

## **ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИН-СОДЕРЖАЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

**Ходжаев Н.С.<sup>1</sup>, Чупров А.Д.<sup>2</sup>, Смолягин А.И.<sup>3</sup>, Ким С.М.<sup>2</sup>, Пономарева И.В.<sup>2</sup>,  
Королькова М.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, e-mail: filialcentr@mail.ru;

<sup>2</sup>Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Оренбург, e-mail: nauka@ofmntk.ru;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург

Хирургия катаракты относится к возможным факторам, ассоциированным с развитием возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Установлено, что мелатонин обладает противовоспалительными свойствами. Известно, что хирургическое лечение катаракты и прогрессирование развития ВМД связаны с ролью цитокинов в патогенезе ВМД и с происходящим при проведении операции выбросом различных классов медиаторов воспаления, включая цитокины. Цель: на основе клинико-иммунологических исследований оценить эффект мелатонин-содержащей терапии на послеоперационный период после фактоэмульсификации у пациентов с неэкссудативной формой ВМД. Сформированы две группы: 1-я – 40 пациентов с неэкссудативной формой ВМД, принимавших мелатонин в течение 3 месяцев перед хирургией катаракты, 2-я – 40 пациентов, не принимавших мелатонин. Согласно классификации AREDS, пациенты в группах были разделены на 2 подгруппы: AREDS 2 и AREDS 3. Использовали оптическую когерентную томографию для определения центральной толщины сетчатки и объема куба, ультразвуковую биомикроскопию – для определения толщины базиса цилиарного тела и его акустической плотности. Проводилось иммунологическое исследование: содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в слезной жидкости методом ИФА. У пациентов основной группы выраженность воспалительной реакции после операции ниже по сравнению с контрольной группой, при этом статистически значимые различия наблюдаются на протяжении всего периода исследования (по данным показателей центральной толщины сетчатки), через 14 дней (по данным толщины базиса цилиарного тела) и через 1 месяц после операции (по данным показателей объема куба). Прием экзогенного мелатонина также приводил к снижению концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  в слезной жидкости при хирургии катаракты у пациентов из основной группы по сравнению с контрольной группой в течение всего периода наблюдения. Наименее выраженные признаки послеоперационного воспаления наблюдаются у пациентов в основной группе на фоне приема экзогенного мелатонина как по результатам функциональных методов исследования, так и по данным цитокинового профиля в слезной жидкости, что позволяет сделать заключение о противовоспалительном и антиокислительном действии гормона мелатонина.

Ключевые слова: ВМД, катаракта, цитокины, мелатонин, OCT, УБМ.

## **THE EFFECT OF MELATONIN-CONTAINING THERAPY ON THE POSTOPERATIVE PERIOD AFTER PHACOEMULSIFICATION IN PATIENTS WITH NON-EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

**Khodzhaev N.S.<sup>1</sup>, Chuprov A.D.<sup>2</sup>, Smolyagin A.I.<sup>3</sup>, Kim S.M.<sup>2</sup>, Ponomareva I.V.<sup>2</sup>,  
Korolkova M.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, e-mail: filialcentr@mail.ru;

<sup>2</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg branch, Orenburg, e-mail: nauka@ofmntk.ru;

<sup>3</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg

Cataract surgery is one of the possible factors associated with the development of age-related macular degeneration (AMD). It has been found that melatonin has anti-inflammatory properties. It is known that surgical treatment of cataract and the progression of AMD development is associated with the role of cytokines in AMD pathogenesis and with the release of various classes of inflammatory mediators, including cytokines, which occurs during surgery. Aim: on the basis of clinical and immunological studies to evaluate the effect of melatonin-containing therapy on the

postoperative period after phacoemulsification in patients with non-exudative AMD. Two groups were formed: group 1 – 40 patients with non-exudative AMD who took melatonin for 3 months before cataract surgery, group 2 – 40 patients who did not take melatonin. According to the AREDS classification, the patients in the groups were divided into 2 subgroups: AREDS 2 and AREDS 3. Optical coherence tomography was used to determine the central thickness of the retina and cube dimension, and ultrasound biomicroscopy was used to determine the thickness of the ciliary body base and its acoustic density. An immunological study was carried out: the content of IL-1 $\beta$  and IL-8 in the lacrimal fluid by the ELISA method. In patients of the main group, the severity of the inflammatory reaction after the operation is lower than in the control group, while the most statistically significant differences are observed after 14 days (according to the indicators of the central retinal thickness, the thickness of the ciliary body base, acoustic density) and 1 month after the operation (according to cube dimension indicators). The intake of exogenous melatonin also leads to a decrease in the concentrations of the pro-inflammatory cytokines IL-8 and IL-1 $\beta$  in the lacrimal fluid during cataract surgery in patients from the main group, compared with the control one during the entire observation period. The least pronounced signs of postoperative inflammation are observed in patients of the main group while taking exogenous melatonin both according to the results of functional examination methods and according to the cytokine profile in the lacrimal fluid, which allows us to conclude about the anti-inflammatory, antioxidant effect of the hormone melatonin.

---

Keywords: AMD, cataract, cytokines, melatonin, OCT, UBM.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое заболевание, вызывающее изменение в макулярной области сетчатки и приводящее к потере центрального зрения у пациентов пожилого и старческого возраста. В качестве основной причины необратимой потери зрения во всем мире ВМД составляет 8,7% [1]. По классификации Всемирной организации здравоохранения, у большинства пациентов с катарактой средний возраст варьирует между пожилым и старческим, что объясняет наличие сопутствующей офтальмологической патологии, такой как ВМД. В клинической практике достаточно часто встречается сочетание возрастной макулярной дегенерации и катаракты в одном глазу. Данное обстоятельство увеличивает вероятность риска ускоренного развития ятрогенного прогрессирования дегенеративных процессов в макуле после экстракции катаракты. Это, в свою очередь, влечет за собой различные проблемы для офтальмологов, включая этико-правовые, клинические и экономические аспекты. Следовательно, хирургия катаракты относится к возможным факторам, ассоциированным с развитием ВМД [2]. В настоящее время продолжается активная дискуссия относительно возможного влияния неосложненной хирургии катаракты на течение неэкссудативной ВМД. Авторами отмечаются как стабильность ВМД [3], так и случаи ее прогрессирования [4]. Вместе с тем результаты Кокрейновского обзора публикаций, посвященных этому вопросу, указывают на потребность дальнейшего изучения влияния катарактальной хирургии на течение ВМД [5, 6]. При этом в качестве физиологического фактора, обладающего мультимодальным действием, направленным на снижение риска развития ВМД, перспективным представляется изучение возможностей мелатонина. Установлено, что мелатонин обладает противовоспалительными свойствами. Многие авторы считают, что мелатонин – универсальная фармакологическая молекула при лечении воспалительных патофизиологических состояний [7]. В последние годы

показана ключевая роль цитокинов в развитии деструктивно-воспалительных, иммунных и пролиферативных процессов. Также известно, что хирургическое лечение катаракты и прогрессирование развития ВМД тесно связаны с цитокинами. Данные белковые молекулы играют важную роль в патогенезе ВМД и как медиаторы воспаления образуются в большом количестве при хирургическом вмешательстве. Сообщалось о повышенном уровне ряда цитокинов в слёзной жидкости пациентов с различными офтальмологическими заболеваниями, в связи с этим в рамках планирования настоящего исследования важным фактом была возможность определения цитокинов в слёзной жидкости на фоне приема экзогенного мелатонина у пациентов с неэкссудативной формой ВМД при хирургии катаракты [8, 9].

Цель исследования: на основе клинико-иммунологических исследований оценить эффект мелатонин-содержащей терапии на послеоперационный период после факоэмульсификации катаракты у пациентов с неэкссудативной формой ВМД.

### **Материал и методы исследования**

Набор клинического материала проводился в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. После разъяснения условий участия в исследовании все пациенты давали письменное информированное согласие. Обследованы 80 пациентов (80 глаз), из них женщины составляли 63%, мужчины – 37%. Возраст пациентов находился в пределах от 57 до 75 лет и в среднем составлял 63 года. При формировании групп было важно делать их максимально однородными. По этой причине группы были сопоставимы по половым и возрастным характеристикам, а также по сопутствующей патологии. В ходе исследования были сформированы две группы: 1-я (основная) группа – 40 пациентов с неэкссудативной формой ВМД, принимавших мелатонин (3 мг на ночь) в течение 3 месяцев перед операцией по поводу неосложненной сенильной катаракты, 2-я (контрольная) группа – 40 пациентов с неэкссудативной формой ВМД, не принимавших мелатонин. Согласно классификации AREDS, все пациенты были разделены на 2 подгруппы: AREDS 2 (ранняя стадия ВМД) и AREDS 3 (промежуточная стадия ВМД). AREDS 2: основная группа – 29 глаз, контрольная группа – 28 глаз; AREDS 3: основная группа – 11 глаз, контрольная группа – 12 глаз. Препарат назначался пациентам основной группы исходя из их жалоб на бессонницу.

Критерии включения в исследование: пациенты с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ)  $0,36 \pm 0,04$ , плотность ядра хрусталика по Буратто соответствовала 2-й степени, ВМД оценивалась по классификации AREDS, ранняя и промежуточная стадии ВМД – AREDS 2–3, отсутствие интраоперационных осложнений при проведении хирургии катаракты.

Критерии исключения из исследования: офтальмологическая патология (глаукома, воспалительные заболевания глаз, травмы, сосудистые нарушения в анамнезе); сопутствующая соматическая патология (сахарный диабет, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания, эпилепсия, лейкоз, лимфома, хроническая почечная недостаточность); пациенты, принимающие препараты, имеющие противопоказания к применению экзогенного мелатонина согласно инструкции; наличие ранних и поздних осложнений после факоэмульсификации катаракты.

При поступлении проводились стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, периметрия), биомикроскопия переднего отрезка глаза с определением помутнения в хрусталике и характеристики степени плотности ядра хрусталика по классификации Буратто, биомикроскопия глазного дна с асферической линзой 90 D. Для оценки состояния макулярной зоны сетчатки использовали оптическую когерентную томографию (ОКТ) в целях выявления признаков начальной и промежуточной стадий ВМД по классификации AREDS, определения центральной толщины сетчатки (ЦТС) и объема куба (ОК). Исследования проводились с помощью системы оптической спектральной когерентной томографии – Гейдельбергского ретинального ангиографа (Spectralis HRA+OCT). Толщина базиса цилиарного тела (ЦТ) измерялась по перпендикуляру от внутренней поверхности склеры и до отросчатой части ЦТ в 1500 мкм от склеральной шпоры (по методике С.Ј. Pavlin, Э.В. Егоровой, Д.Г. Узунян), акустическая плотность цилиарного тела (%) измерялась относительно плотности склеры исследуемого глаза, которую принимают за 100% [10, 11, 12]. Вышеуказанные показатели оценивались при помощи ультразвукового биомикроскопа (УБМ) – ультразвукового сканера Accutome B-scan plus (США).

Хирургическое вмешательство в виде микроинвазивной факоэмульсификации катаракты выполнялось с разрезом 1,8–2,0 мм на одном глазу с имплантацией Tecnis 1- Piece IOL (материал: гидрофобный акрил с ультрафиолетовым фильтром) фирмы Johnson & Johnson VISION (США) с использованием микроскопа Carl Zeiss Meditec, OPMI Lumera и микрохирургической системы Centurion (Alcon, США).

Лабораторные исследования выполнялись до хирургии senильной катаракты, через 10–14 дней, а также через 1, 3, 6 месяцев после оперативного вмешательства. Исследования проводились на базе кафедры клинической лабораторной диагностики Оренбургского государственного медицинского университета. Для проведения научно-исследовательских работ от всех обследуемых пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала и его дальнейшее использование. Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в слезной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы

«Цитокин» (Россия). Исследования выполнялись в соответствии с инструкций производителя. Результаты анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Labsystems Multiskan» (Finland) при длине волны 450 нм. Лабораторные исследования (определение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в слёзной жидкости) у основной группы проводились 4-кратно: 1-й визит – за 3 месяца до приема мелатонина, 2-й визит – накануне перед оперативным лечением катаракты, 3-й визит – на 3–5-й день после операции, 4-й визит – через 1 месяц после операции. В контрольной группе забор биологического материала выполнялся 3-кратно: 1-й визит – перед операцией, 2-й визит – на 3–5-й день после операции, 3-й визит – через 1 месяц после операции.

Обработку полученных данных проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием статистического пакета «StatSoft STATISTICA 10». Проверка принадлежности показателей закону нормального распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро–Уилка, который выявил ненормальное распределение, что оправдывало применение непараметрических процедур обработки статистических совокупностей. Использовался U-критерий Манна–Уитни, который позволяет выявлять различия в значении параметра между малыми выборками. Результаты данного исследования представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub>).

### Результаты исследования и их обсуждение

Морфофункциональная характеристика пациентов с неэкссудативной формой ВМД оценивалась с помощью визометрии, методов оптической когерентной томографии и ультразвуковой биометрии. Данные представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1

Сравнительная характеристика результатов по данным визометрии в динамике, данные представлены в виде Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Параметр	Визит	Основная группа		Контрольная группа	
		AREDS 2 (n=29)	AREDS 3 (n=11)	AREDS 2 (n=28)	AREDS 3 (n=12)
МКОЗ	1	0,35 (0,25–0,5)	0,25 (0,15–0,5)	0,35 (0,2–0,5)	0,25 (0,2–0,5)
	2	0,85 (0,75–0,9)#	0,8 (0,7–1,0)##	0,85 (0,7–0,9)#	0,8 (0,65–0,9)#
	3	0,9 (0,85–1,0)#	0,85 (0,75–1,0)#	0,9 (0,8–1,0)#	0,8 (0,65–1,0)#
	4	0,9 (0,85–1,0)#	0,8 (0,7–0,9)#	0,9 (0,75–0,9)#	0,75 (0,7–0,9)#
	5	0,9 (0,9–1,0)#	0,75 (0,65–0,9)#	0,85 (0,8–0,9)#	0,70 (0,60–0,85)#

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 при сравнении контрольной группы с основной группой;

# – p<0,05; ## – p<0,01 при сравнении с первым визитом

1-й визит – до операции;

2-й визит – 10–14-й день после операции;

3-й визит – через 1 месяц после операции;

4-й визит – через 3 месяца после операции;

5-й визит – через 6 месяцев после операции.

У пациентов исследуемых групп исходная МКОЗ не отличалась (до операции) и медиана МКОЗ составляла 0,35 у пациентов категории AREDS 2 и 0,25 – у категории AREDS 3. После оперативного лечения катаракты медиана максимально корригированной остроты зрения статистически значимо увеличилась у пациентов всех групп по сравнению с исходными значениями. Не было установлено достоверных различий между основной и контрольной группами пациентов. Тем не менее, показатели МКОЗ в основной группе у пациентов с категорией AREDS 3 на фоне приема экзогенного мелатонина выше по сравнению с пациентами контрольной группы, однако данная тенденция носила недостоверный характер.

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов по данным ультразвуковой биомикроскопии в динамике, данные представлены в виде Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Параметр	Визит	Основная группа		Контрольная группа	
		AREDS 2 (n=29)	AREDS 3 (n=11)	AREDS 2 (n=28)	AREDS 3 (n=12)
Толщина базиса цилиарного тела	1	0,75 (0,73–0,78)	0,76 (0,75–0,79)	0,76 (0,72–0,79)	0,76 (0,72–0,82)
	2	0,82 (0,79–0,88)#	0,84 (0,81–0,89)#	0,89 (0,84–0,92)*#	0,91 (0,86–0,93)*#
	3	0,79 (0,75–0,81)	0,81 (0,78–0,83)	0,78 (0,7–0,79)	0,85 (0,7–0,86)
	4	0,77 (0,73–0,80)	0,79 (0,76–0,82)	0,76 (0,75–0,79)	0,78 (0,75–0,81)
	5	0,76 (0,75–0,79)	0,78 (0,75–0,81)	0,77 (0,73–0,78)	0,77 (0,74–0,81)
Акустическая плотность, % (от исходной дооперационной плотности цилиарного тела)	2	26,17 (25,7–30,2)	28,5 (26,4–31,81)	30,87 (26,98–31,7)	32,4 (27,6–33,2)
	3	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности
	4	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности
	5	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности	соответствует исходной плотности

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01 при сравнении контрольной группы с основной группой;

# – p<0,05; ## – p<0,01 при сравнении с первым визитом

1-й визит – до операции;

2-й визит – 10–14-й день после операции;

3-й визит – через 1 месяц после операции;

4-й визит – через 3 месяца после операции;

5-й визит – через 6 месяцев после операции.

По данным ультразвуковой биомикроскопии до операции цилиарное тело имело характерную треугольную или булавовидную форму. Исходные значения медианы толщины базиса цилиарного тела до оперативного лечения катаракты между основной и контрольной группами не различались. Через 10–14 дней после оперативного лечения толщина цилиарного тела по сравнению с исходными дооперационными значениями увеличилась во всех группах: в основной группе на фоне приема экзогенного мелатонина у пациентов категории AREDS 2 – на 9,3% (p<0,05), у пациентов категории AREDS 3 – на 10,52% (p<0,05); в контрольной группе – у пациентов категории AREDS 2 – на 17,1% (p<0,05), у пациентов категории AREDS 3 – на 19,73% (p<0,05). При сравнении групп установлено статистически значимое увеличение показателя

толщины цилиарного тела в контрольной группе относительно основной группы через 10–14 дней после операции на 8,5% (пациенты категории AREDS 2,  $p<0,05$ ) и на 8,3% (пациенты категории AREDS 3,  $p<0,05$ ). Наблюдаемое увеличение толщины цилиарного тела в период после операции закономерно и связано с развитием острой воспалительной реакции.

Через 1, 3, 6 месяцев показатели толщины цилиарного тела возвращались к исходным значениям, статистических различий между группами и внутри каждой группы не выявлено.

Исходная акустическая плотность цилиарного тела вычислялась относительно плотности склеры исследуемого глаза, которую принимали за 100%, а в динамике послеоперационного периода акустическая плотность оценивалась относительно исходного дооперационного значения (%). Изменение толщины цилиарного тела сопровождалось уменьшением его акустической плотности, которая снижалась на 3–14-й день после операции в контрольной группе до 30,87% (AREDS 2) и 32,4% (AREDS 3); в основной группе – до 26,17% (AREDS 2) и 28,5% (AREDS 3), при этом статистически значимых различий между группами не выявлено. Через 1 месяц значения акустической плотности возвращались к исходному уровню и сохранялись весь оставшийся период наблюдения (через 3 и 6 месяцев). Полученные данные соответствуют результатам других исследований [13].

Таблица 3

Сравнительная характеристика результатов по данным ОКТ в динамике,  
данные представлены в виде Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>)

Параметр	Визит	Основная группа		Контрольная группа	
		AREDS 2 (n=29)	AREDS 3 (n=11)	AREDS 2 (n=28)	AREDS 3 (n=12)
Центральная толщина сетчатки	1	278 (249,5–284)	281 (259–284)	283 (274–289)	293 (273–314)
	2	284 (271–296)	289 (281–309)	296 (283,5–318)*	307 (293,5–317)*
	3	278 (246–286)	288 (274–288)	293 (267–304)**	299 (287–306)**
	4	276 (266–287)	282 (278–283)	298,5 (301,2–303,7)*	308,5 (303,2–313,5)*
	5	276 (274–288)	284 (276–289)	305 (299–309)*	307 (300–312)*
Объем куба, мм	1	7,89 (7,78–8,67)	8,36 (7,88–8,76)	7,91 (7,90–8,61)	8,39 (8,07–8,77)
	2	8,6 (8,48–8,90)	8,76 (8,60–8,97)	8,65 (8,62–8,98)	8,75 (8,74–9,10)
	3	8,20 (7,88–8,80)	8,37 (8,25–8,63)	8,61 (8,37–8,65)	8,71 (8,69–8,75)*
	4	7,91 (8,02–8,23)	8,21 (8,12–8,58)	8,64 (8,38–8,71)	8,68 (8,59–8,71)
	5	7,95 (8,01–8,73)	8,37 (8,23–8,57)	8,62 (7,9–8,78)	8,69 (8,3–8,84)

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$  при сравнении контрольной группы с основной группой;

# –  $p<0,05$ ; ## –  $p<0,01$  при сравнении с первым визитом

1-й визит – до операции;

2-й визит – 10–14; день после операции;

3-й визит – через 1 месяц после операции;

4-й визит – через 3 месяца после операции;

5-й визит – через 6 месяцев после операции.

Исходя из данных оптической томографии показатели медианы центральной толщины сетчатки и объема куба изменялись в динамике до операции, через 14 дней и через 1, 3, 6 месяцев

после операции. В основной и контрольной группах перед операцией показатели ЦТС и ОК достоверно не различались и имели практически одинаковый исходный уровень. Установлено, что у пациентов контрольной группы показатели ЦТС статистически значимо выше по сравнению с пациентами основной группой за весь период наблюдения. У пациентов контрольной группы категории AREDS 2 на 3–14-й день после операции и через 1, 3, 6 месяцев после операции данный показатель повысился на 4,22% ( $p<0,05$ ), 5,39% ( $p<0,01$ ), 7,97% ( $p<0,05$ ) и 2,8% ( $p<0,05$ ) соответственно, у пациентов контрольной группы категории AREDS 3 – на 6,2% ( $p<0,05$ ), 3,8% ( $p<0,01$ ), 9,2% ( $p<0,05$ ) и 8,1% ( $p<0,05$ ) соответственно.

Установлено, что объем куба в контрольной группе у пациентов категории AREDS 3 был статистически значимо выше, чем в основной группе, на 4,06% ( $p<0,05$ ) через 1 месяц после операции.

При сравнении исходных данных (1-й визит) с последующими визитами внутри каждой группы не было установлено статистически значимых изменений в параметрах оптической когерентной томографии во всех исследуемых группах.

В ходе проведенного исследования оценивалась динамика концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в слезной жидкости у пациентов до и после хирургии катаракты. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика содержания ИЛ-8 (пг/мл) и ИЛ-1 $\beta$  (пг/мл) в слезной жидкости у пациентов основной и контрольной групп, данные представлены в виде Ме (Q25-Q75)

Группа	Визит	ИЛ-8	ИЛ-1 $\beta$
Основная	1-й (за 3 месяца до приема мелатонина)	54,9 (34,6–89,7)	4,3 (2,3–6,2)
	2-й (накануне перед операцией)	34,7 (12,3–67,1)	1,9 (0,8–3,4)
	3-й (на 3–5-й день после операции)	49,9 (29,4–88,8)	3,2 (1,1–5,9)
	4-й (через 1 месяц после операции)	28,7 (9,6–52,5)	2,2 (1–4,8)
Контрольная	1-й (накануне перед операцией)	55,9 (32,8–90,2)**	4,4 (2,6–7,3)**
	2-й (на 3–5-й день после операции)	65,2 (33,5–96,3)*	4,1 (2,2–7)*
	3-й (через 1 месяц после операции)	37,8 (13,7–63,4)	2,9 (0,7–5,6)

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$  при сравнении контрольной группы с основной группой

Обнаружено, что при первом визите концентрация в слезной жидкости ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  у пациентов в обеих группах не имела достоверных различий.

Перед операцией уровень ИЛ-8 в контрольной группе при 1-м визите был статистически значимо выше аналогичного показателя в основной группы с учетом приема мелатонина в течение 3 месяцев (2-й визит) на 58,2% ( $p < 0,01$ ). Содержание ИЛ-1 $\beta$  у пациентов в контрольной группе (1-й визит) статистически значимо выше, чем у пациентов в основной группе (2-й визит), – на 131 % ( $p < 0,01$ ).

На 3–5-й день после операции концентрация ИЛ-8 в обеих группах повысилась, однако его уровень в контрольной группе (2-й визит) был статистически значимо выше (на 30,6%,  $p < 0,05$ ) относительно основной группы (3-й визит). Содержание ИЛ-1 $\beta$  у лиц в основной группе (3-й визит) повысилось, однако было статистически значимо ниже, чем у пациентов в контрольной группе (2-й визит) – на 28,1% ( $p < 0,05$ ).

Через 1 месяц после операции содержание интерлейкинов у пациентов в обеих группах статистически значимо не различалось.

Полученные результаты визометрии показали, что после оперативного лечения катаракты медиана МКОЗ статистически значимо увеличилась у пациентов обеих групп по сравнению с 1-м визитом. Данный факт фиксировался через 1 месяц после факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ, а также через 3 и 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). Однако не было выявлено статистически значимой разницы между основной и контрольной группами пациентов. Тем не менее, показатели МКОЗ в основной группе у пациентов с категорией AREDS 3 на фоне приема экзогенного мелатонина были выше по сравнению с контрольной группой. Таким образом, визометрия не может служить основным методом оценки динамики терапии при ВМД.

Анализ данных толщины базиса цилиарного тела и акустической плотности, центральной толщины сетчатки и объема куба свидетельствует, что при приеме мелатонина у пациентов из основной группы с неэкссудативной формой ВМД выраженность воспалительной реакции после неосложненной хирургии катаракты ниже по сравнению с пациентами контрольной группы, при этом статистически значимые различия наблюдаются на протяжении всего периода исследования (по данным показателей центральной толщины сетчатки), через 14 дней (по данным толщины базиса цилиарного тела) и через 1 месяц после операции (по данным показателей объема куба).

Увеличение толщины цилиарного тела со снижением его акустической плотности после проведенной хирургии сенильной катаракты можно расценивать как акустические признаки послеоперационного воспаления (отека) [14]. Следует отметить, что более выраженная воспалительная послеоперационная реакция наблюдалась в контрольной группе по сравнению с основной, что может свидетельствовать о противовоспалительном характере гормона

мелатонина. Анализ изменений в центральной сетчатке может свидетельствовать не только о противовоспалительных свойствах, но и о возможности рассматривать гормон мелатонин как универсальную молекулу, обладающую антиокислительными и антиапоптотическими свойствами и способную защищать сетчатку от окислительного стресса после операции [15]. Было показано, что при хирургическом лечении катаракты у пациентов с неэкссудативной формой ВМД наблюдалось повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8) на 3–5-е сутки после операции, что соответствует данным научной литературы [16]. Прием мелатонина также приводил к снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  в слезной жидкости при хирургии катаракты у пациентов из основной группы по сравнению с контрольной в течение всего периода исследования, что позволяет сделать заключение о его противовоспалительных свойствах [17, 18].

### **Выводы**

По данным УБМ установлено статистически значимое увеличение медианы толщины цилиарного тела на 10–14-й день после оперативного лечения катаракты по сравнению с исходными показателями как внутри каждой группы, так и в сравнении между обеими группами ( $p < 0,05$ ). Изменения толщины цилиарного тела сопровождались уменьшением его акустической плотности. Данный показатель снижался на 3–14-й день после операции в контрольной группе, при этом статистических различий между группами не выявлено.

При приеме экзогенного мелатонина отмечались различия в показателях центральной толщины сетчатки и объема куба по данным ОКТ. Установлено, что в контрольной группе показатели ЦТС статистически значимо выше по сравнению с основной группой за весь период наблюдения. Установлено, что объем куба в контрольной группе у пациентов категории AREDS 3 был статистически значимо выше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), через 1 месяц после операции.

Назначение мелатонин-содержащей терапии в течение 3 месяцев перед операцией в основной группе способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с неэкссудативной формой ВМД при оперативном лечении катаракты на весь период исследования по сравнению с контрольной группой.

### **Заключение**

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что наиболее выраженные признаки воспаления выявлены в течение первого месяца после операции. При этом наименее выраженные изменения наблюдались у пациентов в основной группе на фоне приема мелатонина как по результатам функциональных методов исследования, так и по данным цитокинового профиля в

слёзной жидкости, что позволяет сделать заключение о противовоспалительном, антиокислительном действии гормона мелатонин.

### Список литературы

1. Jonas J.B., Cheung C.M.G., Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia Pac J. Ophthalmol (Phila)*. 2017. vol.6. no. 6. P.493-497. DOI: 10.22608/APO.2017251.
2. Астахов Ю.С., Даль Н.Ю., Чистякова Н.В. Сравнительный анализ течения влажной формы возрастной макулярной дегенерации в глазах с начальной катарактой и в глазах, перенесших фактоэмульсификацию // *Офтальмологические ведомости*. 2014. Т. 7. № 4. С. 27-32.
3. Ehmann D.S., Ho A.C. Cataract surgery and age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017. vol. 28. no.1. P. 58-62. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000331.
4. Gudauskienė G., Povilaitytė I., Šepetauskienė E., Žaliūnienė D. Phacoemulsification Induced Changes of Choroidal Thickness in Eyes with Age-Related Macular Degeneration. *Medicina*. 2020. vol. 56. no. 5. P. 252. DOI: 10.3390/medicina56050252.
5. Casparis H., Lindsley K., Kuo I.C., Sikder Sh., Bressler N.M. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. no.2. CD006757. DOI: 10.1002/14651858.CD006757.pub4.
6. Liu Y., Cai Q. Does Cataract Surgery Improve the Progression of Age-Related Macular Degeneration? A Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2020. Article ID 7863987. DOI: 10.1155/2020/7863987.
7. Mauriz J.L., Collado P.S., Veneroso Ch., Reiter R.J., González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J. Pineal Res*. 2013. vol. 54. no. 1. P. 1-14. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x.
8. Mimura T., Funatsu H., Noma H., Shimura M., Kamei Y., Yoshida M., Kondo A., Watanabe E., Mizota A. Aqueous Humor Levels of Cytokines in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2019. vol. 241. no. 2. P.81-89. DOI: 10.1159/000490153.
9. Chu L., Wang B., Xu B., Dong N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Molecular Vision*. 2013. vol. 19. P. 2418–2425.
10. Pavlin C.J., Harasiewicz K., Eng P., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. *Am. J. of Ophthalmol*. 1992. vol. 113. P. 381-389.

11. Егорова Э.В., Толчинская А.И., Узунян Д.Г., Саруханян А.А. Информативность ультразвуковой биомикроскопии в диагностике псевдоэксфолиативного синдрома // РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2006. № 2. С. 50.
12. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М.: Издательский центр «Микрохирургия глаза», 2007. 128 с.
13. Полянская Е.Г. Анатомо-топографические особенности переднего сегмента глаза после неосложненной факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы при псевдоэксфолиативном синдроме: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 140 с.
14. Егорова Э.В., Файзиева У.С., Морозова Т.А., Полянская Е.Г., Узунян Д.Г. Анатомо-топографические особенности переднего сегмента артифакичного глаза на фоне псевдоэксфолиативного синдрома по данным ультразвуковой биомикроскопии // Офтальмохирургия. 2011. № 1. С. 53-58.
15. Mehrzadi S., Nemati K., Reiter R.J., Hosseinzadeh A. Mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration: melatonin as a potential treatment. *Expert Opin Ther Targets*. 2020. vol. 24. no. 4. P. 359-378. DOI: 10.1080/14728222.2020.1737015.
16. Арбеньева Н.С., Чехова Т.А., Братко В.И., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Повещенко О.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Влияние комплексного лечения с использованием тромботцитарной аутоплазмы на клинико-лабораторные показатели с эндогенным увеитом и макулярным отеком // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39. № 5. С. 110–118.
17. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Бейшенова Г.А. Влияние инстилляций мелатонина и дексаметазона на клиническое течение увеита и биохимические процессы во влаге передней камеры (экспериментальное исследование) // Российская педиатрическая офтальмология. 2016. Т. 11. № 1. С. 29–34.
18. Арушунян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина // Клиническая медицина. 2013. № 7. С. 18-22.