

КИМ СВЕТЛАНА МИХАЙЛОВНА

**Клинико-экспериментальное обоснование назначения
мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты
пациентам с начальной и промежуточной стадиями
возрастной макулярной дегенерации**

3.1.5. Офтальмология (медицинские науки)

Автореферат

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

- Научный руководитель:** **Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич**
доктор медицинских наук, профессор,
заместитель генерального директора по
организационной работе и инновационному
развитию ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.
Федорова» Минздрава России
- Научный консультант:** **Стадников Александр Абрамович**
доктор биологических наук, профессор кафедры
гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ
ВО «Оренбургский государственный
медицинский университет» Минздрава России
- Официальные оппоненты:** **Файзрахманов Ринат Рустамович**
доктор медицинских наук, заведующий центром
офтальмологии ФГБУ «Национальный
медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирого-
ва» Министерства здравоохранения Российской
Федерации
- Кочергин Сергей Александрович**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий учебной частью, профессор
кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-исследовательский
институт глазных болезней им. М.М. Краснова»

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационно-
го совета, доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной потери центрального зрения у пожилых лиц, в том числе в экономически развитых странах (Thomas C.J. et al., 2021). В России заболеваемость ВМД составляет 15 человек на 1000 населения (Назарян М.Г., Арбуханова П.М., 2016). По данным ВОЗ (1986), тенденция к преобладанию лиц пожилого возраста среди населения приводит к ежегодному увеличению заболеваемости данной патологией. В США ранняя стадия ВМД выявлена у 8 миллионов человек, при этом у 1,75 миллионов из них – поздняя стадия ВМД в возрасте 40 лет и старше.

По результатам различных исследований, основными факторами риска развития ВМД являются возраст, курение, этническая принадлежность, наследственность, пониженный уровень антиоксидантов в организме (Al-Zamil W.M., Yassin S.A., 2017; Fernandez-Araque A. et al., 2017). Четкая взаимосвязь с развитием ВМД прослеживается при атеросклеротическом поражении сонных артерий, сахарном диабете, нарушении липидного и углеводного обмена, повышенной инсоляции (Pennington K.L., DeAngelis M.M., 2016; Reibaldi M. et al., 2016; Burgess S., Smith G.D., 2017). Существующая тенденция к увеличению ВМД у населения, в том числе у работоспособной части, с возможной потерей профессиональной деятельности свидетельствует о необходимости установления морфологических критериев, раннего выявления факторов риска, проведения своевременной профилактики и лечения данной патологии (Hernandez-Zimbron L.F. et al., 2018). Средний возраст пациентов с катарактой, по классификации ВОЗ, варьирует на границе между пожилым и старческим, что объясняет наличие сопутствующей офтальмологической патологии, такой как ВМД (Астахов Ю.С. и др., 2012). Учитывая частое сочетание возрастной макулярной дегенерации и катаракты в одном глазу, вероятность риска ускоренного, опосредованно индуцированного прогрессирования дегенеративных процессов в макулярной области после хирургического удаления хрусталика влечет за собой серьезные этические, клинические, экономические и правовые проблемы для офтальмологов (Астахов Ю.С. и др., 2014).

Патогенез ВМД до конца не ясен, но по данным многих исследователей известно, что на развитие заболевания влияют: оксидативный стресс (Jadeja R.N., Martin P.M., 2021), ишемия (Coleman D. et al., 2013), местная воспалительная реакция (Kijlstra A. et al., 2012), возрастные изменения в пигментном эпителии сетчатки, мембране Бруха, хориокапиллярах (Mori H. et al., 2019). Также большое внимание уделяется изучению цитокинового профиля слезной жидкости у пациентов с ВМД, поскольку в 2019 году Mimura T. с соавторами установили прямую взаимосвязь между дисфункцией иммунной системы и катализом индукции фактора роста эндотелия сосудов.

В последние годы все большее внимание привлечено к потенциальным свойствам мелатонина в аспекте предупреждения прогрессирования и профилактики ВМД (Stefanova N.A. и др., 2013). Помимо ритморганизующего эффекта мелатонин обладает выраженным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием (Агарков А.А. и др., 2012). Полагают, что эпифиз, посредством мелатонина осуществляя контроль над эндокринной, нервной и иммунной системами, интегрирует системный ответ на неблагоприятные факторы, воздействуя на резистентность организма. Мелатонин связывает свободные радикалы кислорода, одновременно запуская естественную систему антиоксидантной защиты, данный факт был установлен в исследованиях Reiter R.J. с соавторами в 2018 году. Мелатонин регулирует метаболизм и эффективно защищает клетки против токсичности бета-амилоида, оксидативного повреждения и гибели клеток (апоптоза) (Kam J.H. et al., 2010). Иммуномодулирующее свойство мелатонина связано с его способностью ограничивать выраженность воспалительного процесса. Противовоспалительная активность мелатонина зависит от комплекса механизмов, включая вмешательство в каскад арахидоновой кислоты, ограничение процессов оксидантного стресса, иммуномодуляцию (Арушунян Э.Б., Наумов С.С., 2013). Мелатонин снижает проницаемость тканевых барьеров (в т.ч. гематофтальмического), резко возрастающую при воспалении (Reiter R.J. et al., 2013).

Таким образом, поиск объективных предикторов для оценки прогрессирования ВМД, а также эффективных патогенетически ориентированных медикаментоз-

ных направлений профилактики прогрессирования ВМД является значимой проблемой для фундаментальной и практической офтальмологии.

Цель исследования – на основании экспериментально-гистологических и клиничко-лабораторных исследований разработать медицинскую технологию, включающую назначение мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации для профилактики прогрессирования последней.

Задачи исследования

1. Разработать модель фототоксической центральной дегенерации сетчатки *in vivo* для оценки противовоспалительного и антиапоптотического действия мелатонина.

2. Определить содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и катарактой до факоэмульсификации, изучить характер связи между концентрацией мелатонина в исследуемых средах с факторами риска развития возрастной макулярной дегенерации.

3. Определить концентрацию мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с возрастной катарактой и с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации до и в различные сроки после проведения факоэмульсификации.

4. Определить содержание интерлейкинов ИЛ-8 и ИЛ-1 β в слезной жидкости у пациентов с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации до и в различные сроки после хирургии катаракты и оценить характер связи между интерлейкинами ИЛ-8 и ИЛ-1 β и уровнем мелатонина в слезной жидкости.

5. На основании результатов клиничко-экспериментального исследования обосновать целесообразность и разработать алгоритм тактики ведения пациентов с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации в сочетании с возрастной катарактой, включающей назначение мелатонинсодержащей терапии перед проведением факоэмульсификации.

Научная новизна

1. Создана *in vivo* экспериментальная модель фототоксической и лазер-индуцированной центральной дегенерации сетчатки интравитреальным способом. Впервые доказана антиапоптотическая активность мелатонина с торможением дистрофических процессов сетчатки в эксперименте.

2. Впервые изучены системные и локальные нарушения содержания мелатонина у пациентов с катарактой и возрастной макулярной дегенерацией в разной стадии заболевания. Выявлено, что снижение уровня мелатонина является фактором риска прогрессирования возрастной макулярной дегенерации.

3. Впервые установлена связь между уровнем мелатонина в сыворотке крови, слезной жидкости и показателями цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-8) в исследованных биоматериалах у пациентов с катарактой, начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации до и после факоэмульсификации катаракты с применением мелатонина и без него.

4. Впервые исследовано влияние мелатонина на клиничко-морфологические и иммунологические параметры у пациентов с катарактой, начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации после хирургии катаракты.

Практическая значимость

1. На основании данных клиничко-функциональных и иммунологических исследований актуализированы критерии ранней диагностики и прогнозирования течения возрастной макулярной дегенерации у пациентов группы высокого риска развития катаракты.

2. Разработана медицинская технология, включающая алгоритм назначения мелатонинсодержащей терапии пациентам с катарактой, начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации перед проведением факоэмульсификации катаракты.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная медицинская технология, заключающаяся в назначении мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией катаракты пациентам с

начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации, позволяет получить противовоспалительный эффект, сопровождающийся снижением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8. Достигнутый эффект сохраняется в раннем и позднем послеоперационном периодах и характеризуется меньшей воспалительной реакцией со стороны цилиарного тела, улучшением зрительных функций и морфометрических показателей сетчатки.

2. Экспериментально-гистологическое обоснование антиапоптотического и противовоспалительного действия мелатонина с ограничением активности патогенетических условий развития дистрофических процессов в сетчатке при моделировании ее фототоксической дегенерации свидетельствует о позитивном корректирующем влиянии мелатонина на адаптогенез и репарацию глиальных структур.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XXXI, XXXII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Оренбургская Конференция Офтальмологов» (Оренбург 2020, 2021), XIII Российском общенациональном офтальмологическом форуме (Москва, 2020), Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии диагностики и хирургического лечения патологии заднего отдела глазного яблока и зрительного нерва» (Краснодар, 2021), Научно-практической конференции «Пироговский офтальмологический форум-2021» (Москва, 2021), Юбилейной офтальмологической международной конференции «Ерошевские чтения-2022», посвященной 120-летию со дня рождения Т.И. Ерошевского (Самара, 2022).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 9 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований (в том числе 4 – в журналах, индексируемых в базах данных Scopus), 1 – в зарубежном издании. По теме диссертационной работы получен 1 патент РФ на изобретение № 2727872 от 24.07.2020.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 175 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 25 таблицами. Список литературы содержит 216 источников, из них 42 на русском языке и 174 – на иностранном языке.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследований и разработанная методика внедрены в практическую деятельность Оренбургского, Новосибирского, Иркутского филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, а также в офтальмологических отделениях ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского, ГБУЗ «Пензенская областная офтальмологическая больница», КО ГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница», БУЗ УР «Республиканская офтальмологическая клиническая больница МЗ УР» (г. Ижевск).

Результаты и положения работы включены в программу теоретических и практических занятий на циклах тематического усовершенствования врачей и обучения ординаторов в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, в учебный план кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», кафедры глазных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета (г. Н. Новгород).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Данная работа представляет собой двухэтапное исследование: первый этап – экспериментальная часть, включающая оценку реорганизации, про- и антиапоптотической характеристик цитоархитектоники сетчатки в эксперименте. Гистологические исследования выполнялись на базе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОрГМУ.

Экспериментальная часть выполнялась на 21 глазу 21 половозрелого кролика-самца породы шиншилла массой от 2800 до 3300 г. Подопытные животные были разделены на три группы: опытная – 9 кроликов (9 глаз); контрольная – 9 кроликов (9 глаз); интактная – 3 кролика (3 глаза). Протокол экспериментов был составлен в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP) и требованиями нормативных документов по проведению медико-биологических исследований на животных (Директива 2010\63\ EU; ГОСТ 33044-2014). Животным 1-й и 2-й групп хирургическим путем была сформирована модель центральной дегенерации сетчатки. В опытной группе на 1-е сутки после вмешательства было начато пероральное введение суспензированного раствора препарата мелатонина («Melaxen», Unipharm, Inc., США) в дозе 10 мл/кг ежедневно 1 раз в день с 21.00 до 22.00 ч. Препарат вводили в течение 3 месяцев. Животным в контрольной группе мелатонин не вводили. Экспериментальных животных выводили из эксперимента на 30-е, 60-е, 90-е сутки в следующем порядке: по 3 кролика из опытной и контрольной групп и 1 кролик из интактной группы. Светооптическое исследование с помощью микроскопа МХ 300 (MicroOptix, Австрия) с последующим анализом и микрофотографированием с использованием цифровой фотокамеры Canon IXUS 800 IS (Япония). Иммуногистохимическими методами определяли экспрессию проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка bcl-2.

После получения результатов экспериментальных исследований и проведенного анализа морфологических критериев приступили ко второму этапу – клинической части, которая включала проведение клинико-лабораторных исследований у пациентов с ВМД и возрастной катарактой. Клиническая часть работы выполнена на базе Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. В исследование были включены 140 пациентов (140 глаз), из них женщин – 65%, мужчин – 35%, возраст пациентов варьировал от 57 до 75 лет. В ходе исследования были сформированы пять групп, сопоставимых по половому составу, возрастным характеристикам и сопутствующей патологии. Основную группу составили 40 пациентов с начальной и промежуточной стадиями ВМД, принимавших мелатонин («Melaxen» 3 мг на ночь) в течение 3 месяцев перед факоэмульсификацией возрастной катаракты, контрольную – 40 пациентов с

начальной и промежуточной стадиями ВМД, не принимавших мелатонин перед факоэмульсификацией возрастной катаракты. Критерии включения в основную и контрольную группы: плотность ядра хрусталика по Буратто соответствовала I степени (12 глаз – 15%), II степени (68 глаз – 85%); по классификации AREDS: ранняя и промежуточная стадии ВМД – AREDS 2-3. Критерии исключения из исследования: офтальмологическая патология (глаукома, воспалительные заболевания глаз, травмы, сосудистые нарушения в анамнезе, отсутствие четкой визуализации (офтальмоскопия, ОКТ) макулярной зоны сетчатки до факоэмульсификации катаракты, наличие хориоидальной неоваскуляризации, интра- и послеоперационные осложнения в раннем периоде после хирургии катаракты, сопутствующая соматическая патология и прием препаратов, имеющих противопоказания к применению препарата «Melaxen»). Референтные группы (группы сравнения 3, 4, 5) были сформированы, исходя из стадии ВМД по классификации AREDS: в 3-ю группу вошли 20 пациентов с AREDS 1 (отсутствие ВМД); в 4-ю – 20 пациентов с AREDS 2-3 (ранняя и промежуточная стадии ВМД); в 5-ю группу – 20 пациентов с AREDS 4 (поздняя стадия, неоваскулярная форма ВМД (нВМД)). Плотность ядра хрусталика у пациентов этих групп соответствовала 1-й степени по Буратто (факосклероз).

Помимо стандартного офтальмологического обследования, которое включало: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроофтальмоскопию, исследование сетчатки с помощью бесконтактной линзы 60 и 90 дптр, пациентам проводилась мультимодальная диагностика.

Фоторегистрацию глазного дна выполняли с помощью цифровой ретинальной камеры CX-1, Canon Digital retina camera, MYD\NM (Япония). Для получения данных аутофлуоресценции глазного дна на Гейдельбергском ретинальном ангиографе (HRA Spectralis HRA+ОКТ, Германия) Аутофлуоресценция в коротковолновой части спектра регистрировалась в режиме FA (Fluorescein Angiography BAF) для оценки состояния ретинального пигментного эпителия. Оптическую когерентную томографию (ОКТ) проводили с помощью системы RTVue 100 и RTVue XR OCT Avanti «Optovue» (Avanti System, США) и Гейдельбергского ретинального ангиографа (HRA Spectralis HRA+ОКТ, Германия) в режиме OCT Angiography для диагностики признаков и стадии ВМД по классификации AREDS (определение толщины цен-

тральной зоны сетчатки, объема куба, размеров и локализации друз) и хориоидальной неоваскуляризации.

Ультразвуковую биомикроскопию (УБМ) выполняли на ультразвуковом сканере Accutome B-scan plus (США) для определения толщины базиса цилиарного тела. За основу принимали максимальную величину измерения (по методике Pavlin С.Ј. с соавторами (1991) и Тахчиди Х.П. с соавторами (2007)). Акустическую плотность исследуемых структур рассчитывали относительно акустической плотности склеры, принятой за 100%, так как она обладает максимальной рефлексивностью среди всех анатомических образований глазного яблока.

Микропериметрию выполняли на фундус-микропериметре МАІА (CenterVue, Италия) с использованием автоматической пороговой макулярной программы expert 4-2, поле обзора 10°, 37 стимулов. Критерии микропериметрии: средняя яркостная чувствительность (дБ), изменение локализации точки фиксации от фовеолы в пределах 2° (%).

Морфофункциональные исследования выполняли у пациентов основной группы за 3 месяца до хирургического лечения катаракты и приема мелатонина, на 5-й день (УБМ на 10-14-й день), через 1, 3, 6 месяцев после операции. Пациентам из контрольной группы – перед операцией, на 5-й день (УБМ на 10-14-й день) и через 1, 3, 6 месяцев после операции.

Содержание мелатонина в слезной жидкости и сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Melatonin ELISA Kit (США). Содержание интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 в слезной жидкости: исследование выполняли методом ИФА на тест-системах «Цитокин» (Россия). Иммунологические исследования проводились на базе кафедры клинической, лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ОрГМУ. Забор биологического материала осуществляли в ночное время в период с 22.00 до 23.00 ч (время повышения концентрации мелатонина в организме). Лабораторные исследования (забор крови и слезной жидкости на гормон мелатонин и цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-8 в слезной жидкости) у основной группы проводили четырехкратно: за 3 месяца до приема мелатонина, накануне перед оперативным лечением катаракты, на 3-5-й день после операции, через 1 месяц после операции. В контрольной группе – трехкратно: перед операци-

ей, на 3-5-й день и через 1 месяц после операции. Забор крови и слезной жидкости на гормон мелатонин в трех референтных группах проводили однократно для определения концентрации мелатонина и сравнительного анализа в дальнейшем. Все результаты клинико-функциональных исследований заносили в сводные таблицы программы Excel пакета Microsoft Office 2010.

Статистические методы исследования проводили с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA 6.1.478 («Stat Soft Inc.», США) и SPSS v.22 (IBM). Результаты исследования экспериментальной и клинической части обрабатывали при помощи ряда статистических критериев, в частности t-критерия Стьюдента и U-коэффициента Манна-Уитни. Для определения взаимосвязи между показателями был применен коэффициент корреляции τ -Кендалла.

Экспериментальные исследования влияния мелатонина на состояние сетчатки при моделировании фототоксической центральной дегенерации сетчатки

Проведенные в данной работе экспериментально-гистологические исследования позволили получить управляемую модель центральной дегенерации сетчатки, основанную на комплексном лазер-индуцированном воздействии и фототоксическом повреждении сетчатки у кроликов породы шиншилла, которая соответствовала морфологическим признакам центральной хориоретинальной дистрофии (Патент РФ на изобретение № 2727872). Итравитреально лазерным наконечником офтальмологического фотокоагулятора VitrA (Quantel Medical, Франция) твердотельного зеленого лазера с диодной накачкой (длина волны – 532 нм) наносили 15-45 коагулятов в центральной зоне сетчатки до появления слабо-желтого пятна в субпороговом режиме: диаметр пятна – 150 мкм, мощность – 80-100 мВт, экспозиция – 0,01 сек, диаметр повреждения – 1 ДЗН, затем эту зону обрабатывали светом с помощью световода с ксеноновой лампой офтальмологической микрохирургической системы Stellaris PC (Bausch + Lomb, Ирландия) 25 Лм в течение 10 минут в режиме максимальной яркости светового потока. Данные параметры были выбраны на основании анализа современных литературных данных дозирования определенных длин волн ксенонового и лазерного источников облучения с целью вызвать минимальную степень повреждения лазером, запуская при этом хроническое воспаление. Авторы в

своих моделях на животных наблюдали такие изменения в центральной зоне сетчатки, как отек сетчатки, гибель фоторецепторных клеток, разрушение гематоретинального барьера, неоваскуляризацию хориоидеи, явления апоптоза (Geiger P., 2015; Saenz-de-Viteri M., 2014). Указанные характерные морфологические признаки соответствовали полученным изменениям в нашей экспериментальной модели центральной дегенерации сетчатки.

Морфологическая картина представляла собой преимущественное поражение хориокапиллярного слоя увеального тракта, стекловидной мембраны Бруха, всех слоев сетчатки вплоть до ее отслойки и ретиношизиса. В поздние сроки наблюдения (60, 90 суток) обнаружены экссудативно-дистрофические явления с наличием субретинальных включений, формирование которых было связано с ретинальным пигментным эпителием, нельзя исключить отложения аморфного материала между мембраной Бруха и ретинальным пигментным эпителием (РПЭ). Нарастали пигментная дистрофия и деструкция палочек и колбочек, неоваскулогенез сетчатки, дистрофические изменения внутренней пограничной мембраны и стертость морфологических границ между сетчаткой и хориоидеей, тромбозы сосудов микроциркуляторного русла, а в последующем (90 суток) – очаги рубцевания сетчатки. В своей совокупности данные морфологические изменения свидетельствовали о существенной центральной хориоретинальной дистрофии неоваскулярной формы, что соответствует данным современной литературы (Prudnikova E.V., 2021).

Анализ полученных результатов показал, что введение мелатонина экспериментальным животным приводило к уменьшению признаков экссудативных явлений в центральной зоне сетчатки за счет уменьшения пигментной дистрофии и кровоизлияний, деструкции и снижения апоптозной доминанты. При этом уменьшались признаки деструкции пигментного эпителия, глиальных клеток и мембраны Бруха, выраженность повреждений аксонов ганглионарных нейронов. Литературные данные свидетельствуют о важной роли мелатонина в реализации и оптимизации фаз воспаления в субретинальном пространстве (Арушунян Э.Б. и др., 2013).

В опытной и контрольной группах было проведено сравнение некоторых морфометрических показателей. По нашим данным, при экспериментальном моделировании центральной дегенерации сетчатки с фототоксическим повреждением значи-

тельно снижается протяженность ганглионарного и внутреннего плексиформного слоев. Это происходит на фоне резкого понижения численности фоторецепторов, что приводит к снижению качества и объема афферентной информации.

По результатам исследования через 30 суток в контрольной группе (без введения мелатонина) количество фоторецепторных клеток ($87,5 \pm 6,1$ ед.) снижено на 55,1%, в опытной группе (с введением мелатонина) также достоверно ниже на 39,8% ($118,5 \pm 6,6$ ед.) в сравнении с интактной группой ($194,7 \pm 12,1$ ед.), согласно t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$). Однако количество фоторецепторов в опытной группе достоверно выше на 15,9% в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

На 60-е сутки количество фоторецепторных клеток снизилось в обеих группах: в контрольной группе ($74,7 \pm 4,4$ ед.) – на 61,7%, в опытной группе ($93,4 \pm 3,7$ ед.) – на 52%. Однако снижение фоторецепторных клеток достоверно только при введении мелатонина ($p < 0,01$), достоверность снижения в обеих группах t-критерием Стьюдента не доказана. При последующих измерениях тенденция к снижению в контрольной группе сохраняется.

На 90-е сутки количество фоторецепторных клеток в контрольной группе ($75,6 \pm 3,6$ ед.) снижено на 61,2%. При этом, в опытной группе количество клеток ($7,1 \pm 2,9$ ед.) возросло на 2%, достоверность различий по t-критерию Стьюдента составляет $p < 0,001$. На фоне введения мелатонина количество фоторецепторных клеток выше по сравнению с контрольной группой весь период наблюдения, что указывает на позитивное влияние мелатонина на сохранение цитоархитектоники сетчатки. Полученные данные соответствовали результатам китайских ученых, которые показали, что экзогенный мелатонин способствует защите клеток сетчатки от окислительного повреждения и препятствует развитию дегенерации желтого пятна (Yi C. et al., 2005).

Для гистологической оценки про- и антиапоптотической характеристик клеток сетчатки проводили иммуногистохимическое исследование полученных тканей сетчатки глаз экспериментальных животных с проведением двухэтапных реакций по идентификации белка – маркеров апоптоза p53 и антиапоптотического белка bcl-2. Установлено, что p53 и bcl-2 находятся в тесном взаимодействии в процессе регуляции апоптоза. У экспериментальных животных под влиянием пероральной суспен-

зии мелатонина в опытной группе идентифицированы только p53-позитивные ганглионарные клетки, тогда как в контрольной группе зарегистрированы p53-позитивные ганглионарные нейроны и мюллеровы глиоциты весь период наблюдения (30, 60, 90 суток) с небольшим их увеличением к 90-м суткам. Однако показатели в контрольной группе выше по сравнению с опытной. В контрольной группе на 30-е сутки среднее значение p53-позитивных ганглионарных клеток составило 0,11‰, в группе, которой вводился мелатонин, – 0,04‰. На 60-е сутки эксперимента количество данных клеток в контрольной группе достоверно увеличилось до 2,5‰ ($p < 0,001$), в опытной группе они выявлены не были. На 90-е сутки в контрольной группе данные клетки увеличились до 2,9‰ без доказанной достоверности. В опытной группе среднее значение p53-позитивных ганглионарных клеток на 90-е сутки составило 1,4‰, достоверность в сравнении с 30-ми сутками эксперимента $p < 0,001$. В опытной группе p53-позитивные мюллеровы глиоциты не идентифицированы, тогда как в контрольной группе они зарегистрированы весь период наблюдения с небольшим их увеличением к 90-м суткам: на 30-е сутки составляли 0,29‰, на 60-е сутки достоверно, с вероятностью $p < 0,001$, увеличились до 3,1‰, на 90-е возросли до значения 4,2‰ без доказанной достоверности.

Только в опытной группе (с введением мелатонина) были обнаружены bcl-2-позитивные ганглионарные клетки – 1,6‰, на 60-е сутки эксперимента они выявлены не были, на 90-е составили 1,8‰, достоверность изменений не доказана, тогда как в контрольной группе bcl-2-позитивных ганглионарных клеток не зарегистрировано. В опытной группе были обнаружены bcl-2-позитивные мюллеровы клетки: на 30-е сутки они составляли 2,9‰, на 60-е сутки снизились до 2,6‰, достоверность при этом не доказана, на 90-е сутки достигли значения 2,9‰, также без доказанной достоверности. В контрольной группе они были обнаружены только на 90-е сутки и составили 1,7‰. По всем показателям определены общие тенденции: интактная группа с высокой вероятностью различается с контрольной и опытной группами. Показатели в опытной группе на 30-е сутки достоверно различаются с группой без введения мелатонина, однако на 60-е сутки, в большинстве случаев, достоверность различий не доказана. На 90-е сутки эксперимента в обеих группах показатели в целом снижаются, однако с разной степенью достоверности.

На сегодняшний день известно, что эти белки обладают также и неапоптозными функциями (de Keizer P.L. et al., 2010), в частности указывается об участии p53 в регуляции процессов метаболизма. Вероятно, зарегистрированные p53-позитивные ганглионарные (преимущественно в контрольной группе) и мюллеровы клетки (только в контрольной группе) связаны с нарушением гомеостаза в сетчатке, который в свою очередь может привести к ишемическим состояниям и нейродегенеративным процессам. В опытной группе выявлено понижение проапоптотической доминанты у мюллеровых глиоцитов, ганглионарных клеток за счет экспрессии синтеза антиапоптотического белка bcl-2. Полученные результаты, свидетельствующие о позитивном влиянии мелатонина на эксудативные явления и процессы апоптоза в центральной зоне сетчатки, показанные на сформированной динамической управляемой фото- и лазер-индуцированной модели центральной дегенерации сетчатки, позволили перейти ко второму, клиническому этапу работы.

Определение содержания мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и катарактой, оценка корреляционной связи между мелатонином в биологических средах с факторами риска развития возрастной макулярной дегенерации

В клиническую часть исследования вошли пять групп с целью изучения характера связи между содержанием мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости и выявления связи с факторами риска развития ВМД. Пациентам всех групп проводилось анкетирование для выявления факторов риска развития ВМД по опроснику STARS и выполнялось иммунологическое обследование на выявление концентрации мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости.

В скрининговый опросник для определения факторов риска развития ВМД дополнительно были включены вопросы о наличии бессонницы и работы в ночные смены в течение жизни.

Значения мелатонина в сыворотке крови у пациентов с факторами риска составили от 0,02 до 0,051 нг/мл, у пациентов без факторов риска значения варьировали от 0,062 до 0,071 нг/мл. Было установлено, что пациенты в возрастном интервале 64-75 лет, с индексом массы тела >30 (ожирение), артериальной гипертонией, свет-

лым цветом глаз, наличием бессонницы и ночных смен имели более низкие значения мелатонина в сыворотке крови на 19, 34, 58, 46, 68 и 17% ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с пациентами в возрасте младше 65 лет, с индексом массы тела 18,5-25 (норма), без артериальной гипертензии, с темным цветом глаз, тревожным сном и отсутствием ночных смен.

Аналогичная динамика наблюдалась при изучении уровня мелатонина в слезной жидкости. Отмечалось статистически значимое снижение уровня мелатонина у пациентов с факторами риска относительно пациентов без них на 39, 70, 76, 61, 72 и 39% соответственно ($p < 0,05$). Значения мелатонина в слезной жидкости у пациентов с факторами риска составили от 0,073 до 0,131 нг/мл, у пациентов без факторов риска значения варьировали от 0,189 до 0,311 нг/мл. Следует отметить, что современная литература содержит недостаточное количество информации, доказывающей и оценивающей содержание мелатонина в слезной жидкости. В 2017 году Carracedo G. с соавторами показали, что утром и вечером уровень мелатонина в слезной жидкости человека оставался стабильным, но он удваивал концентрацию в течение ночи. В настоящее время отсутствуют данные о его концентрации у пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями, такими как ВМД и катаракта, в связи с этим результаты иммунологических исследований (концентрации мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости, корреляционные связи) показаны впервые.

Обратная, заметная и высокая сила корреляционной связи зарегистрирована между концентрациями мелатонина в исследуемых средах и факторами риска, такими как бессонница (0,5-0,9), наличие артериальной гипертензии (0,6-0,8), работа в ночные смены в течение жизни (0,5-0,8). Известно, что содержание мелатонина в организме у лиц, работающих длительное время в ночные смены (Xie Z. et al., 2017) и страдающих бессонницей, снижено, что также нужно учитывать при сборе анамнеза. Частота симптомов бессонницы достигает 50% у взрослых в возрасте 65 лет и старше. Значимые взаимосвязи между длительностью сна и прогрессированием ВМД были обнаружены в нескольких исследованиях (Tsai D.C. et al., 2020).

Установлена прямая заметная сила связи (0,5-0,6) между уровнем мелатонина и цветом радужной оболочки: чем более выражена пигментация радужной оболочки, тем выше уровень мелатонина в исследуемом биологическом материале. Пред-

полагают, что изменение подавления синтеза мелатонина светом связано с пигментацией глаз. Процент подавления синтеза мелатонина у светлоглазых значительно больше, чем у темноглазых людей (Higuchi S. et al., 2007).

Наибольшая корреляционная связь между концентрациями мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости выявлена у группы условно-здоровых лиц (0,5) и основной группы (0,4) на фоне приема мелатонина в течение 3 месяцев.

При количественной оценке мелатонина в биологических средах было отмечено, что содержание мелатонина в сыворотке крови достаточно широко колеблется у всех обследованных лиц (от 0,001 до 0,161 нг/мл), при этом наибольшая медиана значений мелатонина отмечена у условно-здоровых лиц (0,125 нг/мл), наименьшая – у пациентов с нВМД (0,021 нг/мл). При сравнении концентрации мелатонина в сыворотке крови исследуемых групп накануне перед операцией с группой условно-здоровых лиц были установлены более низкие значения мелатонина у пациентов с нВМД (на 83,2%), у пациентов без катаракты с ВМД (0,082 нг/мл) – на 34,4%, у пациентов контрольной группы – на 28,8%. Однако у пациентов основной группы, принимавших мелатонин на протяжении 3 месяцев до операции, концентрация мелатонина была практически на одинаковом уровне со значениями группы условно-здоровых лиц (0,114 нг/мл). На фоне сывороточного мелатонина, уровень мелатонина в слезной жидкости варьировал от минимальных до максимальных значений более чем в 10 раз, при этом его наибольшая медиана (0,324 нг/мл) выявлена у пациентов основной группы (на фоне применения экзогенного мелатонина).

У пациентов контрольной и референтных групп: без катаракты с ВМД (0,147 нг/мл) и с нВМД (0,07 нг/мл) – достоверно снижено содержание мелатонина в слезной жидкости по сравнению с аналогичным уровнем в группе условно-здоровых лиц (0,301 нг/мл). Проведенное лечение перед факоэмульсификацией катаракты с включением мелатонинсодержащей терапии у пациентов с ВМД основной группы способствовало увеличению концентрации мелатонина в слезной жидкости. У пациентов с нВМД уровень мелатонина был ниже на 76,7%, у пациентов контрольной группы (0,124 нг/мл) – на 58,8% и у пациентов без катаракты с ВМД – на 51,1%, уровень мелатонина пациентов основной группы находился в пределах значений условно-здоровых лиц. Во всех изучаемых биосубстратах наименьший уровень ме-

латонина фиксировался в группе с нВМД, а употребление экзогенного мелатонина в дозе 3 мг в течение 3 месяцев нормализовало уровень мелатонина до значений условно-здоровых лиц, как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости.

Полученные данные количественной оценки мелатонина в различных биологических жидкостях, с одной стороны, подтверждают уже имеющиеся исследования, а именно – снижение уровня сывороточного мелатонина у пациентов с ВМД (Khorsand M. et al., 2016), в то время как с другой стороны, в данном исследовании впервые была выявлена аналогичная тенденция и с концентрацией мелатонина в слезной жидкости, что является принципиально новым показателем, который ранее в литературе не был зарегистрирован. Глаз является забарьерным органом, который участвует в управлении продукции эпифизарного мелатонина и является экстрапи-неальным источником мелатонина. Возможно, определение мелатонина в слезной жидкости является новым маркером для локального определения содержания мелатонина в глазу при различных офтальмопатологических состояниях.

Клинико-лабораторные исследования содержания мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости, уровня интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 в слезной жидкости у пациентов с возрастной катарактой и с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации в различные сроки после проведения факоемульсификации

Следующий этап клинической части состоял в определении и сравнительном анализе концентраций мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 в слезной жидкости, проведении клинικο-морфометрических исследований у пациентов с начальной и промежуточной стадиями ВМД в различные сроки после проведения факоемульсификации катаракты. На данном этапе в исследовании участвовали пациенты основной (прием мелатонина в течение 3 месяцев перед хирургией катаракты) и контрольной групп.

Установлено, что непосредственно перед операцией, на 3-5-й день и через 1 месяц после операции уровень мелатонина в сыворотке крови у пациентов основной группы (0,114 нг/мл) после 3 месяцев приема мелатонина статистически значимо выше, чем в контрольной (0,089 нг/мл). При этом отмечалась тенденция к увеличе-

нию уровня мелатонина в основной группе, в отличие от контрольной, где было зафиксировано снижение к концу 1-го месяца после операции.

Перед операцией уровень мелатонина в слезной жидкости пациентов основной группы после приема мелатонина в течение 3 месяцев (0,324 нг/мл) статистически значимо выше в 2,5 раза, чем в контрольной группе (0,124 нг/мл). На 3-5-й день после операции уровень мелатонина в слезной жидкости в контрольной группе (0,277 нг/мл) увеличился, однако все равно был достоверно ниже на 21,5%, чем уровень мелатонина в основной группе (0,353 нг/мл) ($p < 0,05$). Через 1 месяц после операции статистически значимых различий в группах не выявлено. Можно предположить, что повышение концентрации мелатонина в слезной жидкости после факоэмульсификации возрастной катаракты свидетельствует о возможном повышении его продукции в ответ на хирургическое лечение и направлено на снижение активности местного воспалительного процесса, что находит свое подтверждение в литературе (Sande P. H. et al., 2016).

Мелатонинсодержащая терапия в течение 3 месяцев перед операцией также способствовала снижению концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 (34,7 пг/мл) и ИЛ-1 β (1,9 пг/мл), по сравнению с контрольной группой: ИЛ-8 (55,9 пг/мл) и ИЛ-1 β (4,4 пг/мл). В ряде исследований показано, что мелатонин участвует в регуляции иммунного реагирования, подавляет экспрессию ряда провоспалительных цитокинов (Ferreira de Melo I.M. et al., 2020).

Наиболее высокие отрицательные коэффициенты корреляции наблюдались у пациентов до операции в основной и контрольной группах. Отрицательная связь свидетельствовала о том, что чем выше уровень мелатонина в слезной жидкости, тем ниже уровень интерлейкинов. На 3-5-й день после операции уровень цитокинов повышался в ответ на хирургическое вмешательство, однако в контрольной группе концентрация ИЛ-8 (49,9 пг/мл) и ИЛ-1 β (4,1 пг/мл) была статистически значимо выше на 23,4% ($p < 0,05$), по сравнению с основной. Через 1 месяц после операции показатели уровня цитокинов и мелатонина снижались.

Динамика клинико-функциональных показателей

Мультимодальный подход в диагностике ВМД помогает установить стадию заболевания и наблюдать в динамике за ее течением. Морфо-функциональная характеристика исследуемых пациентов оценивалась с помощью методов визометрии, исследования аутофлуоресценции, микропериметрии, ультразвуковой биомикроскопии (УБМ). Результаты исследования оценивались в динамике, срок наблюдения – 6 месяцев. У пациентов исследуемых групп исходная МКОЗ (0,35) не отличалась (до операции), после факоэмульсификации возрастной катаракты медиана максимально скорректированной остроты зрения (0,8-8,85) статистически значимо увеличилась у пациентов в обеих группах. Не было установлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами. Тем не менее, показатели МКОЗ в основной группе у пациентов с категорией AREDS 3 на фоне приема экзогенного мелатонина выше по сравнению с контрольной.

При проведении микропериметрии оценивалась средняя яркостная чувствительность, стабильность фиксации. Установлено статистически значимое увеличение медианы средней яркостной чувствительности ($p < 0,05$) у пациентов категории AREDS 2 (от 23,2 дБ исходно до 27,3 дБ через 1 месяц и 27,8 дБ через 3 месяца после операции) и AREDS 3 (от 21,9 дБ исходно до 24,3 дБ через 1 месяц и 25,3 дБ – через 3 месяца) основной группы по сравнению с контрольной (AREDS 2: от 23,4 дБ исходно до 24,7 – через 1 месяц и 24,5 дБ через 3 месяца после операции) и AREDS 3 (от 19,8 дБ исходно до 20,6 дБ через 1 месяц и 21,7 дБ – через 3 месяца). Отмечалась тенденция к увеличению средней яркостной чувствительности и P1 на протяжении 6 месяцев после хирургического вмешательства во всех группах, однако в основной группе на фоне приема экзогенного мелатонина эти показатели выше по сравнению с контрольной. При этом зарегистрировано, что показатели медианы средней яркостной чувствительности приблизились к нормальным значениям у пациентов основной группы категории AREDS 2 и AREDS 3, а также у пациентов контрольной группы категории AREDS 2, тогда как у пациентов контрольной группы категории AREDS 3 значения сохранялись в диапазоне пограничного состояния. Учитывая полученную закономерность изменений показателей средней яркостной чувствительности, которая оценивает функциональное состояние макулярной обла-

сти, при этом острота зрения остается достоверно высокой в обеих группах весь послеоперационный период наблюдения, подтверждается вывод, что микропериметрия служит основным методом оценки динамики терапии при неэкссудативной форме ВМД в отличие от визометрии (Cassels N.K. et al., 2018).

Послеоперационная реакция цилиарного тела, характеризующаяся по УБМ увеличением его толщины и снижением акустической плотности, проявлялась следующим образом: толщина цилиарного тела через 10-14 дней после факоемульсификации возрастной катаракты увеличивалась в обеих группах: в основной группе на 12% (от 0,75 мм исходно до 0,82-0,84 мм), в контрольной – на 17,1% (от 0,76 мм исходно до 0,89-0,91 мм). Это статистически значимо выше исходных показателей как внутри каждой группы, так и в сравнении между обеими группами ($p < 0,05$). К концу 1-го месяца и в остальные сроки наблюдения (3, 6 месяцев) значения возвращались к исходным данным. Аналогичная закономерность прослеживается с акустической плотностью цилиарного тела. Выявлено снижение до 30,87% в контрольной группе и до 26,17% – в основной на 10-14-й день после операции, при этом статистических различий между группами не выявлено.

При приеме мелатонина отмечались различия в показателях центральной толщины сетчатки (ЦТС). Через 14 дней и 1 месяц после факоемульсификации катаракты в основной группе толщина центральной зоны сетчатки (AREDS 2 – 278 мкм исходно; 284 мкм через 14 дней; 278 мкм через 1 месяц; AREDS 3 – 281 исходно; 289 мкм через 14 дней; 288 мкм через 1 месяц) статистически значимо ниже по сравнению с контрольной (AREDS 2 – 283 мкм исходно; 296 и 293 мкм через 14 дней и 1 месяц; AREDS 3 – 300 мкм исходно; 307 и 329 мкм соответственно) ($p < 0,05$; $p < 0,01$ через 14 дней и 1 месяц после операции). В основной группе показатели ЦТС снижаются в динамике и к 6 месяцам возвращаются к исходным значениям, тогда как аналогичные данные в контрольной группе имеют тенденцию к статистически значимому увеличению весь послеоперационный период наблюдения ($p < 0,05$). Полученные данные центральной толщины сетчатки, объема куба, толщины базиса цилиарного тела и акустической плотности свидетельствуют, что при приеме мелатонина в течение 3 месяцев выраженность воспалительной реакции после операции ниже по сравнению с контрольной. Результаты микропериметрии свидетельствуют о стабильности

лизирующем влиянии мелатонинсодержащей терапии на функциональные свойства сетчатки.

Разработка алгоритма медицинской технологии назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией возрастной катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации

Итогом данного клинико-экспериментального исследования явилась разработка алгоритма медицинской технологии назначения мелатонинсодержащей терапии перед факоэмульсификацией возрастной катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации.



ВЫВОДЫ

1. В эксперименте *in vivo* установлено противовоспалительное и антиапоптотическое действие мелатонина, выражающееся в ограничении количества погибающих фоторецепторных и мюллеровых клеток и повышении уровня антиапоптотического белка bcl-2 в клетках микроглии и слоя оптикоганглионаров при моделировании фототоксической дегенерации сетчатки.

2. Сравнительный анализ содержания мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с различной степенью плотности катаракты и стадиями возрастной макулярной дегенерации показал ассоциированность низких показателей мелатонина в исследуемых средах с прогностически неблагоприятными факторами риска развития возрастной макулярной дегенерации ($p < 0,05$). Установлена обратная корреляционная связь установлена между уровнем мелатонина и факторами риска: возраст, бессонница, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, работа в ночные смены в течение жизни более 10 лет; прямая связь – с фактором риска цвет радужной оболочки.

3. Определена концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с возрастной катарактой и с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации: уровень мелатонина в слезной жидкости был значительно выше, чем в сыворотке крови. Проведенный сравнительный анализ назначения мелатонина в дозе 3 мг на ночь в течение 3 месяцев перед факоэмульсификацией возрастной катаракты показал наличие статистически значимых высоких концентраций мелатонина в сыворотке крови ($p < 0,05$) и слезной жидкости ($p < 0,01$) в течение всего послеоперационного периода наблюдения по сравнению с пациентами, не принимавшими мелатонин.

4. Доказано снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1 β у пациентов с ранней и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации перед проведением факоэмульсификации катаракты ($p < 0,01$). Назначение мелатонинсодержащей терапии показало незначительное повышение концентрации интерлейкинов в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, не принимавшими мелатонин ($p < 0,05$). Установлена отрицательная корреляционная

связь между уровнем мелатонина в слезной жидкости и концентрацией интерлейкинов.

5. Разработанный алгоритм медицинской технологии, заключающийся в назначении мелатонинсодержащей терапии перед факоемульсификацией катаракты у пациентов с начальной и промежуточной стадиями возрастной макулярной дегенерации, позволяет получить снижение воспалительной реакции после операции и доказывает стабилизирующее влияние гормона мелатонин на функциональные показатели сетчатки (толщина базиса цилиарного тела, центральная толщина сетчатки, средняя яркостная чувствительность).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основе клинико-иммунологических исследований определены дополнительные критерии факторов риска развития ВМД (бессонница и работа в ночные смены в анамнезе), которые целесообразно включить в скрининговый опросник риска прогрессирования ВМД.

2. Назначение мелатонина 3 мг за 3 месяца до факоемульсификации катаракты пациентам с начальной и промежуточной стадиями ВМД можно рекомендовать в качестве предоперационной подготовки с противовоспалительной и антиоксидантной целью. Проведенные исследования позволили разработать алгоритм медицинской технологии назначения мелатонинсодержащей терапии вышеуказанной категории пациентов, заключающийся в проведении мультимодальной диагностики, анкетирования, назначения мелатонина по схеме, постоперационного наблюдения.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., **Ким С.М.** Влияние мелатонина на течение возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в эксперименте // Морфология. – 2019. – № 2. – С.301.

2. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., **Ким С.М.** Патогенетические аспекты развития возрастной макулярной дегенерации. Роль мелатонина. Обзор литературы // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 559-563.

3. Стадников А.А., Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., **Ким С.М.** О структурно-функциональной реорганизации сетчатки в условиях экспериментальной модели

возрастной макулярной дегенерации и о влиянии мелатонина // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8. – № 3. – С. 66-71.

4. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Смолягин А.И., **Ким С.М.**, Филиппова Ю.В. Сравнительная характеристика содержания мелатонина в слезе и сыворотке крови в зависимости от стадии сенильной катаракты при возрастной макулярной дегенерации // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 673-678.

5. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Смолягин А.И., Трунов А.Н., **Ким С.М.**, Филиппова Ю.В. Влияние мелатонина на продукцию провоспалительных цитокинов при хирургии катаракты у пациентов с неэкссудативной формой ВМД // Офтальмохирургия. – 2020. – № 3. – С. 31-39.

6. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., **Ким С.М.**, Маршинская О.В., Казакова Т.В. Взаимосвязь между уровнем мелатонина и факторами риска развития возрастной макулярной дегенерации // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 133-141.

7. Ходжаев Н.С., Стадников А.А., Чупров А.Д., **Ким С.М.**, Маршинская О.В. Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор) // Офтальмология. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 234-239.

8. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Смолягин А.И., **Ким С.М.**, Пономарева И.В., Королькова М.С. Влияние мелатонин содержащей терапии на послеоперационное течение катаракты у пациентов с неэкссудативной формой возрастной макулярной дегенерации // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31424> (дата обращения 26.09.2022).

9. Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., **Ким С.М.**, Стадников А.А. Выбор экспериментальной модели и метода моделирования возрастной макулярной дегенерации (обзор) // The EYE ГЛАЗ. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 29-41.

Патенты РФ по теме диссертации

Патент № 2727872, МПК А61F 9/008 (2006.01), G09B 23/28 (2006.01), А61N 5/06 (2006.01). Способ моделирования возрастной макулярной дегенерации с применением фототоксического эффекта / Ходжаев Н.С., Стадников А.А., Чупров А.Д., Казеннов А.Н., **Ким С.М.**; заявитель и патентообладатель: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. – № 2020102359; заявл. 22.01.2020; опубл. 24.07.2020; Бюл. № 21. – 10 с.

Список сокращений

AREDS – исследование по возрастным заболеваниям глаз
ВМД – возрастная макулярная дегенерация
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИЛ-1 β – интерлейкин-1бета
ИЛ-8 – интерлейкин-8
ИФА – иммуноферментный анализ
МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения
нВМД – неоваскулярная форма ВМД
ОКТ – оптическая когерентная томография
РПЭ – ретинальный пигментный эпителий
УБМ – ультразвуковая биомикроскопия
ЦТС – центральная толщина сетчатки

Биографические данные

Ким Светлана Михайловна в 1997 году окончила Оренбургскую государственную медицинскую академию по специальности «Педиатрия». В 1997-1999 годах проходила клиническую ординатуру по специальности «Глазные болезни» при Оренбургской государственной медицинской академии на базе Оренбургского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». С 1999 г. по настоящее время, врач-офтальмолог, с 2006 года – заведующая 4-м офтальмологическим отделением Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Является автором 47 научных публикаций и 1 патента на изобретение, из них теме диссертации опубликованы 13 печатных работ, из которых 9 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата/доктора наук (в том числе 4 – в журналах, индексируемых в базах данных Scopus), 1 – в зарубежном издании. Основные положения диссертации защищены одним патентом РФ на изобретение.