

## Возможности применения цитостатиков в офтальмологии

Наталья Юрьевна Белоусова\*, Татьяна Ивановна Полтанова

Приволжский исследовательский медицинский университет,  
г. Нижний Новгород, Россия

### Реферат

Противоопухолевые препараты находят всё более широкое применение в лечении заболеваний органа зрения. Однако практикующие офтальмологи часто сталкиваются с нехваткой информации, касающейся выбора препарата с противоопухолевым действием, его механизма действия, дозировки, методики введения, потенциальных побочных эффектов, включая способы их профилактики. В данном обзоре литературы мы представили современную классификацию противоопухолевых препаратов. Указан механизм действия наиболее часто используемых в офтальмологии иммуносупрессоров (таких, как антимаетаболиты, алкилирующие соединения, противоопухолевые антибиотики, моноклональные антитела). Описаны эффективность и способы введения цитостатиков при терапии внутриглазных опухолей (ретинобластом), для профилактики и лечения пролиферативного синдрома в офтальмохирургии, осложняющего операции по поводу глаукомы, птеригиума и рефракционные вмешательства на роговице, а также составляющего патогенетическую основу пролиферативной витреоретинопатии, помутнения задней капсулы хрусталика. Указаны возможные местные осложнения применения иммуносупрессоров в глазной хирургии (дефекты эпителия, несостоятельность швов, геморрагическая отслойка сосудистой оболочки глаза, прогрессирование катаракты, эндофтальмит, злокачественная глаукома, токсическое воздействие на цилиарное тело, кератопатия, гипотоническая макулопатия). Также освещена проблема использования цитостатических препаратов и иммунодепрессантов в лечении острой и хронической воспалительной патологии органа зрения (например, увеит, нитчатый кератит, аллергический блефароконъюнктивит, поллинозный конъюнктивит и весенний катар, аденовирусный кератоконъюнктивит, розацеа-кератит, глазной пемфигоид, рецидивирующий халязион, склерит, эписклерит, болящая буллезная кератопатия, состояние после пересадки роговицы и рефракционных вмешательств на фиброзной капсуле глаза). Особое внимание уделено вопросу глазного неоваскулогенеза и широкого использования интравитреальных инъекций моноклональных антител (ранибизумаба, афлиберцепта) при ретинопатии недоношенных, хориоидальной неоваскуляризации различного генеза (травматической, миопической, гистоплазмозной), неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации, вторичной неоваскулярной глаукоме, пролиферативной диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отёке. Подчёркнута актуальность поиска новых более эффективных и безопасных лекарственных препаратов с противоопухолевым и иммуносупрессивным действием в офтальмологии, глазной хирургии и медицине в целом.

**Ключевые слова:** цитостатики, офтальмология, пролиферативный синдром, глазной ангиогенез, аутоиммунный увеит, синдром сухого глаза.

**Для цитирования:** Белоусова Н.Ю., Полтанова Т.И. Возможности применения цитостатиков в офтальмологии. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (4): 673–679. DOI: 10.17816/KMJ2019-673.

### Capabilities of cytostatic agents usage in ophthalmology

N.Yu. Belousova, T.I. Poltanova  
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

### Abstract

Antineoplastic drugs are increasingly used in the treatment of diseases of the vision organ. However, practicing ophthalmologists often deal with lack of information about the choice of drugs with anticancer effect, their mechanism

of action, dosage, route of administration, potential side effects including their prevention. Mechanism of action is presented for the most commonly used immunosuppressants in ophthalmology (such as metabolic antagonists, alkylation agents, antineoplastic antibiotics, monoclonal antibodies). Efficiency and routes of administration are described for cytostatics used for the treatment of intraocular tumors (retinoblastoma), for prevention and treatment of proliferative syndrome in ophthalmosurgery complicating the surgery for glaucoma, pterigium and refractive corneal procedures, and presenting the pathogenetic basis of proliferative vitreoretinopathy and posterior lens capsule opacity. Possible local side effects of immunosuppressors in ocular surgery are presented (epithelial and suture defects, hemorrhagic choroidal detachment, cataract progression, endophthalmitis, malignant glaucoma, toxic effect on the ciliary body, keratopathy, hypertensive maculopathy). Also, the issue of the use of cytostatics and immunodepressants for acute and chronic inflammatory eye diseases is discussed (for example, for uveitis, filamentary keratitis, allergic blepharoconjunctivitis, allergic conjunctivitis and spring ophthalmia, adenoviral keratoconjunctivitis, rosacea keratitis, ocular pemphigoid, recurrent chalazion, scleritis, episcleritis, painful bullous keratopathy, state after keratoplasty and refractive surgery of ocular fibrous capsule). Special attention was paid to the eye neovascularization and common use of intravitreal injections of monoclonal antibodies (ranibizumab, aflibercept) for premature infants' retinopathy, choroidal neovascularization of various origin (in trauma, myopia, histoplasmosis), neovascular form of age-related macular dystrophy, secondary neovascular glaucoma, proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Need for search of new more effective and safe medicines with antineoplastic and immunodepressive action is emphasized for ophthalmology, eye surgery and medicine in general.

**Keywords:** cytostatic agents, ophthalmology, proliferative syndrome, ocular angiogenesis, autoimmune uveitis, dry eye syndrome.

**For citation:** Belousova N.Yu., Poltanova T.I. Capabilities of cytostatic agents usage in ophthalmology. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (4): 673–679. DOI: 10.17816/KMJ2019-673.

В настоящее время препараты с иммуносупрессивным механизмом действия находят всё более широкое применение при лечении различной патологии органа зрения. Однако практикующие офтальмологи часто сталкиваются с дефицитом информации, касающейся выбора противоопухолевого лекарственного средства, его механизма действия, способа введения, дозировки, возможных побочных эффектов и путей их профилактики. В представленном обзоре литературе мы попытались обосновать применение противоопухолевых препаратов разных групп для консервативного и хирургического лечения различной патологии органа зрения, подкрепляя теоретические сведения результатами работ отечественных и зарубежных авторов.

Современная классификация цитостатических противоопухолевых препаратов включает в себя следующее [1].

1. Алкилирующие соединения: алкилсульфонаты (бусульфан, тресульфан); этиленимины (тиотепа); комплексные соединения платины (карбоплатин, цисплатин); хлорэтиламины (циклофосфамид, мелфалан и др.); производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.); триазены (дакарбазин).

2. Антиметаболиты: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат, пеметрексед); антагонисты пурина (кладрибин и др.); антагонисты пиримидина (5-фторурацил и др.).

3. Препараты природного происхождения: антибиотики (дактиномицин, митомицин

и др.); ферментные препараты (аспарагиназа); стабилизаторы полимеризации тубулина микротрубочек (доцетаксел); ингибиторы митоза (винбластин, винкристин); ингибиторы топоизомеразы I (иринотекан); ингибиторы топоизомеразы II (тенипозид, этопозид).

4. Гормоны и антагонисты гормонов: андрогены (флуоксиместерон); антагонисты андрогенов (бикалутамид); ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид, анастрозол и др.); глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон); эстрогены (диэтилстильбэстрол); антагонисты эстрогена (фулвестрант, тамоксифен); агонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона гипофиза (гозерелин); аналоги соматостатина (октреотид); прогестины (мегэстрол, медроксипрогестерон); аналоги гормонов щитовидной железы (левотироксин натрия).

5. Таргетные препараты: модуляторы экспрессии генов (ретиноиды, рексиноиды); интерлейкин-2 + дифтерийный токсин (денилейкин дифтитокс); моноклональные антитела (эдерколомаб, трастузумаб); ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (сиролимус); ингибиторы протеасом (бортезомиб); ингибиторы тирозинкиназ (дазатиниб и др.); модификаторы экспрессии рецепторов к ретиноевой кислоте (третиноин); модификаторы биологических реакций; интерфероны (интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b); интерлейкин (алдеслейкин); стимуляторы кроветворения (эпоэтин- $\alpha$ ,  $\beta$  и др.); неспеци-

фические иммуномодуляторы (ленолидомид, талидомид).

7. Прочие препараты: ингибиторы функций коры надпочечников (митотан); бисфосфонаты (памидроновая и золедроновая кислоты); цитопротекторы (амифостин); производные метилгидразина (прокарбазин); фотосенсибилизаторы (порфирин); средства, снижающие количество тромбоцитов (анагрелид); соли (триоксид мышьяка); производные меламина (алтретамин); производные мочевины (гидросимочевина).

В лечении патологии органа зрения наибольшее применение получили антиметаболиты, алкилирующие соединения, противоопухолевые антибиотики, моноклональные антитела.

*Механизм действия противоопухолевых препаратов.* Первым цитостатиком, нашедшим своё применение в офтальмологии, был антиметаболит 5-фторурацил. Механизм действия препарата основан на антагонизме пиримидинового метаболизма [угнетение синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что ведёт к гибели клетки]. Это эффективный ингибитор роста и пролиферации фибробластов, однако он воздействует только на клетки, в которых происходит активный синтез ДНК, то есть в S-фазе клеточного цикла [2].

Алкилирующие соединения (мелфалан) оказывают цитостатический эффект за счёт присоединения их алкильной (метильной) группы к молекулам ДНК. Это приводит к прямому подавлению транскрипции либо к образованию дефектной рибонуклеиновой кислоты и синтезу аномальных белков. Фазовой специфичности препараты этой группы не имеют.

Противоопухолевые антибиотики (митомин) непосредственно воздействуют на ДНК путём интеркаляции (образования вставок между парами оснований), запускают механизм свободнорадикального окисления с повреждением мембран клеток и внутриклеточных структур, нарушением процессов репликации и транскрипции.

Моноклональные антитела впервые были применены в клинической практике в середине 1980-х годов. Они синтезируются иммунными клетками и принадлежат к одному клеточному клону против любого природного антигена. Сегодня их применяют для лечения практически всех типов онкологических заболеваний и рассматривают в качестве таргетных (целевых) лекарственных средств [3]. Их производство происходило как методом иммунизации (формирование иммунного ответа в организме животного), так и синтетическим путём, когда

создают химерные (гибридные) антитела с помощью рекомбинантной технологии [4].

Циклоспорин — мощный иммунодепрессант, выделенный из грибов *Tolypocladium inflatum*. Представляет собой липофильный циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Кроме блокады кальциневрина в Т-лимфоцитах, препарат снижает выброс провоспалительных цитокинов и ингибирует апоптоз клеток конъюнктивы [5].

*Химиотерапия внутриглазных опухолей.* С целью получения максимальной концентрации химиопрепарата при лечении внутриглазных опухолей при условии минимальной общей токсичности в последние годы стали применять метод адресной химиотерапии (интраартериальной, параокулярной и интравитреальной) [6]. Так, ретинобластома наиболее чувствительна к мелфалану из 12 наиболее известных противоопухолевых препаратов (карбоплатин, тиофепан) [7]. Наибольшей биодоступностью и безопасностью обладают интравитреальные инъекции мелфалана в свободном от новообразования квадранте иглой 29G в дозе 0,01 мг, что обеспечивает прямую доставку цитостатика к опухоли и вызывает уменьшение размера, фрагментацию, рубцевание опухоли, деструкцию или резорбцию мелких фокусов [8, 9].

*Применение цитостатиков для профилактики и лечения пролиферативного синдрома в офтальмохирургии.* Одна из проблем в офтальмологии — пролиферативный процесс, осложняющий хирургические вмешательства на органе зрения. Будучи основой восстановления тканей в послеоперационном периоде, избыточная пролиферация становится более нежелательной для структур глаза, снижая эффект оперативного лечения [10].

При хирургическом лечении глаукомы пролиферация тканей в зоне сформированных путей оттока приводит к субконъюнктивальному фиброзу и офтальмогипертензии, что возникает у 15–45% оперированных пациентов. Чаще всего послеоперационная блокада возникает на уровне эписклеры, теноновой капсулы и слизистой оболочки [11, 12].

Для подавления избыточной пролиферации после хирургии глаукомы впервые офтальмохирургами был применён цитостатик 5-фторурацил в виде аппликаций и субконъюнктивальных инъекций [2]. Субконъюнктивальный способ введения препарата применяют как дооперационно, так и после хирургического вмешательства [13, 14].

Предложено вводить 5% раствор фторурацила в дозе 5 мг за 1 день до операции, затем

на 2-й день после и в дальнейшем через день до 5 инъекций, а также в фильтрационную подушку. Добавление к раствору цитостатика (0,05 мл 0,08% трипанового синего) препятствует попаданию препарата в нежелательные места распространения [15]. Аппликационный вариант предусматривает помещение губки, пропитанной 5-фторурацилом, над и под склеральный лоскут интраоперационно. Он обладает эффективностью 56–79% и снижает риск токсического влияния на роговицу и цилиарный эпителий [16].

Антиметаболит более позднего поколения митомицин С в 100–300 раз превосходит 5-фторурацил по своей супрессивной активности, оказывая подавляющее действие на весь цикл пролиферации фибробластов и синтез коллагена. Одновременная аппликация 0,02% препарата под конъюнктивальный и склеральный лоскуты обеспечивает успешность операции в 65–89% случаев [6, 14, 17–19].

Другая патология органа зрения, результаты хирургического лечения которой также часто сопровождаются пролиферативным синдромом и рецидивом заболевания, — птеригиум. Широкое распространение получили интраоперационные аппликации митомицина С и его субконъюнктивальное введение после операции, что позволяет снизить частоту рецидивов до 5% [20–23]. В последнее время широкое распространение находит применение инстилляций циклоспорина А (рестасиса 0,05%) 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев после хирургического лечения птеригиума [24].

Часто используют цитостатики в рефракционной хирургии для профилактики субэпителиального помутнения роговицы («хейза») [25, 26].

В последние годы ведут исследования по изучению эффективности и безопасности применения интравитреального имплантата на основе хитозан-полимерной плёнки, насыщенной 5-фторурацилом, для лечения пролиферативной витреоретинопатии [27].

Разрабатывали применение цитостатиков для профилактики пролиферации и миграции эпителия передней капсулы хрусталика и фибробластов после хирургического лечения катаракты. Однако сложность их дозирования, наличие высокой токсичности и других побочных эффектов сдерживают применение в клинике [28].

Несмотря на то обстоятельство, что первые результаты применения цитостатиков были обнадеживающими, вскоре были обнаружены серьезные осложнения их применения в офтальмохирургии [2, 12, 16, 29]:

- дефекты эпителия;
- гиперфильтрация камерной влаги через конъюнктивальные дефекты;
- несостоятельность швов;
- геморрагическая отслойка сосудистой оболочки глаза;
- прогрессирование катаракты;
- эндофтальмит;
- злокачественная глаукома;
- токсическое воздействие на цилиарное тело;
- кератопатия;
- гипотоническая макулопатия.

*Применение цитостатиков в лечении воспалительной патологии органа зрения.* Стандартом лечения увеитов, ассоциированных с аутоиммунной патологией, служит применение глюкокортикоидов местно и системно [30, 31]. В случае отсутствия ответа пациента на стероидную терапию или при наличии клинически значимых побочных эффектов применяют иммуносупрессоры [32, 33].

В литературе есть данные об эффективности циклоспорина А в комбинированной терапии цитомегаловирусного переднего увеита [34]. Основным показанием к назначению циклоспорина А (0,05%, рестасис) считают синдром сухого глаза, который бывает первичным и вторичным. Последний вариант формируется вследствие хронического воспаления в переднем отрезке глаза (аллергический блефароконъюнктивит более 12 мес, поллинозный кератоконъюнктивит и весенний катар, токсико-аллергический кератоконъюнктивит более 3 мес, субэпителиальные инфильтраты как исход аденовирусного конъюнктивита, нитчатый кератит более 3 мес, болящая буллезная кератопатия, склерит и эписклерит более 3 мес, множественные рецидивирующие халязионы, состояние после кератопластики, рефракционных вмешательств) [35, 36].

Препарат назначают длительно с частотой инстилляций 2 раза в сутки. Однако быстрого регресса воспаления на фоне монотерапии циклоспорином ожидать нельзя, возможно использование инстилляций дексаметазона коротким курсом в начале терапии данным иммунодепрессантом [37]. При иммуноопосредованной форме синдрома сухого глаза наряду с местной терапией можно назначить циклофосфамид системно [38]. Всё большую популярность приобретает использование инстилляций циклоспорина А для лечения розацеа-кератита и глазного пемфигоида [5, 39].

*Применение цитостатиков в лечении глазного неоваскулогенеза.* Аномальный ангиогенез в структурах глаза обусловлен дисбалансом

между проангиогенными факторами [VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста), фактор роста фибробластов, ангиогенин, интерлейкин-8] и антиангиогенными (ангиостатин, эндостатин, фактор пигментного эпителия, фактор тромбоцитов) [40].

В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, продуцентами которого в сетчатке служат клетки пигментного эпителия, астроциты, клетки Мюллера, перициты, ганглионарные клетки. Действуя ауто- и паракринным путём, VEGF стимулирует пролиферацию эндотелия, увеличивает сосудистую проницаемость, вызывает вазодилатацию через усиление синтеза оксида азота.

Механизм действия анти-VEGF-препаратов реализуется через непосредственное связывание с фактором роста (бевацизумаб, ранибизумаб, пегаптаниб), ингибирование экспрессии гена VEGF (бевасираниб) или его рецептора (афлиберцепт). Пегаптаниб (макуген) — селективный препарат, воздействующий на изоформу VEGF-165, которая наиболее ответственна за неоваскуляризацию глаза. Бевацизумаб (авастин) более эффективен, связывает все изоформы VEGF и нейтрализует его.

Наиболее изученным анти-VEGF-препаратом служит ранибизумаб (луцентис), избирательно связывающийся с изоформами VEGF-A и предотвращающий взаимодействие VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелия. Афлиберцепт (эйлиа) действует как растворимый рецепторный белок-ловушка, связывающий не только VEGF-A, но и плацентарный фактор роста [41].

В настоящее время предполагают роль изомеров VEGF в пролиферативной фазе раневого процесса после хирургии глаукомы [42], при ретинопатии недоношенных [43], в развитии отёка макулы и неоваскуляризации сетчатки при сахарном диабете [44], в развитии аномального ретинального ангиогенеза при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации, посттромботической ретинопатии, гистоплазмозной, миопической, посттравматической хориоидальной неоваскуляризации, вторичной неоваскулярной глаукоме, что делает патогенетически обоснованным использование анти-VEGF-препаратов в виде интравитреальных инъекций [45].

Таким образом, на основании проведённого анализа литературы можно сделать вывод, что показания к назначению иммуносупрессивных препаратов в офтальмологии расширяются. Однако высокая частота развития побочных

эффектов при их использовании системно и местно делает актуальным поиск новых более эффективных и безопасных лекарственных средств с противоопухолевым и иммунодепрессивным механизмом действия, а также путей их доставки к патологическому очагу при консервативном и хирургическом лечении патологии органа зрения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Противоопухолевая химиотерапия*. Руководство. Под ред. Р.Т. Скила, пер. с англ. В.С. Покровского, под ред. С.В. Орлова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 1032 с. [Skil R.T. *Protivoopukholevaya khimioterapiya*. Ru-kovodstvo. (Antineoplastic chemiotherapy. Guide.) Ed. by R.T. Skil, per. s angl. V.S. Pokrovskogo, pod red. S.V. Orlova. M.: GEOTAR-Media. 2011; 1032 p. (In Russ.)]
2. Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарёв А.В. и др. Циклоспорин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. *Науч. ж. глаукома*. 2017; 16 (2): 92–100. [Germanova V.N., Volzhanin A.V., Zolotarev A.V. et al. Cyclosporin A in surgical treatment of glaucoma: prospects and opportunities. *Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2017; 16 (2): 92–100. (In Russ.)]
3. Чучалин А.Г. Инновационные лекарственные средства XXI века. *Вестн. РАН*. 2016; 86 (6): 480–483. [Chuchalin A.G. Innovative medicines of 21<sup>st</sup> century. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2016; 86 (6): 480–483. (In Russ.)] DOI: 10.7868/S0869587316060050.
4. Толькова Е.С. Получение моноклональных антител. *Международ. науч.-исслед. ж.* 2015; (6-2): 36–40. [Tol'kova E.S. Production of monoclonal antibodies. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015; (6-2): 36–40. (In Russ.)]
5. Чехова Т.А., Черных В.В. Офтальморозацеа — этиология, патогенез, новые подходы к терапии. *Офтальмохирургия*. 2016; (2): 54–58. [Chekhova T.A., Chernykh V.V. Ocular Rosacea — etiology, pathogenesis, new methods of treatment. *Oftal'mokhirurgiya*. 2016; (2): 54–58. (In Russ.)] DOI: 10.25276/0235-4160-2016-2-54-58.
6. Chan H., Gallie B., Munier F., Beck Popovic M. Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 2005; 18 (10): 55–63. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.002.
7. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Рос. офтальмол. ж.* 2008; 1: 33–38. [Saakyan S.V. Modern treatment of retinoblastoma. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2008; 1: 33–38. (In Russ.)]
8. Frederici T.J. Intravitreal injections: AAO's Focal Points. *Clin. Modules Ophthalmologists*. 2009; 27 (8): 1–12.
9. Боброва Н.Ф., Сорочинская Т.А. Интравитреальная химиотерапия ретинобластомы. *Офтальмол. ж.* 2015; (3): 59–68. [Bobrova N.F., Sorochinskaya T.A. Retinoblastoma intravitreal chemotherapy. *Oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2015; (3): 59–68. (In Russ.)] DOI: 10.31288/oftal molzh201535968.
10. Руссков К.Н., Золотарёв А.В., Милудин Е.С. Фармацевтическая композиция для профилактики пролиферативной клеточной реакции «Митомин-О». *Практ. мед.* 2012; (4): 260–262. [Russkov K.N., Zolotarev A.V., Milyudin E.S. Pharmaceutical composition for

prophylaxis of cell reaction 'Mitomycin O'. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; (4): 260–262. (In Russ.)]

11. Медведев М.А., Дикамбаева М.К., Мамытова Б.М., Эрмекова А.Э. Перспективы применения ингибиторов ангиогенеза в офтальмологии (предварительное сообщение). *Вестн. науки и образования*. 2017; (3): 106–108. [Medvedev M.A., Dikambaeva M.K., Mamytova B.M., Ehrmekova A.Eh. Prospects of angiogenesis inhibitors usage in ophthalmology (preliminary report). *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2017; (3): 106–108. (In Russ.)]

12. Holló G. Wound healing and glaucoma surgery: Modulating the scarring process with conventional antimetabolites and new molecules. *Dev. Ophthalmol*. 2017; 59: 80–89. DOI: 10.1159/000458488.

13. Петров С.Ю., Шмырева В.Ф., Антонов А.А. Способ проведения цитостатической терапии для профилактики избыточного рубцевания после проникающей антиглаукоматозной операции. Патент на изобретение РФ №2336061. Бюлл. от 01.03.2007. [Petrov S.Yu., Shmyreva V.F., Antonov A.A. *The method of cytostatic therapy for scarring prophylaxis after penetrating glaucoma surgery*. Patent for invention RF №2336061. Bulletin issued on 01.03.2007. (In Russ.)]

14. Cui Q.N., Hsia Y.C., Lin S.C. et al. Effect of Mitomycin C and 5-fluorouracil adjuvant therapy on the outcomes of Ahmed glaucomavalve implantation. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2017; 45 (2): 128–134. DOI: 10.1111/ceo.12811.

15. Шмырева В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Пимениди М.К. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии. *Вестн. офтальмол.* 2007; (1): 12–13. [Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Pimenidi M.K. Early controlled cytostatic therapy after glaucoma surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2007; (1): 12–13. (In Russ.)]

16. Медведев И.Б., Слонимский А.Ю., Фалкут О.С., Долгий С.С. Методы профилактики избыточного рубцевания при антиглаукоматозных операциях. *Офтальмология*. 2011; 8 (4): 8–12. [Medvedev I.B., Slonimskiy A.Yu., Falkut O.S., Dolgiy S.S. Prophylaxis of scarring after glaucoma surgery. *Oftal'mologiya*. 2011; 89 (4): 8–12. (In Russ.)]

17. Расчёсков А.Ю., Лоскутов И.А. Современные технологии хирургического лечения рефрактерной глаукомы (обзор литературы). *Офтальмология*. 2012; 9 (1): 4–9. [Raschekov A.Yu., Loskutov I.A. Modern methods of refractory glaucoma surgery (literature review). *Oftal'mologiya*. 2012; 9 (1): 4–9. (In Russ.)]

18. Panarelli J.F., Vinod K., Huang G., Sidoti P.A. Transconjunctival revision with Mitomycin-C following failed trabeculectomy. *J. Glaucoma*. 2016; 25 (7): 618–622. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000408.

19. Garris W.J., Le C., Zurakowski D., Ayyala R.S. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy with Mitomycin C at 2-year follow-up: A longitudinal cohort study. *Indian J. Ophthalmol*. 2018; 66 (1): 66–70. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_543\_17.

20. Порядин В.Р., Достовалов С.М., Сенченко Н.Я., Юрьева Т.Н. Меры профилактики рецидива первичного прогрессирующего птеригиума. *Практ. мед.* 2012; (4): 115–117. [Poryadin V.R., Dostovalov S.M., Senchenko N.Ya., Yur'eva T.N. Prophylaxis of recurrent progressive pterygium. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; (4): 115–117. (In Russ.)]

21. Kam K.W., Kwok R.P., Belin M.W., Young A.L. Long-term density changes in corneal layers after primary pterygium excision with topical Mitomycin-C. *Cornea*. 2016; 35 (8): 1093–1096. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000880.

22. Da Costa Paula C., Julio G., Campos P. et al. Effects of Mitomycin C in early conjunctival inflammation after pterygium surgery. *Curr. Eye Res*. 2017; 42 (5): 696–700. DOI: 10.1080/02713683.2016.1236965.

23. Khan F.A., Awais M., Niazi Sh.P. et al. Effectiveness of preoperative subconjunctival injection of Mitomycin-C in primary pterygium surgery. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2017; 27 (2): 88–91. PMID: 28292385.

24. Gum S.I., Kim Y.H., Jung J.C. et al. Cyclosporine A inhibits TGF- $\beta$ 2-induced myofibroblasts of primary cultured human pterygium fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017; 482 (4): 1148–1153. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.002.

25. Кудряшова Е.В., Мальцев Д.С. Местное применение 0,05% циклоспорина А в качестве вспомогательной терапии при LASIK. *Офтальмохирургия*. 2015; (3): 69–74. [Kudryashova E.V., Mal'tsev D.S. Topical 0.05% Cyclosporin usage as additional treatment after LASIK. *Oftal'mokhirurgiya*. 2015; (3): 69–74. (In Russ.)] DOI: 10.25276/0235-4160-2015-3-69-74.

26. Anumanthan G., Sharma A., Waggoner M. et al. Efficacy and safety comparison between suberoylanilide hydroxamic acid and Mitomycin C in reducing the risk of corneal haze after PRK treatment *in vivo*. *J. Refractive Surg*. 2017; 33 (12): 834–839. DOI: 10.3928/1081597X-20170921-02.

27. Байырханова А.О., Ботабекова Т.К., Семёнова Ю.М. и др. Физико-химические свойства интравитреального имплантата на основе хитозана и полиэтилового спирта, насыщенного 5-фторурацилом. *Соврем. технол. в мед.* 2017; 9 (3): 102–109. [Bayyrkhanova A.O., Botabekova T.K., Semenova Yu.M. et al. Physicochemical properties of intravitreal implant based on chitosan/polyvinil spirit saturated with 5-fluorouracil. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2017; 9 (3): 102–09. (In Russ.)] DOI: 10.17691/stm2017.9.3.14.

28. Бикбов М.М., Акмирзаев А.А. Методы профилактики и лечения послеоперационного помутнения задней капсулы хрусталика (обзор литературы). *РМЖ. Клин. офтальмол.* 2011; (2): 81–83. [Bikbov M.M., Akmirzaev A.A. Methods of postoperative posterior lens capsule opacity prophylaxis (literature review). *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2011; (2): 81–83. (In Russ.)]

29. Shokouhi-Rad S., Alizadeh R., Daneshvar R. Iatrogenic bleb formation and hypotony maculopathy following pterygium surgery with Mitomycin-C. *J. Ophthalmic. Vis. Res*. 2015; 10 (3): 345–347. DOI: 10.4103/2008-322X.170341.

30. Yanai R., Takeda A., Yoshimura T., Sonoda K.H. Pathophysiology and new treatment of uveitis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2014; 37 (2): 74–82. DOI: 10.2177/jsci.37.74.

31. Hornbeak D.M., Thorne J.E. Immunosuppressive therapy for eye diseases: Effectiveness, safety, side effects and their prevention. *Taiwan J. Ophthalmol*. 2015; 5 (4): 156–163. DOI: 10.1016/j.tjo.2015.03.004.

32. Лебедев О.И., Суров А.В., Матненко Т.Ю., Салихов М.М. Иммунотерапия увеитов, ассоциированных с системными заболеваниями. *РМЖ. Клин. офтальмол.* 2013; (2): 69–71. [Lebedev O.I., Surov A.V., Matnenko T.Yu., Salikhov M.M. Immunotherapy of uveitis associated with systemic diseases. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2013; (2): 69–71. (In Russ.)]

33. Smith W.M. Cyclosporine: A historical perspective on its role in the treatment of noninfectious uveitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 2017; 33 (4): 247–262. DOI: 10.1089/jop.2016.0155.

34. Siak J., Chee S.P. Cytomegalovirus anterior uveitis following topical Cyclosporine A. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2017; 27: 1–4. DOI: 10.1080/09273948.2017.1306083.

35. Levy O., Labbé A., Borderie V. et al. Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications. *J. Fr. Ophthalmol.* 2016; 39 (3): 292–307. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.11.008.
36. Labbé A., Baudouin C., Ismail D. et al. Pan-European survey of the topical ocular use of cyclosporine A. *J. Fr. Ophthalmol.* 2017; 40 (3): 187–195. DOI: 10.1016/j.jfo.2016.12.004.
37. Майчук Д.Ю., Васильева О.А., Шокирова М.М. Применение 0,05% циклоспорина при различных заболеваниях глазной поверхности. *Вестн. офтальмол.* 2014; 130 (2): 68–71. [Mauchuk D.Yu., Vasil'eva O.A., Shokirova M.M. 0.05% Cyclosporin usage in ocular surface diseases. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 130 (2): 68–71. (In Russ.)]
38. Кудряшова Ю.И. Современные подходы к терапии иммуноопосредованной формы синдрома «сухого глаза». *РМЖ. Клин. офтальмол.* 2010; (1): 16–20. [Kudryashova Yu.I. Modern methods of immune-mediated form of dry eye syndrome treatment. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2010; (1): 16–20. (In Russ.)]
39. Alonso A., Bignone M.L., Brunzini M., Brunzini R. Ocular autoimmune pemphigoid and cyclosporin A. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2006; 34 (3): 113–115. DOI: 10.1157/13088180.
40. Сургуч В.К., Еричев В.П. Изменение новообразованных сосудов переднего отрезка глаза после антиангиогенной терапии (ангиографическое исследование). *Глаукома.* 2013; 3 (1): 48–52. [Surguch V.K., Erichev V.P. Changes of anterior eye segment new vessels after antiangiogenic therapy (angiographic research). *Glaukoma.* 2013; 3 (1): 48–52. (In Russ.)]
41. Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. *Клин. офтальмол.* 2015; 15 (4): 196–200. [Alpatov S.A. Angiogenesis blockers for the eye diseases treatment. *Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2015; 15 (4): 196–200. (In Russ.)]
42. Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q. et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 40 (8): 773–779. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02798.x.
43. Раджабова А.Б., Карим-Заде Х.Д. Диагностика, лечение и профилактика ретинопатии недоношенных. *Наука молодых.* 2014; (1): 114–123. [Radzhabova A.B., Karim-Zade Kh.D. Diagnostics, treatment and prophylaxis of premature infants retinopathy. *Nauka molodykh.* 2014; (1): 114–123. (In Russ.)]
44. Gupta N., Mansoor S., Sharma A. et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol. J.* 2013; 7: 4–10. DOI: 10.2174/1874364101307010004.
45. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S. et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 99 (2): 220–226. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.