

## Влияние мелатонина на продукцию провоспалительных цитокинов при хирургии катаракты у пациентов с неэкссудативной формой ВМД

Н.С. Ходжаев<sup>1</sup>, А.Д. Чупров<sup>2</sup>, А.И. Смолягин<sup>3</sup>, А.Н. Трунов<sup>4</sup>, С.М. Ким<sup>2</sup>, Ю.В. Филиппова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Оренбургский филиал;

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

<sup>4</sup>ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал

### РЕФЕРАТ

**Актуальность.** В последние годы в различных областях медицины, включая офтальмологию, проводятся исследования, связанные с изучением роли мелатонина и цитокинов при развитии различных патологических процессов.

**Цель.** Изучить влияние мелатонинсодержащей терапии на концентрацию провоспалительных цитокинов, мелатонина в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с неэкссудативной формой возрастной макулярной дегенерации при хирургии неосложненной сенильной катаракты.

**Материал и методы.** В ходе исследования были сформированы 2 группы: 1-я (основная) группа – 40 пациентов, принимавших препарат «Мелаксен» (3 мг на ночь) в течение 3 мес. перед операцией; 2-я (контрольная) группа – 40 пациентов, не принимавших мелатонин перед операцией. Лабораторные исследования образцов крови и слезной жидкости на гормон мелатонин и цитокины (ИЛ-1β и ИЛ-8) проводились с помощью иммуноферментного анализа.

**Результаты.** При приеме экзогенного мелатонина у пациентов основной группы концентрация мелатонина в сыворотке крови и слез-

Офтальмохирургия. 2020;3: 31–39.

ной жидкости была достоверно выше весь период наблюдения, по сравнению с больными контрольной группы. Также мелатонинсодержащая терапия способствовала снижению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1β. Корреляционный анализ уровня цитокинов и содержания мелатонина в слезной жидкости у пациентов обследуемых групп выявил достоверно более высокую обратную связь перед операцией и достоверно более слабую и прямую после оперативного вмешательства.

**Выводы.** Повышение концентрации мелатонина в слезной жидкости после операции по поводу сенильной катаракты в обеих группах свидетельствует о возможном повышении его продукции в ответ на хирургическое лечение и направлено на снижение активности местного воспалительного процесса. Полученные результаты позволяют сделать заключение о противовоспалительном действии мелатонина.

**Ключевые слова:** *возрастная макулярная дегенерация, катаракта, мелатонин, цитокины.* ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

### ABSTRACT

#### The effect of melatonin on the production of pro-inflammatory cytokines in cataract surgery in patients with non-exudative AMD

N.S. Khodzhaev<sup>1</sup>, A.D. Chuprov<sup>2</sup>, A.I. Smolyagin<sup>3</sup>, A.N. Trunov<sup>4</sup>, S.M. Kim<sup>2</sup>, Yu.V. Filippova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow;

<sup>2</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg branch;

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

<sup>4</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk branch

**Background.** In recent years, the studies concerning the role of melatonin and cytokines in the development of various pathological processes have been conducted in various fields of medicine, including ophthalmology.

**Purpose.** To study the effect of melatonin-containing therapy on the concentration of pro-inflammatory cytokines, melatonin in the lacrimal fluid and melatonin in the blood serum in patients with non-exudative AMD in the course of surgery for uncomplicated senile cataract.



**Material and methods.** During the study, 2 groups have been formed: group 1 (main group) – 40 patients who took the drug «Melaxen» (3 mg at night) for 3 months before the surgery; group 2 (control group) – 40 patients who did not take melatonin before the surgery. Laboratory studies of blood samples and tear fluid for the hormone melatonin and cytokines (IL-1 $\beta$  and IL-8) were carried out using enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** When taking exogenous melatonin in patients of the main group, the concentration of melatonin in blood serum and lacrimal fluid was significantly higher during the entire observation period, compared with the control group patients. Also, melatonin-containing therapy contributed to a decrease in the concentration of pro-inflammatory IL-8 and IL-1 $\beta$  cytokines. A correlation analysis of the level of cytokines and

the content of melatonin in lacrimal fluid of the examined groups patients revealed a significantly higher feedback before surgery and significantly weaker and direct after the surgery.

**Conclusion.** An increase in the concentration of melatonin in the lacrimal fluid after surgery for senile cataract in both groups indicates a possible increase in its production in response to surgical treatment and is aimed at reducing the activity of the local inflammatory process. The obtained results allow us to conclude that melatonin has an anti-inflammatory effect.

**Key words:** *age-related macular degeneration, cataract, melatonin, cytokines.* ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned**

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2020;3: 31–39.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является распространенным хроническим прогрессирующим дегенеративным поражением макулы, которое ведет к потере центрального зрения у пожилых лиц [1, 2].

Учитывая частое сочетание ВМД и катаракты в одном глазу пациента, возникает вероятность развития риска ускоренного ятрогенного прогрессирования дегенеративных процессов в макулярной области после оперативного удаления хрусталика, что влечет за собой серьезные медико-социальные и экономические проблемы [3, 4].

В последние годы показана ключевая роль цитокинов в развитии деструктивно-воспалительных, иммунных, пролиферативных процессов. Известно, что цитокины являются белковыми медиаторами межклеточных взаимодействий, которые продуцируются различными клетками организма, включая эндотелиоциты, фибробласты, макрофаги, лимфоциты, стромальные клетки и др.,

и в зависимости от своих свойств, выполняют различные регуляторные функции в норме и при развитии патологических процессов [5–7].

По данным научной литературы, оперативное лечение катаракты некоторые авторы относят к возможным факторам риска, способным привести к прогрессии развития ВМД, и связывают это как с ролью цитокинов в патогенезе ВМД, так с происходящим при проведении операции выбросом различных классов медиаторов воспаления, включая цитокины, и возможным последующим повреждением гематоофтальмического барьера [8].

В рамках планирования настоящего исследования для нас был важным факт возможности определения цитокинов в слезной жидкости (СЖ) и выявленные рядом авторов их изменения при офтальмопатологии [9, 10].

В последние годы в различных областях медицины, включая офтальмологию, проводятся исследования, связанные с изучением свойств мелатонина и его влиянием на механизмы развития различных патологических процессов.

Известно, что мелатонин регулирует циркадные ритмы, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, влияет на митохондриальные дисфункции [11, 12].

В исследованиях показано, что мелатонин способен влиять на каскад арахидоновой кислоты, ограничивая развитие процессов свободнорадикального окисления и участвуя в регуляции иммунного реагирования [13], подавляет экспрессию ряда провоспалительных цитокинов [14], а также способен снижать проницаемость тканевых барьеров, в том числе гематоофтальмического [13–16].

Существуют данные научной литературы, свидетельствующие о роли оксидативного стресса в механизмах развития многих возраст-ассоциированных заболеваний органа зрения, включая катаракту, глаукому, ВМД и диабетическую ретинопатию [17–20]. В исследованиях показано, что мелатонина в течение 3 мес. у пациентов с ВМД снижал скорость прогрессии патологического процесса [21, 22], а его профилактическое использование уменьшало риск осложнений после факоэмульсификации катаракты у собак, благодаря противовоспалительному эффекту [16]. При этом показана возможность определения мелатонина в СЖ [23].

Вышеизложенное свидетельствует о перспективности использова-

## Для корреспонденции:

Трунов Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, гл. науч. сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»  
ORCID ID: 0000-0002-7592-8984. E-mail: trunov1963@yandex.ru

ния мелатонина для профилактики осложнений при хирургии катаракты у пациентов с неэкссудативной формой ВМД и сформулировать цель настоящего исследования.

## ЦЕЛЬ

Изучить влияние мелатонинсодержащей терапии (Мелаксен) на концентрацию провоспалительных цитокинов, мелатонина в СЖ и сыворотке крови у пациентов с неэкссудативной формой ВМД при хирургии катаракты.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование, которое проводилось в период с февраля 2017 г. по ноябрь 2019 г. на базе Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России вошли 80 пациентов. Средний возраст пациентов составил  $67,3 \pm 0,69$  года.

Были сформированы 2 группы: 1-я (основная) группа – 40 пациентов с неэкссудативной формой ВМД, принимавшие мелатонин (Мелаксен 3 мг на ночь) в течение 3 мес. перед операцией по поводу неосложненной сенильной катаракты; 2-я (контрольная) группа – 40 пациентов с неэкссудативной формой ВМД, не принимавших мелатонин перед операцией по поводу неосложненной сенильной катаракты. Мелаксен назначался пациентам основной группы, исходя из их жалоб на бессонницу.

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, обладающие угнетающим действием на ЦНС, бета-адреноблокаторы,

ингибиторы МАО, глюкокортикостероиды (ГКС) и циклоспорин).

Офтальмологическое обследование включало определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), тонометрию, биомикроскопию переднего, заднего отделов глаза с асферическими линзами 60 и 90 D. МКОЗ в 1-й и 2-й группах (основной и контрольной) до операции по поводу сенильной катаракты составляла  $0,36 \pm 0,04$ . При биомикроскопии переднего отрезка диагностировалась сенильная ядерная катаракта.

Наличие друз, ранних проявлений ВМД подтверждалось с помощью фоторегистрации заднего дна и аутофлюоресценции (цифровая ретинальная камера CX-1, Canon Digital retina camera, MYD/NM), Гейдельбергский Ретинальный ангиограф (HRA classic, HRA2 и Spectralis HRA+OCT), оптической когерентной томографией (ОКТ) с использованием теста Macular Cube  $512 \times 128$ , для более полной визуализации мелких структур использовался линейный скан HD 5 Line Raster (оптическая спектральная когерентная томография Система Cirrus 5000 HD – OST, Carl Zeiss, Германия).

При биомикроскопии заднего отрезка с асферическими линзами 60 и 90 D, проведении ОКТ в 2 группах клиническая картина заднего дна соответствовала неэкссудативной форме по классификации AREDS2-3 ВМД начальной и промежуточной стадии.

Факоэмульсификация неосложненной сенильной катаракты с имплантацией интраокулярной линзы выполнялась на аппарате Centurion (Alcon). Послеоперационный период прошел без осложнений соответственно срокам и объему вмешательства. Острота зрения в обеих группах после операции составляла  $0,8 \pm 0,04$ .

Забор слезы проводили из нижнего конъюнктивального свода глаза в сухую герметичную пробирку Эппендорф в количестве 0,5 мл, забор крови проводился по стандартной методике.

Биоматериал забирали в период с 22:00 по 23:00 (время максимальной концентрации мелатонина в крови). Пробы хранились при  $t = -30^\circ$ .

Забор крови и СЖ на гормон мелатонин и цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 в СЖ у пациентов основной группы проводился четырехкратно: 1-й визит – за 3 мес. до приема мелатонина, 2-й визит – пробирку – накануне перед оперативным лечением катаракты, 3-й визит – на 3–5-й день после операции, 4-й визит – через 1 мес. после операции. В контрольной группе забор биологического материала выполнялся трехкратно – перед операцией, на 3–5-й день и через 1 мес. после операции.

Лабораторные исследования выполнялись на базе кафедры клинической лабораторной диагностики ОрГМУ.

Содержание мелатонина в СЖ и сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали тест-систему: Melatonin ELISA Kit (США). Содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 в СЖ – методом ИФА с использованием тест-системы «Цитокин» (Россия). Исследование выполнялось на тест-системах согласно инструкции производителя. Результаты ИФА регистрировали на вертикальном фотометре Labsystems Multiskan (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Полученные результаты концентрации мелатонина выражали в нанogramмах на миллилитр, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 – в пикограммах на миллилитр.

У всех обследованных пациентов было получено информированное согласие на забор биологического материала и его использование для научно-исследовательских работ.

Статистическая обработка результатов проведена с применением пакетов прикладных программ MS Excel 2010 и Statistica v. 6.0. Проверка принадлежности показателей закону нормального распределения проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка, который выявил ненормальное распределение. В связи с этим в исследовании были использованы методы непараметри-

Таблица 1

**Динамика содержания мелатонина (нг/мл) в сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп (Me [Q1; Q3])**

Table 1

**Dynamics of melatonin content (ng/ml) in blood serum in individuals of the main and control groups (Me [Q1; Q3])**

Показатель Index	Основная группа (n=40) Main group (n=40)				Контрольная группа (n=40) Control group (n=40)		
	1-й визит (за 3 мес. до приема мелатонина) 1st visit (3 months before taking melatonin)	2-й визит (накануне перед операцией после приема мелатонина 3 мес.) 2nd visit (the day before the surgery after taking melatonin for 3 months)	3-й визит (на 3–5-й день после операции) 3rd visit (3–5 days after the surgery)	4-й визит (через 1 мес. после операции) 4th visit (1 month after the surgery)	1-й визит (накануне перед операцией) 1st visit (the day before the surgery)	2-й визит (на 3–5-й день после операции) 2nd visit (3–5 days after the surgery)	3-й визит (через 1 мес. после операции) 3rd visit (1 month after the surgery)
UQ	0,017	0,044	0,069	0,081	0,019	0,015	0,011
Me	0,086	0,114	0,138	0,192	0,089*	0,054**	0,025**
LQ	0,139	0,154	0,197	0,226	0,142	0,081	0,034

Примечание: в таблице 1 обозначены достоверные отличия по уровню U-критерий Манна – Уитни содержания мелатонина у пациентов основной (2-й визит) и контрольной (1-й визит) групп;

\* – достоверность различий на уровне 0,05 у пациентов основной (3-й визит) и контрольной (2-й визит) групп;

\*\* – достоверность различий на уровне 0,01 у пациентов основной (4-й визит) и контрольной (3-й визит) групп;

\*\* – достоверность различий на уровне 0,01.

Note: table 1 shows significant differences in the level of the Mann – Whitney U-test of melatonin content in patients of the main (2nd visit) and control (1st visit) groups;

\* – significance of differences at the level of 0.05 in patients of the main (3rd visit) and control (2nd visit) groups;

\*\* – significance of differences at the level of 0.01 in patients of the main (4th visit) and control (3rd visit) groups;

\*\* – significance of differences at the level of 0.01.

ческой статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей Me [Q1; Q3]. Корреляционная зависимость была оценена посредством расчета коэффициента корреляции по Спирмену. Статистически значимыми различиями считали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования оценивалась динамика концентрации мелатонина в сыворотке крови и СЖ у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от визита. Полученные данные представлены в *таблице 1*.

Как видно из *таблицы 1*, концентрация мелатонина в сыворотке крови у пациентов основной (до приема мелатонина – 1-й визит) и контрольной (1-й визит) групп статистически значимо не различалась и имела примерно одинаковый исходный уровень.

Установлено, что непосредственно перед операцией уровень мелатонина в сыворотке крови у пациентов основной группы через 3 мес. после приема мелатонина (2-й визит) статистически значимо выше, чем в контрольной (1-й визит) на 22% ( $p < 0,05$ ). На 3–5-й день после операции показатели мелатонина в сыворотке крови у пациентов основной группы (3-й визит) достоверно выше на 61% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой (2-й визит). Через месяц после операции уровень мелатонина в сыворотке крови

у пациентов основной группы (4-й визит) статистически значимо выше почти в 4 раза (на 87%) уровня мелатонина в сыворотке крови пациентов контрольной группы (3-й визит) ( $p < 0,01$ ).

Содержание мелатонина у обследуемых пациентов в СЖ приведено в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, концентрация мелатонина в СЖ у пациентов основной (до приема мелатонина – 1-й визит) и контрольной (1-й визит) групп не имеют статистически значимых различий и имеют примерно одинаковый исходный уровень. Перед операцией уровень мелатонина в СЖ пациентов основной группы после приема мелатонина в течение 3 мес. (2-й визит) статистически значимо выше в 2,5 раза аналогичного показателя у контрольной группы (1-й визит)

Таблица 2

**Динамика содержания мелатонина (нг/мл) в слезной жидкости у пациентов основной и контрольной групп (Me [Q1; Q3])**

Table 2

**Dynamics of melatonin content (ng/ml) in lacrimal fluid in individuals of the main and control groups (Me [Q1; Q3])**

Показатель Index	Основная группа (n=40) Main group (n=40)				Контрольная группа (n=40) Control group (n=40)		
	1-й визит (за 3 мес. до приема мелатонина) 1st visit (3 months before taking melatonin)	2-й визит (накануне перед операцией после приема мелатонина 3 мес.) 2nd visit (the day before the surgery after taking melatonin for 3 months)	3-й визит (на 3–5 день после операции) 3rd visit (3–5 days after the surgery)	4-й визит (через 1 мес. после операции) 4th visit (1 month after the surgery)	1-й визит (накануне перед операцией) 1st visit (the day before the surgery)	2-й визит (на 3–5-й день после операции) 2nd visit (3–5 days after the surgery)	3-й визит (через 1 мес. после операции) 3rd visit (1 month after the surgery)
UQ	0,099	0,214	0,239	0,198	0,077	0,134	0,125
Me	0,137	0,324	0,353	0,303	0,124**	0,277*	0,271
LQ	0,208	0,412	0,443	0,419	0,171	0,345	0,337

Примечание: в таблице 2 обозначены достоверные отличия по уровню U-критерий Манна – Уитни содержания мелатонина у пациентов основной (3-й визит) и контрольной (2-й визит) групп;

\* – достоверность различий на уровне 0,05 у пациентов основной (2-й визит) и контрольной (1-й визит) групп;

\*\* – достоверность различий на уровне 0,01.

Note: table 2 shows significant differences in the level of the Mann – Whitney U-test of melatonin content in patients of the main (3rd visit) and control (2nd visit) groups;

\* – significance of differences at the level of 0.05 in patients of the main (2nd visit) and control (1st visit) groups;

\*\* – significance of differences at the level of 0.01.

( $p < 0,01$ ). На 3–5-й день после операции уровень мелатонина в СЖ пациентов контрольной группы (2-й визит) увеличился, однако все равно достоверно ниже на 21,5%, чем уровень мелатонина в основной группе (3-й визит) ( $p < 0,05$ ). Через месяц после операции статистически значимых различий в группах не выявлено.

В результате проведенных исследований были получены данные динамики уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 в СЖ до и после хирургии катаракты у пациентов обследуемых групп (табл. 3 и табл. 4).

В результате проведенных исследований было показано, что при первом визите концентрация в СЖ ИЛ-8, являющегося по своим свойствам хемоаттрактантом, высокие концентрации которого приводят к активации миграции клеток им-

мунной системы в очаги повреждения при развитии воспалительного-деструктивного процесса, у пациентов в обеих группах статистически не различалась. Непосредственно перед операцией содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в контрольной группе (1-й визит) статистически значимо выше аналогичного показателя основной группы (2-й визит) более чем на 38% ( $p < 0,01$ ).

На 3–5-й день после операции концентрация ИЛ-8 в обеих группах повысилась, однако его уровень в контрольной группе (2-й визит) статистически значимо выше на 23,4% ( $p < 0,05$ ).

Через месяц после операции содержание ИЛ-8 у пациентов в обеих группах статистически значимо не различалось.

В результате проведенных исследований было установлено, что при

первом посещении концентрация в СЖ ИЛ-1 $\beta$ , который является многофункциональным провоспалительным цитокином с широким спектром действия, у пациентов обеих групп статистически не различалась.

Содержание ИЛ-1 $\beta$  у пациентов в контрольной группе (1-й визит) статистически значимо выше уровня пациентов основной группы после приема мелатонина в течение 3 мес. (2-й визит) на 56,8% ( $p < 0,01$ ). На 3–5-й день после операции содержание ИЛ-1 $\beta$  у лиц в основной группе повысилось, однако статистически значимо ниже, чем у пациентов в контрольной группе (2-й визит) на 22% ( $p < 0,05$ ). Через месяц после операции в содержании ИЛ-1 $\beta$  у больных обеих групп статистически значимых различий не выявлено.

На следующем этапе исследования был проведен корреляционный анализ между содержанием цито-

Таблица 3

**Динамика содержания ИЛ-8 (пг/мл) в слезной жидкости  
у пациентов основной и контрольной групп (Ме [Q1; Q3])**

Table 3

**Dynamics of IL-8 content (pg/ml) in lacrimal fluid in the patients  
of the main and control groups (Me [Q1; Q3])**

Показатель Index	Основная группа (n=40) Main group (n=40)				Контрольная группа (n=40) Control group (n=40)		
	1-й визит (за 3 мес. до приема мелатонина) 1st visit (3 months before taking melatonin)	2-й визит (накануне перед операцией после приема мелатонина 3 мес.) 2nd visit (the day before the surgery after taking melatonin for 3 months)	3-й визит (на 3-5 день после операции) 3rd visit (3-5 days after the surgery)	4-й визит (через 1 мес. после операции) 4th visit (1 month after the surgery)	1-й визит (накануне перед операцией) 1st visit (the day before the surgery)	2-й визит (на 3-5-й день после операции) 2nd visit (3-5 days after the surgery)	3-й визит (через 1 мес. после операции) 3rd visit (1 month after the surgery)
UQ	34,6	12,3	29,4	9,6	32,8	33,5	13,7
Me	54,9	34,7	49,9	28,7	55,9**	65,2*	37,8
LQ	89,7	67,1	88,8	52,5	90,2	96,3	63,4

Примечание: в таблице 3 обозначены достоверные отличия по уровню U-критерий Манна – Уитни содержания ИЛ-8 у пациентов основной (3-й визит) и контрольной (2-й визит) групп;

\* – достоверность различий на уровне 0,05 у пациентов основной (2-й визит) и контрольной (1-й визит) групп;

\*\* – достоверность различий на уровне 0,01

Note: table 3 shows significant differences in the level of the Mann – Whitney U-test of IL-8 content in patients of the main (3rd visit) and control (2nd visit) groups;

\* – significance of differences at the level of 0.05 in patients of the main (2nd visit) and control (1st visit) groups;

\*\* – significance of differences at the level of 0.01.

Таблица 4

**Динамика содержания ИЛ-1β (пг/мл) в слезной жидкости у пациентов обеих групп (Ме [Q1; Q3])**

Table 4

**Dynamics of IL-1β content (pg/ml) in lacrimal fluid in the patients of the main and control groups (Me [Q1; Q3])**

Показатель Index	Основная группа (n=40) Main group (n=40)				Контрольная группа (n=40) Control group (n=40)		
	1-й визит (за 3 мес. до приема мелатонина) 1st visit (3 months before taking melatonin)	2-й визит (накануне перед операцией после приема мелатонина 3 мес.) 2nd visit (the day before the surgery after taking melatonin for 3 months)	3-й визит (на 3-5 день после операции) 3rd visit (3-5 days after the surgery)	4-й визит (через 1 мес. после операции) 4th visit (1 month after the surgery)	1-й визит (накануне перед операцией) 1st visit (the day before the surgery)	2-й визит (на 3-5-й день после операции) 2nd visit (3-5 days after the surgery)	3-й визит (через 1 мес. после операции) 3rd visit (1 month after the surgery)
UQ	2,3	0,8	1,1	1	2,6	2,2	0,7
Me	4,3	1,9	3,2	2,2	4,4**	4,1*	2,9
LQ	6,2	3,4	5,9	4,8	7,3	7	5,6

Примечание: в таблице 4 обозначены достоверные отличия по уровню U-критерий Манна – Уитни содержания ИЛ-1β у пациентов основной (3-й визит) и контрольной (2-й визит) групп;

\* – достоверность различий на уровне 0,05 у пациентов основной (2-й визит) и контрольной (1-й визит) групп;

\*\* – достоверность различий на уровне 0,01.

Note: table 4 shows significant differences in the level of the Mann – Whitney U-test of IL-1β content in patients of the main (3rd visit) and control (2nd visit) groups;

\* – significance of differences at the level of 0.05 in patients of the main (2nd visit) and control (1st visit) groups;

\*\* – significance of differences at the level of 0.01.

Таблица 5

Корреляционная зависимость уровня мелатонина и интерлейкинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  у пациентов в основной группе

Table 5

Correlation dependence of the level of melatonin and IL-8 and IL-1 $\beta$  interleukins in patients of the main group

Показатель	n	Spearman R	t(N-2)	p-level
Мелатонин и ИЛ-8 (1-й визит) Melatonin & IL-8 (1st visit)	40	-0,42	-2,52	0,031
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (1-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (1st visit)	40	-0,39	-2,38	0,026
Мелатонин и ИЛ-8 (2-й визит) Melatonin & IL-8 (2nd visit)	40	-0,44	-2,62	0,034
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (2-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (2nd visit)	40	-0,41	-2,47	0,029
Мелатонин и ИЛ-8 (3-й визит) Melatonin & IL-8 (3rd visit)	40	0,36	2,29	0,022
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (3-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (3rd visit)	40	0,32	2,09	0,019
Мелатонин и ИЛ-8 (4-й визит) Melatonin & IL-8 (4th visit)	40	0,31	2,05	0,012
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (4-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (4th visit)	40	0,37	2,34	0,023

кинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) и мелатонина в СЖ. Данные представлены в таблицах (табл. 5 и табл. 6).

Как видно из данных, представленных в таблицах, коэффициенты корреляции в обеих обследованных группах изменялись в динамике наблюдения. Наиболее высокие отрицательные коэффициенты корреляции наблюдались у больных до операции (1-й и 2-й визиты) в основной и контрольной (1-й визит) группах. Отрицательная связь свидетельствовала о том, что чем выше уровень мелатонина в слезе, тем ниже уровень интерлейкинов.

На 3–5-й день после операции уровень цитокинов повышается в ответ на хирургическое вмешательство, прослеживается также повышение концентрации мелатонина в слезе. Однако через 1 мес. показатели уровня цитокинов и мелатонина снижаются.

Таким образом, корреляция на двух последних визитах после операции достоверно более слабая и прямая ( $p < 0,05$ ). Важно отметить, что корреляционные связи изучен-

ных показателей у больных основной группы более выраженные по сравнению с данными результатами у пациентов контрольной группы.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии приема экзогенного мелатонина на его концентрацию в исследуемых биологических жидкостях. После приема Мелаксена 3 мг на ночь в течение 3 мес. перед операцией у пациентов основной группы концентрация мелатонина в сыворотке крови и СЖ была статистически значимо выше весь период наблюдения, по сравнению с больными контрольной группы. Необходимо отметить, что концентрация мелатонина в СЖ была значительно выше, по сравнению с аналогичными показателями в сыворотке крови. Можно предположить, что повышение концентрации мелатонина в СЖ после операции по поводу сенильной катаракты в обеих группах свидетельствует о возмож-

ном повышении его продукции в ответ на хирургическое лечение и направлено на снижение активности местного воспалительного процесса, что находит свое подтверждение в литературе [24].

Кроме того, повышение концентрации мелатонина, особенно в СЖ, после операции может свидетельствовать о восстановлении биологических ритмов пациента, благодаря возросшей экспозиции дневного света после удаления мутного хрусталика на структуры сетчатки, в частности – фотопигмент меланопсина в светочувствительных ретинальных ганглионарных клетках, что оказывает стимулирующий эффект на секрецию мелатонина [25].

Полученные результаты при оперативном лечении катаракты пациентов с неэкссудативной формой ВМД свидетельствуют о повышении концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) на 3–5-е сутки после операции в ответ на хирургическое вмешательство, что в целом соответствует данным, представленным в научной литературе [26].

Таблица 6

**Корреляционная зависимость уровня мелатонина и интерлейкинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  у пациентов в контрольной группе**

Table 6

**Correlation dependence of the level of melatonin and IL-8 and IL-1 $\beta$  interleukins in patients of the control group**

Показатель	n	Spearman R	t(N-2)	p-level
Мелатонин и ИЛ-8 (1-й визит) Melatonin & IL-8 (1st visit)	40	-0,29	-2,76	0,027
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (1-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (1st visit)	40	-0,31	-2,87	0,028
Мелатонин и ИЛ-8 (2-й визит) Melatonin & IL-8 (2nd visit)	40	0,24	2,76	0,016
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (2-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (2nd visit)	40	0,22	2,45	0,011
Мелатонин и ИЛ-8 (3-й визит) Melatonin & IL-8 (3rd visit)	40	0,22	2,55	0,01
Мелатонин и ИЛ-1 $\beta$ (3-й визит) Melatonin & IL-1 $\beta$ (3rd visit)	40	0,23	2,5	0,013

Анализ полученных данных показал, что прием экзогенного мелатонина приводит к снижению концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  в СЖ у пациентов с неэкссудативной формой ВМД при хирургии катаракты в течение всего периода наблюдения, что позволяет сделать заключение о его противовоспалительных свойствах.

### ВЫВОДЫ

1. При приеме экзогенного мелатонина (Мелаксен 3 мг на ночь в течение 3 мес. перед операцией) у пациентов основной группы концентрация мелатонина в сыворотке крови и СЖ была достоверно выше весь период наблюдения, по сравнению с больными контрольной группы. При этом показатели концентрации мелатонина в слезе были значительно выше, по сравнению с аналогичными показателями в сыворотке крови. Повышение секреции концентрации мелатонина, особенно в СЖ, после операции может быть связано с повышенным поступлением света на сетчатку после хирургиче-

ского лечения катаракты, тем самым возможно восстановление внутреннего биологического ритма пациента с внешней средой.

2. Назначение мелатонинсодержащей терапии в течение 3 мес. перед операцией способствовало снижению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с неэкссудативной формой ВМД при хирургии катаракты на весь период наблюдения по сравнению с контрольной, что позволяет сделать заключение о противовоспалительном действии мелатонина.

3. Корреляционный анализ уровня цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ ) и содержания мелатонина в СЖ у пациентов обследуемых групп выявил достоверно более высокую обратную связь ( $p < 0,05$ ) перед операцией и достоверно более слабую и прямую ( $p < 0,05$ ) после оперативного вмешательства. Повышение концентрации мелатонина в СЖ после операции по поводу сенильной катаракты в обеих группах свидетельствует о возможном повышении его продукции в ответ на хирургическое лечение и направлено на снижение активности местного воспалительного процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Pinna A, Zaccheddu F, Boscia F, Carru C, Solinas G. Homocysteine and risk of age related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96: e269-e276. doi:10.1111/aos.13343
2. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(2): 74-77.
3. Ho J, Xirasagar S, Kao LT, Lin HC. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(2): e213-e217. doi:10.1111/aos.13511
4. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М. Роль мелатонина в патогенезе возрастной макулярной дегенерации (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2): 559-563. [Khodzhaev NS, Chuprov AD, Kim SM. Role of melatonin in pathogenesis of age-related macular degeneration (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(2): 559-563. (In Russ.)]
5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1): 87-101. [Erichiev VP, Petrov SYu, Subbot AM, Volzhanin AV, Germanova VN, Karlova EV. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal Glaukoma*. 2017;16(1): 87-101. (In Russ.)]
6. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;2:82-98. [Simbircev AS, Totolyan AA. Citokiny v laboratornoj diagnostike. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2015;2: 82-98. (In Russ.)]
7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018. [Simbircev AS. Citokiny v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka. Spb.: Foliant; 2018. (In Russ.)]
8. 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;19: 2418-2425.
9. Черных В.В., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Еремينا А.В., Трунов А.Н. Особенности содержания про-



воспалительных цитокинов в слезной и внутриглазной жидкостях при первичной открытоугольной глаукоме. Сибирский научный медицинский журнал. 2018;38(5): 5–10. [Chernykh VV, Ermakova OV, Orlov NB, Obukhova OO, Gorbenko OM, Shvayuk AP, Eremina AV, Trunov AN. Features of the content of proinflammatory cytokines in lacrimal and intraocular fluid in patients with primary open-angle glaucoma. Siberian scientific medical journal. 2018;38(5): 5–10. (In Russ.)] doi:10.15372/SSMJ20180501

10. Csösz E, Deák E, Tóth N, Traverso CE, Csutak A, Tözser J. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications. FEBS Open Bio. 2019;9(5): 1020–1028. doi:10.1002/2211-5463.12637

11. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика; 2004. [Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, Anisimov VN. Melatonin v norme i patologii. M.: Medpraktika; 2004. (In Russ.)]

12. Sardo FLO, Muti P, Blandino G, Strano S. Melatonin and Hippo Pathway: Is There Existing Cross-Talk? Int J Mol Sci. 2017;18(9): 1–26. doi:10.3390/ijms18091913

13. Blasiak J, Reiter RJ, Kaamiranta K. Melatonin in Retinal Physiology and Pathology: The Case of Age-Related Macular Degeneration. Oxid Med Cell Longev. 2016;3: 1–12. doi:10.1155/2016/6819736

14. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина. Клиническая медицина. 2013;91(7): 18–22. [Arushanyan EB, Naumov SS. Anti-inflammatory potential of melatonin. Clinical medicine. 2013;91(7): 18–22. (In Russ.)]

15. 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. Россий-

ская педиатрическая офтальмология. 2016;1(11): 29–34. [Chesnokova NB, Beznos OV, Beysheanova GA. The influence of melatonin and dexamethasone instillations on the clinical course of uveitis and the biochemical processes in the aqueous humour of the anterior chamber of the eye. Russian Pediatric Ophthalmology. 2016;1(11): 27–32. (In Russ.)] doi:10.18821/1993-1859-2016-11-1-27-32

16. Sande PH, Alvarez J, Calcagno J, Rosenstein RE. Preliminary findings on the effect of melatonin on the clinical outcome of cataract surgery in dogs. Veterinary ophthalmology. 2016;19(3): 184–194. doi:10.1111/vop.12282

17. Gomez-Moreno G, Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. Oral Diseases. 2010;16(3): 242–247. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01610.x

18. Pinazo-Duran MD, Gallego-Pinazo R, Garcia-Medina JJ, Zanon-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, Galbis-Estrada K, Marco-Ramirez C, Lopez-Galvez MI, Galarreta DJ, Diaz-Llopis MJ. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. Clinical Interventions in Aging. 2014;9: 637–652. doi:10.2147/CIA.S52662

19. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. Exp Eye Res. 2005;80(5): 709–725. doi:10.1016/j.exer.2004.12.007

20. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. Prog Retin Eye Res. 2006;25(5): 490–513. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.07.003

21. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, Ufret RL, Salomon RG, Perez VL. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. Nat Med. 2008;14(2): 194–198. doi:10.1038/nm1709

22. Yi C, Pan X, Yan H, Guo M, Pierpaoli W. Effects of melatonin in age-related macular degeneration.

Ann NY Acad Sci. 2005;1057: 384–392. doi:10.1196/annals.1356.029

23. Hoyle CHV, Peral A, Pintor J. Melatonin potentiates tear secretion induced by diadenosine tetraphosphate in the rabbit. Eur J Pharmacol. 2006;552(1-3): 159–161. doi:10.1016/j.ejphar.2006.09.012

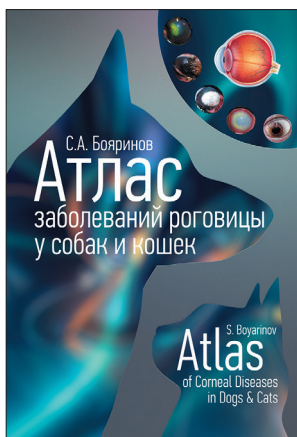
24. Sande PH, Dorfman D, Fernandez DC, Chianelli M, Dominguez Rubio AP, Franchi AM, Silberman DM, Rosenstein RE, Saenz DA. Treatment with melatonin after onset of experimental uveitis attenuates ocular inflammation. Br J Pharmacol. 2014;171(24): 5696–5707. doi:10.1111/bph.12873

25. Nishi T, Saeki K, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, Obayashi K, Ogata N. Original Investigation Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2020;138(4): 405–411. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0206

26. Арбеньева Н.С., Чехова Т.А., Братко В.И., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Повешченко 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;39(5): 110–118. [Arben'eva NS, Chekova TA, Bratko VI, Obuhova OO, Gorbenko OM, Shvayuk AP, Poveshchenko OV, Trunov AN, Chernyh VV. Vliyanie kompleksnogo lecheniya s ispol'zovaniem trombotcitarnoj autoplazmy na kliniko-laboratornye pokazateli s endogennym uveitom i makulyarnym otekom. Sibirskiy Nauchnyj Medicinskij Zhurnal. 2019;39(5): 110–118. (In Russ.)]

Поступила 08.07.2020

## КНИГИ



Бояринов С.А.

### Атлас заболеваний роговицы кошек и собак

Атлас заболеваний роговицы у собак и кошек. — М.: Издательство «Офтальмология», 2020. — 210 с., 477 ил.

Атлас заболеваний роговицы у собак и кошек – иллюстрированное издание, предназначенное для ветеринарных врачей общей практики, ветеринарных офтальмологов и студентов вузов. В книге представлены анатомия роговицы, клинические признаки и диагностика заболеваний роговицы, более 25 патологий и их краткое описание на русском и английском языках, для лучшего освоения материала используется большое количество фотографий. Цель атласа – помочь ветеринарным врачам в дифференциальной диагностике патологий роговицы, постановке правильного диагноза и оказании своевременной квалифицированной помощи мелким домашним животным.

Адрес издательства «Офтальмология»: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.  
Тел.: 8 (499) 488-89-25. Факс: 8 (499) 488-84-09.  
E-mail: publish\_mntk@mail.ru