что лекарственные средства задерживаются на глазной поверхности не более четырех – пяти минут, после инстилляций каплей более 90% их объема дренируется в носовую полость, в результате чего во внутриглазную влагу попадает до 5% действующего вещества, поэтому капли требуют частого закапывания, режим закапывания зачастую не соблюдается пациентами и ухудшает качество их жизни [33]. Для решения этой проблемы разработаны различные формы препаратов в виде мазей, пленок, гелей. З.Т. Утельбаева, Е.О. Батырбеков (2010) провели экспериментальное исследование хитозановых пленок, полученных из раствора хитозана путем испарения растворителя. Помещенные в супрахориоидальное пространство пленки способствовали активации формирования сосудистых анастомозов, что позволяет рекомендовать их для проведения реваскуляризирующих операций при дистрофических заболеваниях сетчатки [11]. G. de O. Fulgencio et al. (2012) исследовали на кроликах эффективность пленок, содержащих тимолол и хитозан. По результатам исследования, пленки, помещенные в нижний конъюнктивальный свод, в сравнении с 0,5% раствором тимолола, в одинаковой мере снижали внутриглазное давление у кроликов, через 10 недель исследования у кроликов, получивших пленки, давление было ниже в сравнении с группами, получившими плацебо и раствор тимолола [30]. Это исследование демонстрирует эффективность и перспективность использования хитозана для дозированной длительной доставки лекарственных препаратов и исключает каждодневное закапывание капель, что значительно может улучшить качество жизни пациентов.

Сегодня ведется поиск не только наиболее устойчивых форм лекарств, но и возможности контролируемого, регулируемого их высвобождения. Одной из важных задач ученые считают создание транспортных терапевтических систем, способных адресно доставлять лекарственные средства, длительно удерживаться на глазной поверхности, не оказывать токсического действия на ткани глаза, обладать хорошей биосовместимостью. Последние несколько лет научное сообщество выделяет хитозан как биополимер выбора и идеальную матрицу для создания подобных систем доставки лекарств [47].

Хитозан является катионом, пролонгированное время контакта и наилучшее проникновение полимера через роговицу обеспечивается благодаря его электростатическим взаимодействиям с отрицательно заряженными муциновым слоем слезной пленки и мембранами эпителия роговицы и конъюнктивы [30]. Именно мукоадгезивные свойства хитозана привлекают ученых для создания различных форм лекарственных средств. Разработаны гидрогели, вкладыши, импланты на основе хитозана для применения в офтальмологии. Созданы и испытаны микросистемы из наночастиц хитозана с включенными в них лекарственными средствами, способные длительно удерживаться на глазной поверхности, концентрироваться внутри глаза, проникать через гемато-окулярный барьер, оказывать выраженный терапевтический эффект [18,44,53]. Предложены уникальные растворы на основе хитозана, обладающие термосенситивными и Ph-сенситивными свойствами, которые при повышении температуры до физиологической трансформируются в гель, обеспечивая более длительный контакт с глазной поверхностью и дозированное высвобождение препарата [21,22]. Исследованы вкладыши с 0,2% броминидином на основе 3% хитозана, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинил алкохоля, натрия альгината. Физико – химические свойства полученных образцов, исследования *in vitro* (кролики) и *in vivo* показали, что вкладыши на хитозановой подложке обеспечивают более длительное высвобождение лекарственного средства, так как хитозан, в отличие от остальных полимеров, обладает меньшей гидрофильностью, статистически доказано наиболее эффективное и длительное снижение внутриглазного давления в сравнении с каплями [31]. Vijay D. Wagh (2014), учитывая важность хронотерапии глаукомы, биологических ритмов, разработал вкладыши на основе хитозана, которые способствуют высвобождению лекарственного вещества именно в пиковый период повышения внутриглазного давления (с 4 до 7 утра) [57]. Протестированы и предложены вкладыши, содержащие кеторолак, офлоксацин, левофлоксацин [26,32,37]. Rupak Banerjee, Soumyarwit Manna, James Augsburg (2014) изобрели биоразлагаемые внутриглазные микроимпланты на основе хитозановой матрицы с пролонгированным высвобождением метотрексата для лечения злокачественной внутриглазной лимфомы. Наиболее перспективны оказались импланты с полимерным покрытием, содержащим ядро на основе хитозана с распределенным по нему в определенной концентрации лекарственным веществом. Поскольку лекарственное средство (метотрексат) и хитозан гидрофильны, гидрофобное покрытие имплантов (полимолочная кислота) способствовало более медленному высвобождению препарата в рекомендуемой дозировке (0,2-2,0 мкг в день), полное высвобождение составило более 50 дней. Импланты рекомендуются для лечения других заболеваний, требующих интравитреальное введение лекарственных препаратов [19].

В последнее десятилетие с активным развитием нанобиотехнологий с целью улучшения бионакопления

препарата и минимизации побочных системных реакций разрабатываются и исследуются новые системы для доставки лекарств в офтальмологии: наночастицы, липосомы, дендримеры, ниосомы [39, 58]. Много работ посвящено созданию наночастиц для лечения глаукомы. Исследованы наночастицы хитозана с бетаксололом, картеололом, броминидином, отмечено статистически значимое снижение внутриглазного давления в условиях их применения в сравнении с контрольными группами [16,36,54]. W. Chaiyasan et al. (2013) получили наночастицы хитозан – декстран сульфата. Исследования показали, что полученное вещество обладает хорошими мукоадгезивными свойствами, способно более шестидесяти минут сохраняться на глазной поверхности, может использоваться для длительной доставки лекарственных средств при синдроме сухого глаза, воспалительных заболеваниях, глаукоме [20]. E. Başaran et al. (2014) для создания катионных наночастиц с циклоспорином А использовали хитозан различных молекулярных масс и сделали вывод, что наночастицы хитозана со средней молекулярной массой наиболее эффективны и по своим характеристикам наиболее схожи со слезой. В исследованиях *in vivo* (овечки) отмечено пролонгированное высвобождение препарата, циклоспорин А обнаружен во влаге передней камеры и стекловидном теле спустя 72 часа после применения [18]. Наночастицы, изготовленные из низкомолекулярного хитозана с амфотерицином В, более эффективны против *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*, их биоактивность выше в 2,04 раза, время контакта с глазной поверхностью – в 3,36 раза в сравнении с раствором [23]. R. T. Addo et al. (2010) разработали формулу приготовления микрочастиц альбумина и хитозана с включенным в них тетракаином. При использовании микрочастиц отпадает необходимость многократного закапывания анестетика во время хирургических манипуляций на глазном яблоке за счет замедленного высвобождения лекарственного средства [14]. X. Huang et al. (2013) в исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявили, что нанесенные на интраокулярную линзу наночастицы хитозана, содержащие 5-фторурацил в разных концентрациях, способствовали медленному дозированному высвобождению препарата, что существенно снижало его токсическое действие на ткани глаза и препятствовало развитию вторичной катаракты [34]. Впервые представлены и исследованы наночастицы на основе хитозана с инкапсулированными экстрактами шалфея, чабера и розмариновой кислотой. Наночастицы, содержащие природный антиоксидант, в исследованиях *in vivo* и *in vitro* (кролики, белые крысы) продемонстрировали хороший терапевтический эффект, отсутствие токсичности. По мнению авторов, наносистема защищает инкапсулированный антиоксидант от преждевременного разрушения биологическими ферментами, тем самым повышая его биодоступность. В будущем подобные системы с природными антиоксидантами могут стать одними из ведущих в лечении дегенеративных заболеваний глазного яблока [28]. Содержащие хитозан ниосомы с

инкапсулированным тимололом показали устойчивый эффект до 8 часов, при этом для оказания терапевтического эффекта потребовалась значительно меньшая концентрация препарата, что привело к минимальному риску развития системных побочных эффектов, крайне важному для пациентов, страдающих сердечно – сосудистыми заболеваниями и бронхиальной астмой [15, 38]. В результате полимеризации липосом низкомолекулярным хитозаном (8 kDa) с инкапсулированным дикфенаком натрия произошло изменение их поверхностного заряда, отмечены наиболее длительный контакт липосом с роговицей, улучшение транскорнеального транспорта в сравнении с неполимеризованными липосомами [45]. Загруженные коэнзимом Q10 липосомы с покрытием триметил-хитозана задерживались на роговице кролика в 4,8 раз дольше в сравнении с контрольной группой, получившей коэнзим Q10 в растворе. Гистологический анализ и тест Драйза показали хорошую биосовместимость липосом с роговичным эпителием, доказано замедление прогрессирования индуцированной катаракты на фоне применения антиоксиданта [60]. Хитосомы с инкапсулированным ципрофлоксацином показали лучший антибактериальный эффект в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в сравнении с раствором. В исследованиях *in vivo* (кролики) на модели бактериального конъюнктивита одна доза липосом с покрытием хитозана средней молекулярной массой затормозила рост *Pseudomonas aeruginosa* на 24 часа [48].

Очевидно, что в последнее десятилетие одним из перспективных направлений в офтальмологии и в медицине в целом является генная терапия. R. N. Mitra et al. (2014) создали и исследовали наночастицы, состоящие из хитозан-гликоля и плазмиды ДНК. Меченые наночастицы вводились субретинально белым мышам. На 14-й день после инъекции наночастицы хитозана обнаруживались в клетках пигментного эпителия сетчатки, что не наблюдалось в контрольных группах. На 30-й день после инъекции ретинограммы всех исследуемых групп не отличались от нормы, исследуемые наночастицы с хитозан-гликолем не оказали токсического влияния на сетчатку. Это исследование является показательным для дальнейшей разработки транспортных систем на основе хитозана для генной терапии заболеваний пигментного эпителия сетчатки [49]. M. De la Fuente et al. (2008) исследовали эффективность и потенциал наночастиц хитозана с гиалуроновой кислотой в качестве носителей генов для местной терапии глазных заболеваний. В исследованиях *in vitro* (кролики) меченые наночастицы с помощью конфокальной микроскопии определялись внутри клеток эпителия конъюнктивы и роговицы через 2 часа после начала исследования, этот факт позволил авторам предположить трансцеллюлярный механизм транспорта наночастиц в клетки. Кроме того, наночастицы, содержащие низкомолекулярный хитозан, показали более выраженную трансфекцию в клетки эпителия и более высокие уровни экспрессии генов в клетках. Это исследование открывает большие перспективы для

внедрения в практическое здравоохранение подобных систем в форме капель для лечения дистрофий роговицы, синдрома сухого глаза, иммуноопосредованных и прочих заболеваний глаза человека [27].

Не менее инновационными можно считать исследования, касающиеся использования хитозана в ходе хирургических вмешательств. Т. К. Ботабекова с соавт. (2009) применяли 0,5% водный раствор хитозана отечественного производства «Vitrenal» для витреосинерезиса в лечении отслойки сетчатки. В результате послеоперационных наблюдений отмечено полное анатомическое прилегание сетчатки, достоверно повысилась острота зрения в 5,8 раза, увеличилось суммарное поле зрения на 373 градуса, повысились характеристики электроретинограммы, в то время как в контрольной группе эти показатели были ниже [1]. А. Р. Халимов (2012) предложил офтальмологический раствор 0,1% рибофлавина на основе 10% хитозана сукцината с молекулярной массой 100-700 kDa и степенью деацетилирования 94-98% для коллагенового кросслинкинга. В результате операции срок регенерации эпителия роговицы в основной группе (рибофлавин + хитозан) был короче на 1-2 дня, чем в контрольной (рибофлавин + декстран), что позволило сделать вывод об эффективном и безопасном выполнении коллагенового кросслинкинга роговицы с применением раствора хитозана [12]. Т. Ху (2013) с соавт. изучали эффективность применения, безопасность использования и степень биодеградации поверхностной склеральной пломбы, изготовленной из хитозан-гелевого полимера у кроликов. После операции отмечена инфильтрация клеток и вращание капилляров в пломбу, что говорит о высокой биосовместимости материала с окружающими тканями. Через 9 месяцев после операции поры у хитозановой пломбы исчезли, имплантат заполнился клетками и фибриллами экстрацеллюлярного матрикса. Предположительно, в результате компрессии и биодеградации структура силиконового импланта осталась прежней с остаточными фрагментами фиброзной ткани на ее поверхности [59].

В ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ разработаны водорастворимый гель на основе хитозана «Бол – хит» и изделие, имеющее структуру губки «Коллахит – бол» на основе коллаген – хитозанового комплекса. Эти изделия медицинского назначения открыли новые перспективы для применения в офтальмологии, что доказано в эксперименте и клинике. В. И. Гарькавенко (2011) доказал эффективность имплантации в теноново пространство губки «Коллахит-бол», которая способствует улучшению гидро- и гемодинамики глаза, что привело к сохранению остроты зрения в 97,1% и полей зрения в 94,1% у больных с далеко зашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомы на протяжении одного года, позволило добиться стабилизации процесса у 93% больных. Эффективность предложенного метода выше, чем при медикаментозном лечении [2]. О. В. Осиповой (2013) предложена операция реваскуляризации с использованием губки «Коллахит – бол» при дегенеративной миопии. Доказана клиническая эффективность метода в качестве склероукрепляющего,

метод более эффективен, чем консервативное лечение, и позволяет улучшить зрительные функции глаза, что подтверждено устойчивым повышением остроты зрения в 3,3 раза, расширением суммарных границ полей зрения в 1,2 раза, способствует активизации гидро- и гемодинамики, улучшению электрофизиологических показателей [7]. Д. Г. Чанчиков (2008) применял водорастворимый гидрогель хитозана «Бол-хит» для реваскуляризации глазного яблока в лечении возрастной макулярной дегенерации и доказал, что данный метод лечения больных улучшает регионарную гемодинамику, способствует повышению зрительных функций, уменьшению количества и размеров относительных и абсолютных скотом в поле зрения у 72-89% больных с дегенерацией макулы, связанной с возрастом, что более эффективно, чем только консервативное лечение [13]. Эффективность изделия медицинского назначения «Бол-хит» в лечении непролиферативной и преролиферативной диабетической ретинопатии у 67 больных сахарным диабетом второго типа доказал В. В. Кузовников (2011): он отметил улучшение и стабилизацию зрительных функций, стабилизацию и замедление прогрессирования диабетической ретинопатии при комплексном лечении (медикаментозная терапия, лазерная коагуляция сетчатки, введение изделия медицинского назначения «Бол-хит» в теноново пространство глаза) [6].

В заключении важно отметить, что хитозан и его продукты, благодаря своим уникальным свойствам и характеристикам, представляют научный интерес, являются объектами изучения в офтальмологии и других областях медицины, открывают новые перспективы для дальнейших исследований.

Литература

1. Ботабекова Т. К., Жургумбаева Г. К., Канафьянова Э. Г., Меерманова Ж. Б. Результаты применения витреосинеретики «Vitrenal» в хирургическом лечении отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией // Материалы V Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург. – 2009. – С. 170-171.
2. Гарькавенко В. В., Лазаренко В. И., Ильенков С. С. Оптимизация лечения первичной открытоугольной глаукомы с нестабилизированными зрительными функциями // Материалы научно-практической конференции «Новые технологии в офтальмологии». – Казань. – 2008. – С. 107-112.
3. Гальбрайт Л.С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, №1. – С.51-56.
4. Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С., Сомова Л. М., Горбач В.И. Антибактериальные и антитоксические свойства хитозана и его производных // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С.82-85.
5. Куликов С.Н., Тюрин Ю. А., Фассахов Р. С., Варламов В. П. Перспективы применения хитина и хитозана в лечении различных форм аллергических заболеваний // Практическая медицина. – 2009. – №3. – С. 92-97.

6. Кузовников В.В., Большаков И.Н., Лазаренко В.И., Чанчиков Д.Г., Гарькавенко В.В., Осипова О.В., Симко И.В., Али-Риза А.Э., Ященко Е.И. Клинико-экспериментальная разработка метода лечения диабетической ретинопатии // *Материалы Всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века»*. – М., 2006. – С. 100-102.
7. Осипова О.В. Применение имплантата «Коллахит-Бол» в лечении дегенеративной миопии // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции офтальмологов, посвященной 125-летию офтальмологической помощи населению Красноярского края*. – Красноярск. – 2011. – С. 164-167.
8. Осовская И.И., Будилина Д.Л., Тарабукина Е.Б., Нудьга Л.А. Хитин-глюкановые комплексы (физико – химические свойства и молекулярные характеристики): учебное пособие / Под ред. Г.М. Полторацкого. – Санкт-Петербург, 2010. – 52 с.
9. Речкина О.Ю. (Ешкова О.Ю.), Корягин А.С., Мочалова А.Е., Саломатина Е.В., Смирнова Л.А. Адаптогенные эффекты нанопрепарата «хитозан-золото» в условиях гипоксии // *Перспективные материалы*. – 2012. – № 5. – С. 53-57.
10. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Арзамасцев А.П., Болгов А.А. Аминоглюканы в качестве биологически активных компонентов лекарственных средств (обзор за период 2000-2004 г.) // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2005. – №2. – С. 73-87.
11. Утельбаева З.Т., Батырбеков О. Е. Экспериментальное исследование применения хитозановой пленки в терапии дистрофических заболеваний сетчатки глаза // *Успехи современного естествознания*. – 2010. – № 12 – С. 52-53.
12. Халимов, А.Р. Офтальмологический раствор для кросслинкинга коллагена роговицы с рибофлавином и хитозаном // *Вестник ОГУ*. – 2012. – № 12 (148). – С. 223-224
13. Чанчиков Д.Г. Реваскуляризация глаза гидрогелем хитозана в комплексном лечении возрастной макулярной дегенерации: методическое пособие для врачей-офтальмологов. – Красноярск, 2008. – 9 с.
14. Addo R. T., Siddig A., Siwale R., Patel N. J., Akande J., Uddin A. N., D'Souza M. J. Formulation, characterization and testing of tetracaine hydrochloride-loaded albumin-chitosan microparticles for ocular drug delivery // *J. Microencapsul.* – 2010. – Vol. 27, №2. – P. 95-104.
15. Aggarwal D., Kaur I. P. Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system // *Int. J. Pharm.* – 2005. – Vol. 290, №1-2. – P. 155-159.
16. Ameeruzzafar, Ali J., Bhatnagar A., Kumar N., Ali A. Chitosan nanoparticles amplify the ocular hypotensive effect of catechol in rabbits // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2014. – Vol. 65. – P. 479-491.
17. Alemdaroglu C., Degim Z., Çelebi N., Zor F., Öztürk S., Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor // *Burns*. – 2006. – Vol. 32, №3. – P. 319-327.
18. Başaran E., Yenilmez E., Berkman M. S., Büyükköroğlu G., Yazan Y. Chitosan nanoparticles for ocular delivery of cyclosporine A // *J. Microencapsul.* – 2014. – Vol. 31, №1. – P. 49-57.
19. Biodegradable polymer based microimplant for ocular drug delivery: патент США №20140105956 A1 / Banerjee R., Manna S., Augsburger J. – Pub. date: 17.04.2014. – 19 p.
20. Chaiyasan W., Srinivas S.P., Tiyaboonchai W. Mucoadhesive chitosan-dextran sulfate nanoparticles for sustained drug delivery to the ocular surface // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 29, №2. – P. 200-207.
21. Cheng Y. H., Hung K. H., Tsai T. H., Lee C. J., Ku R. Y., Chiu A. W., Chiou S. H., Liu C. J. Sustained delivery of latanoprost by thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel for controlling ocular hypertension // *Acta Biomater.* – 2014. – Vol. 10, №10. – P. 4360-4366.
22. Chen X., Li X., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Fan Y., Huang Y., Liu Y. Chitosan-based thermosensitive hydrogel as a promising ocular drug delivery system: preparation, characterization, and in vivo evaluation // *J. Biomater. Appl.* – 2012. – Vol. 27, №4. – P. 391-402.
23. Chhonker Y. S., Prasad Y. D., Chandasana H., Vishvkarma A., Mitra K., Shukla P. K., Bhatta R. S. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2015. – Vol. 72. – P. 1451-1458.
24. Chung Y.C., Chen C.Y. Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan // *Bioresour. Technol.* – 2008. – Vol. 99, №8. – P. 2806-2814.
25. Charernsriwilaiwat N., Opanasopit P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T. In vitro antioxidant activity of chitosan aqueous solution: effect of salt form // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2012. – Vol. 11, №2. – P. 235-242.
26. Di Colo G., Zambito Y., Burgalassi S., Serafini A., Saettone M.F. Effect of chitosan on in vitro release and ocular delivery of ofloxacin from erodible inserts based on poly(ethylene oxide) // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 248, №1-2. – P. 115-122.
27. De la Fuente M., Seijo B., Alonso M. J. Novel hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for ocular gene therapy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49, №5. – P. 2016-2024.
28. Da Silva S. I. M. B. Chitosan-based nanomedicine for rosmarinic acid ocular delivery: thesis to obtain the PhD degree in Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Technology Specialty. – October, 2014. – Faculty of Pharmacy of University of Porto. – 210 p.
29. Dutta P. K., Dutta J., Tripathi V. S. Chitin and chitosan: chemistry, properties, and applications // *J. Sci. Ind. Res.* – 2004. – Vol. 63, №1. – P. 20-31.
30. Fulgencio G. de O., Viana F. A., Ribeiro R. R., Yoshida M. I., Faraco A. G., Cunha-Junior A. da S. New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 28, №4. – P. 350-358.
31. Gupta S., Gilhotra Ritu M. Enhancement of anti-glaucoma potential by novel ocular drug delivery system // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3. – P. 55-58.

32. Gorle A. P., Gattani S. G. Development and evaluation of ocular drug delivery system // *Pharm. Dev. Technol.* – 2010. – Vol. 15, №1. – P. 46-52.
33. Hughes P. M., Olejnik O., Chang-Lin J. E., Wilson C. G. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2005. – Vol. 57, №14. – P. 2010-2032.
34. Huang X., Wang Y., Cai J.P., Ma X.Y., Li Y., Cheng J.W., Wei R.L. Sustained release of 5-fluorouracil from chitosan nanoparticles surface modified intra ocular lens to prevent posterior capsule opacification: an in vitro and in vivo study // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 29, №2. – P. 208-215.
35. Inan Z. D. S., Saraydin S. U. Investigation of the wound healing effects of chitosan on FGFR3 and VEGF immunolocalization in experimentally diabetic rats // *Int. J. Biomed. Mat. Res.* – 2013. – Vol. 1, №1. – P. 1-8.
36. Jain K., Kumar R. S., Sood S., Dhyandhan G. Betaxolol hydrochloride loaded chitosan nanoparticles for ocular delivery and their anti-glaucoma efficacy // *Curr. Drug Deliv.* – 2013. – Vol. 10, №5. – P. 493-499.
37. Jethava J. K., Jethava G. K. Design, formulation, and evaluation of novel sustain release bioadhesive in-situ gelling ocular inserts of ketorolac tromethamine // *Int. J. Pharm. Investig.* – 2014. – Vol. 4, №4 – P. 226-232.
38. Kaur I. P., Aggarwal D., Singh H., Kakkar S. Improved ocular absorption kinetics of timolol maleate loaded into a bioadhesive niosomal delivery system // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248, №10. – P. 1467-1472.
39. Kaur I. P., Kanwar M. Ocular preparations: the formulation approach // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2002. – Vol. 28, №5. – P. 473-493.
40. Kim I.Y., Seo S.J., Moon H.S., Yoo M.K., Park I.Y., Kim B.C., Cho C.S. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications // *Biotechnol. Adv.* – 2008. – Vol. 26, №1 – P. 1-21.
41. Kong M., Chen X. G., Xing K., Park H. J. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review // *Int. J. Food Microbiol.* – 2010. – Vol. 144, №1. – P. 51-63.
42. Kumirska J., Weinhold M. X., Th ming J., Stepnowski P. Biomedical Activity of Chitin/Chitosan Based Materials — Influence of Physicochemical Properties Apart from Molecular Weight and Degree of N-Acetylation // *Polymers.* – 2011. – Vol. 3, №4. – P. 1875-1901.
43. Li X., Min M., Du N., Gu Y., Hode T., Naylor M., Chen D., Nordquist R.E., Chen W.R. Chitin, chitosan, and glycosylated chitosan regulate immune responses: the novel adjuvants for cancer vaccine // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013, №2013 – P. 1-6.
44. Li N., Zhuang C. Y., Wang M., Sui C. G., Pan W. S. Low molecular weight chitosan-coated liposomes for ocular drug delivery: in vitro and in vivo studies // *Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 28-35.
45. Li N., Zhuang C., Wang M., Sun X., Nie S., Pan W. Liposome coated with low molecular weight chitosan and its potential use in ocular drug delivery // *Int. J. Pharm.* – 2009. – Vol. 379, №1. – P. 131-138.
46. Leuba J. L., Stossel P. Chitosan and Other Polyamines: Antifungal Activity and Interaction with Biological Membranes // *Chitin in Nature and Technology.* – Plenum Press, New York. -1986. – P. 215-222.
47. López-León T., Carvalho E.L., Seijo B., Ortega-Vinuesa J.L., González D.B. Physicochemical characterization of chitosan nanoparticles: electrokinetic and stability behavior // *J. Colloid Interface Sci.* – 2005. – Vol. 283, №2. – P. 344-351.
48. Mehanna M. M., Elmaradny H. A., Samaha M. W. Mucoadhesive liposomes as ocular delivery system: physical, microbiological, and in vivo assessment // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2010. – Vol. 36, №1. – P. 108-118.
49. Mitra R. N., Han Z., Merwin M., Taai, M. Conley S. M., Naash M. I. Synthesis and characterization of glycol chitosan DNA nanoparticles for retinal gene delivery // *Chemmedchem.* – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 189-196.
50. Muzzarelli R. A. A. Genipin-crosslinked chitosan hydrogels as biomedical and pharmaceutical aids // *Carbohydrate Polymers.* – 2009. – Vol. 77, №1. – P. 1-9.
51. Okamoto Y., Kawakami K., Miyatake K., Morimoto M., Shigemasa Y., Minami S. Analgesic effects of chitin and chitosan // *Carbohydrate Polymers.* – 2002. – Vol. 49, №3. – P. 249-252.
52. Prabu K., Natarajan E. Antihyperglycemic effect of chitosan of podophthalmus vigil in streptozotocin induced diabetic rats // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 352-359.
53. Shinde U. A., Shete J. N., Nair H. A., Singh K. H. Design and characterization of chitosan-alginate microspheres for ocular delivery of azelastine // *Pharm. Dev. Technol.* – 2014. – Vol. 19, №7. – P. 813-823.
54. Singh K. H., Shinde U. A. Chitosan nanoparticles for controlled delivery of brimonidine tartrate to the ocular membrane // *Die Pharmazie.* – 2011. – Vol. 66, №8. – P. 594-599.
55. Subhapradha N., Suman S., Ramasamy P., Saravanan R., Shanmugam V., Srinivasan A., Shanmugam A. Anticoagulant and antioxidant activity of sulfated chitosan from the shell of donax clam *Donax scortum* (Linnaeus, 1758) // *Int. J. Nutr. Pharm. Neurol. Dis.* – 2013. – Vol.3, №1. – P. 39-45.
56. Ueno H., Mori T., Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 52, №2. – P. 105-115.
57. Vijay Wagh D. Chronotherapeutic drug delivery system of antiglaucoma drug forskolin // *Advances in life sciences and health.* – 2014. – Vol. 1, №1 – P. 92-108.
58. Wadhwa S., Paliwal R., Vyas S. P. Nanocarriers in ocular drug delivery: an update review // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, №23. – P. 2724-2750.
59. Xu T., Yang Y., Yu Y. Efficacy, safety, and biodegradation of a degradable scleral buckle of chitosan-gelatin polymer in rabbits // *Retina.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1062-1069.
60. Zhang J., Wang S. Topical use of coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect // *Int. J. Pharm.* – 2009. – Vol. 372, № 1-2. – P. 66-75.

References

1. Botabekova T.K., Zhurgumbaeva G.K., Kanafyanova E.G., Meermanova Zh.B. The results of use the vitreosineretic «Vitrenal» in the surgical treatment of retinal detachment, complicated by proliferative vitreoretinopathy // Materials of the V Euro-Asian Conference on Ophthalmic Surgery. – Ekaterinburg. – 2009. – P. 170-171.
2. Gar'kavenko V.V., Nazarenko V.I., Ilyenkov S.S. Optimization of treatment the primary openangle glaucoma with unstabilized visual functions // Materials of Scientific-Practical Conference «New Technologies in Ophthalmology». – Kazan. – 2008. – P. 107-112.
3. Gal'braikh L.S. Chitin and Chitosan: structure, properties, using // Soros Educational Journal. – 2001. – Vol. 7, №1. – P.51-56.
4. Ivanushko L.A., Solovyova T.F., Zaporozhets T.S., Somova L.M., Gorbach V.I. Antibacterial and antitoxic properties of chitosan and its derivatives // Pacific Medical Journal. – 2009. – №3. – P.82-85.
5. Kulikov S.N., Tyurin Yu.A., Fassakhov R.S., Varlamov V.P. Prospects of chitin and chitosan using in the treatment of various forms of allergic diseases // Practical Medicine. Allergology - Immunology. – 2009. – №3. – P. 92-97.
6. Kuzovnikov V.V., Bol'shakov I.N., Lazarenko V.I., Chanchikov D.G., Gar'kavenko V.V., Osipova O.V., Simko I.V., Ali-Riza A.E., Yashchenko E.I. Clinical and experimental development of the method of treatment the diabetic retinopathy // Materials of the All-Russian Scientific Forum «Innovative Technologies of Medicine of the XXI century.» – M., 2006. – P. 100-102.
7. Osipova O.V. The use of the implant «Kollakhit-Bol» in the treatment of degenerative myopia // Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference of Ophthalmologists, dedicated to the 125th anniversary of ophthalmology care to the population of the Krasnoyarsk Region. – Krasnoyarsk. – 2011. – P. 164-167.
8. Osovskaya I.I., Budilina D.L., Tarabukina E.B., Nud'ga L.A. Chitin-glucan complexes (Physical - chemical properties and molecular characteristics): Textbook / Ed. G.M. Poltoratsky. - St. Petersburg, 2010. – 52 p.
9. Red'kina O.Yu. (Eshkova O.Yu.), Koryagin A.S., Mochalova A.E., Salomatina E.V., Smirnova L.A. Adaptogenic effects of nanopreparation «chitosan-gold» in conditions of hypoxia // Perspective Materials. – 2012. – № 5. – P. 53-57.
10. Slivkin A.I., Lapenko V.L., Arzamastsev A.P., Bolgov A.A. Aminoglucans as the biologically active components of drugs (review for the period 2000-2004) // Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2005. – № 2. – P. 73-87
11. Utel'baeva Z.T., Batyrbekov O.E. Experimental study of the use the chitosan film in the treatment of degenerative diseases of the retina // The Successes of the Modern Science. – 2010. – № 12. – P. 52-53.
12. Halimov A.R. The ophthalmic solution for corneal collagen crosslinking with riboflavin and chitosan // Bulletin OSU. – 2012. – № 12 (148). – P. 223-224.
13. Chanchikov D.G. Revascularization of the eye by chitosan hydrogel in the complex treatment of age-related macular degeneration: a manual for ophthalmologists. – Krasnoyarsk, 2008. – 9 p.
14. Addo R. T., Siddig A., Siwale R., Patel N. J., Akande J., Uddin A. N., D'Souza M. J. Formulation, characterization and testing of tetracaine hydrochloride-loaded albumin-chitosan microparticles for ocular drug delivery // J. Microencapsul. – 2010. – Vol. 27, №2. – P. 95-104.
15. Aggarwal D., Kaur I. P. Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system // Int. J. Pharm. – 2005. – Vol. 290, №1-2. – P. 155-159.
16. Ameenuzzafar, Ali J., Bhatnagar A., Kumar N., Ali A. Chitosan nanoparticles amplify the ocular hypotensive effect of catechol in rabbits // Int. J. Biol. Macromol. – 2014. – Vol. 65. – P. 479-491.
17. Alemdaroglu C., Degim Z., Çelebi N., Zor F., Öztürk S., Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor // Burns. – 2006. – Vol. 32, №3. – P. 319-327.
18. Başaran E., Yenilmez E., Berkman M. S., Büyükköroğlu G., Yazan Y. Chitosan nanoparticles for ocular delivery of cyclosporine A // J. Microencapsul. – 2014. – Vol. 31, №1. – P. 49-57.
19. Biodegradable polymer based microimplant for ocular drug delivery: патент США №20140105956 A1 / Banerjee R., Manna S., Augsburger J. – Pub. date: 17.04.2014. – 19 p.
20. Chaiyasan W., Srinivas S.P., Tiyaboonchai W. Mucoadhesive chitosan-dextran sulfate nanoparticles for sustained drug delivery to the ocular surface // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 29, №2. – P. 200-207.
21. Cheng Y. H., Hung K. H., Tsai T. H., Lee C. J., Ku R. Y., Chiu A. W., Chiou S. H., Liu C. J. Sustained delivery of latanoprost by thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel for controlling ocular hypertension // Acta Biomater. – 2014. – Vol. 10, №10. – P. 4360-4366.
22. Chen X., Li X., Zhou Y., Wang X., Zhang Y., Fan Y., Huang Y., Liu Y. Chitosan-based thermosensitive hydrogel as a promising ocular drug delivery system: preparation, characterization, and in vivo evaluation // J. Biomater. Appl. – 2012. – Vol. 27, №4. – P. 391-402.
23. Chhonker Y. S., Prasad Y. D., Chandasana H., Vishvkarma A., Mitra K., Shukla P. K., Bhatta R. S. Amphotericin-B entrapped lecithin/chitosan nanoparticles for prolonged ocular application // Int. J. Biol. Macromol. – 2015. – Vol. 72. – P. 1451-1458.
24. Chung Y.C., Chen C.Y. Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan // Bioresour. Technol. – 2008. – Vol. 99, №8. – P. 2806-2814.
25. Charernsriwilaiwat N., Opanasopit P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T. In vitro antioxidant activity of chitosan aqueous solution: effect of salt form // Trop. J. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 11, №2. – P. 235-242.
26. Di Colo G., Zambito Y., Burgalassi S., Serafini A., Saettone M.F. Effect of chitosan on in vitro release and ocular delivery of ofloxacin from erodible inserts based on

poly(ethylene oxide) // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 248, №1-2. – P. 115-122.

27. De la Fuente M., Seijo B., Alonso M. J. Novel hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for ocular gene therapy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49, №5. – P. 2016-2024.

28. Da Silva S. I. M. B. Chitosan-based nanomedicine for rosmarinic acid ocular delivery: thesis to obtain the PhD degree in Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Technology Specialty. – October, 2014. – Faculty of Pharmacy of University of Porto. – 210 p.

29. Dutta P. K., Dutta J., Tripathi V. S. Chitin and chitosan: chemistry, properties, and applications // *J. Sci. Ind. Res.* – 2004. – Vol. 63, №1. – P. 20-31.

30. Fulgencio G. de O., Viana F. A., Ribeiro R. R., Yoshida M. I., Faraco A. G., Cunha-Junior A. da S. New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 28, №4. – P. 350-358.

31. Gupta S., Gilhotra Ritu M. Enhancement of anti-glaucoma potential by novel ocular drug delivery system // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3. – P. 55-58.

32. Gorle A. P., Gattani S. G. Development and evaluation of ocular drug delivery system // *Pharm. Dev. Technol.* – 2010. – Vol. 15, №1. – P. 46-52.

33. Hughes P. M., Olejnik O., Chang-Lin J. E., Wilson C. G. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2005. – Vol. 57, №14. – P. 2010-2032.

34. Huang X., Wang Y., Cai J.P., Ma X.Y., Li Y., Cheng J.W., Wei R.L. Sustained release of 5-fluorouracil from chitosan nanoparticles surface modified intra ocular lens to prevent posterior capsule opacification: an in vitro and in vivo study // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 29, №2. – P. 208-215.

35. Inan Z. D. S., Saraydin S. U. Investigation of the wound healing effects of chitosan on FGFR3 and VEGF immunolocalization in experimentally diabetic rats // *Int. J. Biomed. Mat. Res.* – 2013. – Vol. 1, №1. – P. 1-8.

36. Jain K., Kumar R. S., Sood S., Dhyanaandhan G. Betaxolol hydrochloride loaded chitosan nanoparticles for ocular delivery and their anti-glaucoma efficacy // *Curr. Drug Deliv.* – 2013. – Vol. 10, №5. – P. 493-499.

37. Jethava J. K., Jethava G. K. Design, formulation, and evaluation of novel sustained release bioadhesive in-situ gelling ocular inserts of ketorolac tromethamine // *Int. J. Pharm. Investig.* – 2014. – Vol. 4, №4 – P. 226-232.

38. Kaur I. P., Aggarwal D., Singh H., Kakkar S. Improved ocular absorption kinetics of timolol maleate loaded into a bioadhesive niosomal delivery system // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 248, №10. – P. 1467-1472.

39. Kaur I. P., Kanwar M. Ocular preparations: the formulation approach // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2002. – Vol. 28, №5. – P. 473-493.

40. Kim I.Y., Seo S.J., Moon H.S., Yoo M.K., Park I.Y., Kim B.C., Cho C.S. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications // *Biotechnol. Adv.* – 2008. – Vol. 26, №1 – P. 1-21.

41. Kong M., Chen X. G., Xing K., Park H. J. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review // *Int. J. Food Microbiol.* – 2010. – Vol. 144, №1. – P. 51-63.

42. Kumirska J., Weinhold M. X., Thming J., Stepnowski P. Biomedical Activity of Chitin/Chitosan Based Materials — Influence of Physicochemical Properties Apart from Molecular Weight and Degree of N-Acetylation // *Polymers.* – 2011. – Vol. 3, №4. – P. 1875-1901.

43. Li X., Min M., Du N., Gu Y., Hode T., Naylor M., Chen D., Nordquist R.E., Chen W.R. Chitin, chitosan, and glycosylated chitosan regulate immune responses: the novel adjuvants for cancer vaccine // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013, №2013 – P. 1-6.

44. Li N., Zhuang C. Y., Wang M., Sui C. G., Pan W. S. Low molecular weight chitosan-coated liposomes for ocular drug delivery: in vitro and in vivo studies // *Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 19, №1. – P. 28-35.

45. Li N., Zhuang C., Wang M., Sun X., Nie S., Pan W. Liposome coated with low molecular weight chitosan and its potential use in ocular drug delivery // *Int. J. Pharm.* – 2009. – Vol. 379, №1. – P. 131-138.

46. Leuba J. L., Stossel P. Chitosan and Other Polyamines: Antifungal Activity and Interaction with Biological Membranes // *Chitin in Nature and Technology.* – Plenum Press, New York. -1986. – P. 215-222.

47. López-León T., Carvalho E.L., Seijo B., Ortega-Vinuesa J.L., González D.B. Physicochemical characterization of chitosan nanoparticles: electrokinetic and stability behavior // *J. Colloid Interface Sci.* – 2005. – Vol. 283, №2. – P. 344-351.

48. Mehanna M. M., Elmaradny H. A., Samaha M. W. Mucoadhesive liposomes as ocular delivery system: physical, microbiological, and in vivo assessment // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2010. – Vol. 36, №1. – P. 108-118.

49. Mitra R. N., Han Z., Merwin M., Taai, M. Conley S. M., Naash M. I. Synthesis and characterization of glycol chitosan DNA nanoparticles for retinal gene delivery // *Chemmedchem.* – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 189-196.

50. Muzzarelli R. A. A. Genipin-crosslinked chitosan hydrogels as biomedical and pharmaceutical aids // *Carbohydrate Polymers.* – 2009. – Vol. 77, №1. – P. 1-9.

51. Okamoto Y., Kawakami K., Miyatake K., Morimoto M., Shigemasa Y., Minami S. Analgesic effects of chitin and chitosan // *Carbohydrate Polymers.* – 2002. – Vol. 49, №3. – P. 249-252.

52. Prabu K., Natarajan E. Antihyperglycemic effect of chitosan of podophthalmus vigil in streptozotocin induced diabetic rats // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 352-359.

53. Shinde U. A., Shete J. N., Nair H. A., Singh K. H. Design and characterization of chitosan-alginate microspheres for ocular delivery of azelastine // *Pharm. Dev. Technol.* – 2014. – Vol. 19, №7. – P. 813-823.

54. Singh K. H., Shinde U. A. Chitosan nanoparticles for controlled delivery of brimonidine tartrate to the ocular membrane // *Die Pharmazie.* – 2011. – Vol. 66, №8. – P. 594-599.

55. Subhapradha N., Suman S., Ramasamy P., Saravanan R., Shanmugam V., Srinivasan A., Shanmugam A. Anticoagulant and antioxidant activity of sulfated chitosan from the shell of donacid clam *Donax scortum* (Linnaeus, 1758) // *Int. J. Nutr. Pharm. Neurol. Dis.* — 2013. — Vol.3, №1. — P. 39-45.

56. Ueno H., Mori T., Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2001. — Vol. 52, №2. — P. 105-115.

57. Vijay Wagh D. Chronotherapeutic drug delivery system of antiglaucoma drug forskolin // *Advances in life sciences and health.* — 2014. — Vol. 1, №1 — P. 92-108.

58. Wadhwa S., Paliwal R., Vyas S. P. Nanocarriers in ocular drug delivery: an update review // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15, №23. — P. 2724-2750.

59. Xu T., Yang Y., Yu Y. Efficacy, safety, and biodegradation of a degradable scleral buckle of chitosan-gelatin polymer in rabbits // *Retina.* — 2013. — Vol. 33. — P. 1062-1069.

60. Zhang J., Wang S. Topical use of coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect // *Int. J. Pharm.* — 2009. — Vol. 372, № 1-2. — P. 66-75.

Сведения об авторах

Лозбина Наталья Владимировна — аспирант заочный кафедры офтальмологии с курсом ПО имени проф. М. А. Дмитриева, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, ассистент курса глазных болезней ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ.

Адрес: 656002, г. Барнаул, ул. Советская, г. 8; тел. 8(3852)501871; e-mail: molniya86@mail.ru.

Большаков Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2200412; e-mail:bol.bol@mail.ru

Лазаренко Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с курсом ПО имени проф. М. А. Дмитриева. ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2280619; el.kozina@yandex.ru

Authors

Lozbina Natalya Vladimirovna — Post-graduate Student, Department of Ophthalmology named after Prof. M. A. Dmitriev, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation. Assistant of Department of Ophthalmology of Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 8, Sovetskaya Street, Barnaul, RF, 656002; Phone: 8 (3852) 501871; e-mail: molniya86@mail.ru.

Bol'shakov Igor Nickolaevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; Phone: 8 (391) 220 04 12; e-mail:bol.bol@mail.ru.

Victor Ivanovitch Lazarenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Ophthalmology named after Prof. M. A. Dmitriev, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; Phone: 8 (391) 228 06 19; e-mail: el.kozina@yandex.ru.

© СЕМЁНОВ Э. В., МАЗАЕВ А. В., ЗУКОВ Р. А., КУРТАСОВА Л. М.

УДК 616.62-006.04.037

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Э. В. Семёнов¹, А. В. Мазаев², Р. А. Зуков¹, Л. М. Куртасова¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. — д.м.н., доцент Р. А. Зуков; кафедра клинической иммунологии, зав. — д.м.н., проф. Н. И. Камзалакова;

²КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, гл. врач — к.м.н. А. А. Модестов.

Резюме. В статье описаны современные представления о факторах прогноза течения опухолевого процесса при раке мочевого пузыря. Проведен обзор последних крупных исследований, посвященных изучению прогностической значимости клинико-морфологических и молекулярных факторов, характера проведенного лечения, а также возможности использования интегрированных систем для оценки вероятности рецидива и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, факторы прогноза, маркеры.

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS AT URINARY BLADDER CANCER

E. V. Semenov¹, A. V. Mazaev², R. A. Zukov¹, L. M. Kurtasova¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky,

²Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky.

Abstract. The article describes the current understanding of the factors of prognosis of tumor the bladder cancer. Has been done the review of recent major studies dedicated to the prognostic significance of clinical, morphological and molecular factors, the nature of the treatment, as well as the possibility of using integrated systems to assess the likelihood of recurrence and disease progression.

Key words: bladder cancer, prognostic factors, markers.