

Участие мелатонина в физиологии глаза и его значение при лечении офтальмологических заболеваний (обзор)

Н.С. Ходжаев¹А.А. Стадников²А.Д. Чупров³С.М. Ким³О.В. Маршинская⁴

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. М. Горького, 45, Оренбург, 460000, Российская Федерация

³ Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Салмышская, 17, Оренбург, 460047, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий» Российской академии наук
ул. 9 Января, 29, Оренбург, 460000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(2):234–239

Мелатонин является гормоном эпифиза и регулятором циркадных ритмов живых организмов, который оказывает влияние на ряд важных физиологических процессов. Синтез мелатонина также обнаружен и в других органах, в частности в различных структурах глазного яблока. Ряд исследований показывает, что мелатонин играет важную роль в ряде биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих функционирование зрительного анализатора. В данном обзоре представлена информация о синтезе мелатонина, его секреции и метаболизме. Рассмотрены основные сведения о мелатониновых рецепторах (MT1, MT2 и MT3), их локализации в различных структурах глаза и сродстве к мелатонину. В последние годы внимание исследователей привлечено к терапевтическим свойствам мелатонина при лечении возрастных заболеваний. Агрессивные воздействия солнечного излучения и токсикантов окружающей среды подвергают орган зрения окислительным атакам. Накоплено большое количество доказательств участия оксидативного стресса в развитии многих глазных заболеваний, в результате которых происходит дисбаланс между генерацией активных форм кислорода и экспрессией антиоксидантных ферментов. Мелатонин, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, регулирующий митохондриальные функции, может представлять мощный инструмент для противодействия возрастным изменениям. В глобальном масштабе число людей всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов. Катаракта и возрастная макулярная дегенерация являются ведущими причинами потери зрения у людей по всему миру. ВМД и катаракта часто сосуществуют у пациентов, поэтому есть опасения, что хирургия возрастной катаракты повышает риск заболеваемости и прогрессирования ВМД. Патогенез как катаракты, так и ВМД до конца еще не ясен, хотя выдвинут ряд теорий, в том числе окислительного стресса, возрастных изменений, воспалительных процессов и т.д. Анализ научных достижений, современной отечественной и зарубежной литературы показывает перспективность применения мелатонина в качестве профилактического и терапевтического средства при лечении офтальмологических заболеваний различного генеза.

Ключевые слова: мелатонин, рецепторы мелатонина, возрастные изменения, катаракта, возрастная макулярная дегенерация

Для цитирования: 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;18(2):234–239. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-234-239>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Role of Melatonin in Human Eye Physiology and Its Implications for Ophthalmic Diseases Treatment (Review)

N.S. Khodzhaev¹, A.A. Stadnikov², A.D. Chuprov³, S.M. Kim³, O.V. Marshinskaya⁴

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

² Orenburg State Medical University
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russian Federation

³ Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Salmyshskaya str., 17, Orenburg, 460047, Russian Federation

⁴ Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences
9th Yanvarya str., 29, Orenburg, 460000, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(2):234–239

Melatonin is a hormone of the epiphysis and a regulator of circadian rhythms of living organisms, which affects a number of important physiological processes. Melatonin synthesis has also been found in other organs, in particular in various structural systems of the eye-ball. A number of studies demonstrate that melatonin plays an important role in a variety of biochemical and physiological processes that ensure functioning of visual analyzer. This review provides information on the synthesis of melatonin, its secretion and metabolism, considers key information about melatonin receptors (MT1, MT2 and MT3), their localization in various eye's structures, and their affinity to melatonin. Over the last years, researchers' attention has been drawn to the therapeutic properties of melatonin, relevant for treatment of age-related diseases. The aggressive effects of solar radiation and environmental toxicants expose the organ of vision to oxidative attacks. A large amount of evidence has been accumulated of the participation of oxidative stress in the development of many eye diseases, resulting in an imbalance between the generation of reactive oxygen species and the expression of antioxidant enzymes. Melatonin, which has antioxidant and anti-inflammatory properties and regulates mitochondrial functions, can be a powerful tool to counter age-related changes. Globally, the number of people of all ages with visual impairment is estimated at 285 million. Cataract and age-related macular degeneration (AMD) are the leading causes of vision loss around the world. AMD and cataracts often coexist in patients, so there is a concern that age-related cataract surgery increases the risk of morbidity and progression of AMD. The pathogenesis of both cataracts and AMD is still unclear, although a number of theories have been put forward, including oxidative stress, age-related changes, inflammatory processes, etc. Analysis of modern domestic and foreign literature shows good perspectives of using melatonin as preventive and therapeutic agent in the treatment of ophthalmic diseases of various origins.

Keywords: melatonin, melatonin receptors, age-related changes, cataract, age-related macular degeneration

For citation: Khodzhaev N.S., Stadnikov A.A., Chuprov A.D., Kim S.M., Marshinskaya O.V. Role of Melatonin in Human Eye Physiology and Its Implications for Ophthalmic Diseases Treatment (Review). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(2):234–239. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-234-239>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Мелатонин является нейрогормоном, который секретируется главным образом шишковидной железой и оказывает влияние на большинство биологических и физиологических процессов [1]. Мелатонин образуется из триптофана в клетках эпифиза — пинеалоцитах. Под действием фермента триптофангидроксилазы триптофан превращается в 5-гидрокситриптофан, который декарбоксилируется с образованием серотонина. Синтез мелатонина из серотонина катализируется с участием двух ключевых ферментов: N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-метилтрансферазы [2]. Секреция мелатонина подчинена суточному ритму. Информация об освещенности передается от сетчатки на шишковидную железу через супрахиазматическое ядро гипоталамуса и симпатическую нервную систему. Нейроны передают железе сигнал в виде норэпинефрина, что приводит к выделению мелатонина. В дневное время суток клетки фоторецепторов сетчатки гиперполяризованы, что ингибирует высвобождение норадреналина, продукцию N-ацетилтрансферазы и, следовательно, мелатонина

[3]. С наступлением темноты фоторецепторы активируют синтез норадреналина, тем самым активируя всю систему через $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -адренорецепторы эпифиза, затем следует увеличение активности N-ацетилтрансферазы в 30–70 раз и, как следствие, увеличивается синтез и выделение мелатонина. Таким образом, синтез и секреция мелатонина стимулируются в темноте и тормозятся на свету. Сразу после синтеза гормон поступает в кровь путем пассивной диффузии. Концентрация мелатонина в сыворотке значительно различается в зависимости от возраста. Максимальный уровень мелатонина наблюдается у новорожденных, с возрастом его количество уменьшается, и наименьшие значения фиксируются у пожилых людей [4]. Этот факт, возможно, объясняется ухудшением работы супрахиазматического ядра [5]. Классический путь метаболизма мелатонина происходит в печени в результате гидролиза с дальнейшей экскрецией с мочой, основным метаболитом является 6-гидрокси-мелатонин-сульфат, содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом

[4]. Также существует альтернативный индолный путь (с образованием 5-метоксииндол уксусной кислоты или 5-метокситриптофола) и кинураминовый путь (конечным продуктом которого является N1-ацетил-N2-формил-5-метилкинурамин).

Однако мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, его синтез обнаружен почти во всех органах. Он обнаружен в желудочно-кишечном тракте, тимусе, глазном яблоке, сердце, половых железах, антральных фолликулах.

У млекопитающих действие мелатонина осуществляется посредством активации высокоаффинных рецепторов, связанных с G-белками, — MT1 и MT2 и, возможно, рецептора MT3 [6]. Мелатониновые рецепторы MT1 и MT2 отрицательно связаны с аденилатциклазой и являются наиболее изученными [7]. О структуре рецептора мелатонина MT3 информации недостаточно. Вероятно, он связан с фосфолипазой C [8], однако в одном из последних исследований высказано предположение, что рецептор MT3 является цитозольным ферментом (хинонредуктазой 2) [9].

Рецептор MT1 был впервые обнаружен почти 20 лет назад группой ученых из Бостона у лягушек [10]. Эта же исследовательская группа была первой, кто нашел рецептор MT1 у млекопитающих (включая людей) [11]. Рецептор MT1 имеет длину в 350 аминокислот, связан с G-белком и кодируется геном *MTNR1A* [8]. Рецептор MT2 был обнаружен ученым из США Реппертом и соавт. в организме человека; рецептор состоит из 363 аминокислот, гомологичен на 60 % рецептору MT1, связан с G-белком и кодируется геном *MTNR1B* [12].

Рецептор MT3 на данный момент обнаружен только в организме хомяка и в сетчатке кролика [13]. В отличие от MT1 и MT2, MT3 не связывается с G-белками [8], имеет 95 % гомологию с человеческой хинонредуктазой 2 — цитозольным ферментом, который катализирует восстановление хинонов, таких как менадион и кофермент Q [14].

Данные рецепторы показывают различное сродство к мелатонину: MT2 имеет в 5 раз более высокое сродство, чем MT1, как у человека, так и у других организмов [15]. MT3 обладает более низкой аффинностью к мелатонину [8]. Рецепторы мелатонина встречаются в разных участках глаза. Обобщение ряда проведенных исследований на разных живых организмах (птицы, кролики, крысы, человек) позволило предположить следующее распределение мелатониновых рецепторов в структуре глаза: в роговице встречаются все три вида рецепторов; в хрусталике MT2 и MT3; в цилиарном теле MT2; в склере MT1 и MT2; в сосудистой оболочке MT1; в сетчатке расположены все три вида рецепторов, их соотношение зависит от слоя сетчатки [16].

Известно, что удаление рецепторов MT1 у лабораторных животных приводит к небольшому (3–4 мм рт. ст.) повышению уровня внутриглазного давления в течение ночи, а также значительной потере (25–30 %) клеток ганглиозного слоя сетчатки в процессе старения [17].

Совместное исследование ученых из Франции и США, проведенное на мышах, свидетельствует о том, что нарушение MT1/MT2 индуцирует уменьшение количества фоторецепторов в процессе старения [18].

Окислительный стресс является естественным компонентом физиологии и биохимии человека, который влечет за собой образование активных форм кислорода (АФК), которые вызывают повреждение клеток и ДНК в живом организме. Данный процесс происходит ежедневно, однако избыточное количество свободных радикалов, выходящее за пределы способности организма нейтрализовать эти молекулы с помощью антиоксидантов и ферментов, вызывает различные заболевания. Мелатонин обладает антиоксидантной и противовоспалительной активностью и может действовать через механизмы, не опосредованные рецепторами (например, служить в качестве поглотителя активных форм кислорода и активных видов азота) [3]. В первую очередь мелатонин способен обезвреживать гидроксильный радикал (HO[•]), перекись водорода (H₂O₂), оксид азота (NO[•]) и различные другие вещества [19]. Мелатонин, помимо того, что является антиоксидантом широкого спектра действия, может также активировать цитопротекторные ферменты [20]. С помощью общего транскрипционного механизма он может подавлять экспрессию провоспалительных генов, к которым, например, относят циклооксигеназу-2 (COX2) и индуцибельную изоформу синтазы оксида азота (iNOS) [21]. Мелатонин активирует Nrf2-фактор и тем самым увеличивает экспрессию антиоксидантных ферментов [22].

Наряду с экзогенными источниками активных форм кислорода (УФ-свет, видимый свет, ионизирующее излучение, химиотерапевтические препараты, токсины окружающей среды и т.д.), митохондрии, возможно, также вносят значительный вклад в производство активных форм кислорода [23]. Мелатонин, в свою очередь, способен поддерживать оптимальный мембранный потенциал митохондрий, сохранять митохондриальные функции и улучшать митохондриальный биогенез [24]. В физиологических и фармакологических концентрациях мелатонин ослабляет или противодействует окислительному стрессу и регулирует клеточный метаболизм [25]. Некоторые из этих защитных эффектов мелатонина связаны с его метаболитом N1-ацетил-N2-формил-5-метокскинурамин, который образуется в результате кинураминового пути метаболизма мелатонина [26].

Мелатонин, обладающий антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, регулирующей циркадный ритм и митохондриальные функции, может представлять мощный инструмент для противодействия возрастным изменениям, в том числе болезням глаз [27–29]. Мелатонин синтезируется в фоторецепторных клетках сетчатки, хрусталике и цилиарном теле [16, 30]. Кроме того, специфические рецепторы мелатонина расположены в ряде других структур глаза, что еще раз подчеркивает важную роль мелатонина в биохимических

и физиологических процессах органа зрения [31]. Агрессивные воздействия солнечного излучения и токсикантов окружающей среды подвергают орган зрения окислительным атакам. В настоящее время накоплено большое количество доказательств участия оксидативного стресса в развитии многих глазных заболеваний, включая катаракту, глаукому, возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) и диабетическую ретинопатию [32]. Все эти патологические состояния связаны с возрастом, и, следовательно, они могут быть результатом дисбаланса между генерацией активных форм кислорода и экспрессией антиоксидантных ферментов. В этом контексте, с одной стороны, митохондрии глазного аппарата являются источником антиоксидантного и белкового восстановления системы, но с другой стороны, основным эндогенным источником АФК [23]. Кроме того, активные формы кислорода, продуцируемые поврежденными митохондриями, индуцируют процесс аутофагии в глазу [33]. Аутофагия играет важную роль в поддержании нормальной клеточной функции, поэтому изменения в процессе аутофагии способствуют развитию возрастных глазных заболеваний [34].

В глобальном масштабе число людей всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов. По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта ответственна за 33 % нарушений зрения и 51 % слепоты во всем мире [35]. По мере того, как хрусталик стареет, происходит активное образование свободных радикалов, по этой причине имеет место образование и накопление токсических соединений, которые вызывают необратимые изменения в структуре белка хрусталика — кристаллина. Агрегированные и конденсированные белки снижают остроту зрения, препятствуя передаче и фокусировке света на сетчатку [36]. В помутнении хрусталика важную роль играет митохондриальная дисфункция и дисбаланс активных форм кислорода [23]. В митохондриях существуют восстановительные системы, которые используют доноры электронов, таких как глутатион, тиоредоксин, NADPH, NADH, FADH₂ и некоторые аминокислоты (метионин и цистеин) [23]. В глазу именно глутатион является основным защитником хрусталика, роговицы и сетчатки от активных форм кислорода [37]. При формировании катаракты наблюдается истощение запасов глутатиона, снижение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также окисление остатков метионина и цистеина [37]. Таким образом, клеточный окислительно-восстановительный баланс нарушается и восстановительные системы выходят из строя [23]. Одновременно процессы аутофагии и митофагии пытаются восстановить гомеостаз хрусталика, что может приводить к появлению еще большего количества АФК, окислению и, наконец, образованию катаракты [38].

В одном из последних исследований впервые было описано присутствие фотопигмента меланопсина в клетках хрусталика человека. Данный фотопигмент впервые

обнаружен в сетчатке глаза в 1998 году. В настоящее время считается, что он участвует в регуляции циркадных ритмов, ингибировании синтеза мелатонина, зрачковом рефлексе и формировании зрительных образов. Обнаружение меланопсина в тканях хрусталика доказывает, что мелатонин глаза синтезируется и присутствует не только в сетчатке и цилиарном теле, но и в хрусталике [16].

В исследовании турецких ученых было выявлено, что внутрибрюшинное введение мелатонина лабораторным крысам (4 мг/кг ежедневно в течение 1 недели) после воздействия УФ-лучами может защитить от развития катаракты путем прямого обезвреживания липидных пероксидов и опосредованного увеличения продукции эндогенного антиоксиданта глутатиона [39]. Ряд других исследований также подтверждает, что мелатонин способен подавлять развитие катаракты в эксперименте с лабораторными животными [40, 41]. Bai Jie и соавт. показали, что в дополнение к функционированию в качестве прямого поглотителя свободных радикалов мелатонин может активировать клеточные сигнальные пути, которые защищают от катаракты, вызванной окислительным стрессом [42]. Один из этих сигнальных путей — путь PI3K/Akt, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназы АКТ. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток и метаболизм [43]. Также предполагают, что коннексины (мембранные белки, которые являются компонентами щелевых контактов, образующих межклеточные каналы, и обеспечивающие диффузию низкомолекулярных соединений между соседними клетками) и митоген-активируемая протеинкиназа (контролирует транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы) играют важную роль в гомеостазе хрусталика [44]. Имеются сведения, что мелатонин также может регулировать экспрессию коннексина и таким образом управлять межклеточной связью, опосредованной щелевыми переходами [21]. Активные формы кислорода способны стимулировать разрушение теломер, что помогает процессу клеточного старения [45]. В этом контексте было продемонстрировано, что окислительный стресс увеличивает скорость укорочения теломер, поэтому их длина в клетках хрусталика человека является отражением старения и катарактогенеза [46]. Мелатонин как мощный антиоксидант и индуктор активности теломеразы (а также сиртуинов) может предотвращать преждевременное сокращение теломер [47].

Возрастная макулярная дегенерация является одной из ведущих причин потери зрения у пожилых людей по всему миру. Данное заболевание характеризуется поражением центральной части сетчатки и имеет многофакторный этиопатогенез [48]. По классификации ВОЗ средний возраст пациентов с катарактой и ВМД варьирует на границе между пожилым и старческим.

Следовательно, ВМД и катаракта часто сосуществуют у пациентов, поэтому есть опасения, что хирургия возрастной катаракты повышает риск заболеваемости и прогрессирование ВМД. Патогенез ВМД до конца еще не ясен, хотя выдвинут ряд теорий, в том числе окислительного стресса, возрастных изменений, воспалительных процессов и т.д. [49]. По этой причине перспектива применения мелатонина в профилактике и лечении ВМД также активно обсуждается. Н.А. Стефанова и соавт. проводили исследование на крысах линии ОХУС (ключевая характеристика животных данной линии — врожденная гиперпродукция кислородных радикалов). В результате офтальмоскопического исследования было показано, что мелатонин (препарат Melaxen в дозе, эквивалентной рекомендуемой для людей) предотвращал структурно-функциональные изменения в клетках пигментного эпителия сетчатки и снижал выраженность микроциркуляторных нарушений. Важно отметить, что мелатонин предотвращал разрушение нейросенсорных клеток, ассоциативных и ганглиолярных нейронов

в сетчатке [27]. В исследовании китайских ученых также была показана эффективность использования экзогенного мелатонина, предварительные исследования показали, что ежедневное применение 3 мг мелатонина в течение 3 месяцев защищает сетчатку глаза и задерживает дегенерацию желтого пятна [50].

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ литературы показывает, что мелатонин играет важную роль в ряде биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих функционирование зрительного анализатора. Следовательно, изменение его активности и концентрации может играть роль в патогенезе катаракты, ВМД и ряда других офтальмологических заболеваний.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Ходжаев Н.С. — научное редактирование;
 Стадников А.А. — научное редактирование;
 Чупров А.Д. — написание текста, научное редактирование;
 Ким С.М. — написание текста, техническое редактирование;
 Маршинская О.В. — написание текста, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tök L., Naziroğlu M., Doğan S., Kahya M.C., Tök O. Effects of melatonin on Wt-Fi-induced oxidative stress in lens of rats. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014;62(1):12–15. DOI: 10.4103/0301-4738.126166
- Itoh M.T., Takahashi N., Abe M., Shimizu K. Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in the rat lens. *Journal of Pineal Research*. 2007;42(1):92–96. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00389.x
- Lo Sardo F., Muti P., Blandino G., Strano S. Melatonin and Hippo Pathway: Is There Existing Cross-Talk? *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1–26. DOI: 10.3390/ijms18091913
- Farajnia S., Michel S., Deboer T., vanderLeest HT, Houben T., Rohling JH., Ramkisoensing A., Yassenkov R., Meijer JH. Evidence for neuronal desynchrony in the aged suprachiasmatic nucleus clock. *Journal of Neuroscience*. 2012. 32(17):5891–5899. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0469-12.2012
- Schernhammer E.S., Rosner B., Willett W.C., Laden F., Colditz G.A., Hankinson S.E. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2004;13(6):936–943.
- Baba K., Mazzoni F., Owino S., Contreras-Alcantara S., Strettoi E., Tosini G. Age-Related Changes in the Daily Rhythm of Photoreceptor Functioning and Circuitry in a Melatonin-Proficient Mouse Strain. *Public Library of Science*. 2012;7(5):1–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0037799
- Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V., Spence D.W., Maestroni G.J., Zisapel N., Cardinali D.P. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*. 2008;85(3):335–353. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.001
- Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;351(2):152–166. DOI: 10.1016/j.mce.2012.01.004
- Vincent L., Cohen W., Delagrangé P., Boutin J.A., Nosjean O. Molecular and cellular pharmacological properties of 5-methoxy-carbonylamino-N-acetyltryptamine (MCA-NAT): a nonspecific MT3 ligand. *Journal of Pineal Research*. 2010;48(3):222–229. DOI: 10.1111/j.1600-079X
- Ebisawa T., Karne S., Lerner M.R., Reppert S.M. Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(13):6133–6137. DOI: 10.1073/pnas.91.13.6133
- Reppert S.M., Weaver D.R., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*. 1994;13(5):1177–1185. DOI: 10.1016/0896-6273(94)90055-8
- Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaughterhaupt S.A., Gusella J.F. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(19):8734–8738. DOI: 10.1073/pnas.92.19.8734
- Nosjean O., Nicolas J.P., Klupsch F., Delagrangé P., Canet E., Boutin J.A. Comparative pharmacological studies of melatonin receptors: MT1, MT2 and MT3/QR2. Tissue distribution of MT3/QR2. *Biochemical Pharmacology*. 2001;61(11):1369–1379. DOI: 10.1016/S0006-2952(01)00615-3
- Maillet F., Ferry G., Vella F. Organs from mice deleted for NRH:quinone oxidoreductase 2 are deprived of the melatonin binding site MT3. *FEBS Lett*. 2004;578:116–120. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.10.083
- Legros C., Devavry S., Caignard S., Tessier C., Delagrangé P., Ouvre C., Boutin J.A., Nosjean O. Melatonin MT1 and MT2 receptors display different molecular pharmacologies only in the G-protein coupled state. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(1):186–201. DOI: 10.1111/bph.12457
- Alkozi H.A., Wang X., Perez de Lara M.J., Pintor J. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Experimental Eye Research*. 2017;154:168–176. DOI: 10.1016/j.exer.2016.11.019
- Sengupta A., Baba K., Mazzoni F., Pozdeyev N.V., Strettoi E., Iuvone P.M., Tosini G. Localization of melatonin receptor 1 in mouse retina and its role in the circadian regulation of the electroretinogram and dopamine levels. *Public Library of Science*. 2011;6(9):1–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0024483
- Gianesini C., Hiragaki S., Laurent V., Hicks D., Tosini G. Cone Viability Is Affected by Disruption of Melatonin Receptors Signaling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(1):94–104. DOI: 10.1167/iovs.15-18235
- Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *Journal of Pineal Research*. 2011;51(1):1–16. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00916.x
- Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martín V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2004;36(1):1–9. DOI: 10.1046/j.1600-079x.2003.00092.x
- Crooke A., Huete-Toral F., Colligris B., Pintor J. The role and therapeutic potential of melatonin in age-related ocular diseases. *Journal of Pineal Research*. 2017;63(2):1–25. DOI: 10.1111/jpi.12430
- Jung K.H., Hong S.W., Zheng H.M., Lee D.H., Hong S.S. Melatonin downregulates nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB during prevention of oxidative liver injury in a dimethylnitrosamine model. *Journal of Pineal Research*. 2009;47(2):173–183. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00698.x
- Brennan L.A., Kantorow M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations. *Experimental Eye Research*. 2009;88(2):195–203. DOI: 10.1016/j.exer.2008.05.018
- Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2124. DOI: 10.3390/ijms17122124
- Korkmaz A., Topal T., Tan D.X., Reiter R.J. Role of melatonin in metabolic regulation. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2009;10(4):261–270. DOI: 10.1007/s11554-009-9117-5
- Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *Journal of Pineal Research*. 2013;54(3):245–257. DOI: 10.1111/jpi.12010
- Stefanova N.A., Zhbankina A.A., Fursova A.Zh., Kolosova N.G. Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study. *Advances in Gerontology*. 2013;26(1):122–129. DOI: 10.1134/S2079057013040073
- Khorsand M., Akmal M., Sharzad S., Beheshtitabar M. Melatonin Reduces Cataract Formation and Aldose Reductase Activity in Lenses of Streptozotocin-induced Diabetic Rat. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2016;41(4):305–313.
- Liang F.Q., Aleman T.S., Yang Z., Cideciyan A.V., Jacobson S.G., Bennett J. Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse. *Neuroreport*. 2002;12:1011–1014. DOI: 10.1097/00001756-200104170-00029
- Crooke A., Huete-Toral F., Martínez-Águila A., Colligris B., Pintor J. Ocular disorders and the utility of animal models in the discovery of melatonergic drugs with

- therapeutic potential. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2012;7(10):989–1001. DOI: 10.1517/17460441.2012.714769
31. Tosini G., Baba K., Hwang C.K., Iuvone P.M. Melatonin: An Underappreciated Player in Retinal Physiology and Pathophysiology. *Experimental Eye Research*. 2012;103:82–89. DOI: 10.1016/j.exer.2012.08.009
 32. Hollyfield J.G., Bonilha V.L., Rayborn M.E., Yang X., Shadrach K.G., Lu L., Ufret R.L., Salomon R.G., Perez V.L. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nature Medicine*. 2008;14(2):194–198. DOI: 10.1038/nm1709
 33. Pulliero A., Seydel A., Camoirano A., Saccà S.C., Sandri M., Izzotti A. Oxidative damage and autophagy in the human trabecular meshwork as related with ageing. *PLoS ONE* 9(6): e98106. DOI: 10.1371/journal.pone.0098106
 34. Frost L.S., Mitchell C.H., Boesze-Battaglia K. Autophagy in the eye: implications for ocular cell health. *Experimental Eye Research*. 2014;124:56–66. DOI: 10.1016/j.exer.2014.04.010
 35. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(5):614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
 36. Simpanya M.F., Ansari R.R., Suh K., Leverenz V.R., Giblin F.J. Aggregation of lens crystallins in an in vivo hyperbaric oxygen guinea pig model of nuclear cataract: dynamic light-scattering and HPLC analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(12):4641–4651. DOI: 10.1167/iovs.05-0843
 37. Ganea E., Harding J.J. Glutathione-related enzymes and the eye. *Current Eye Research*. 2006;31(1):1–11. DOI: 10.1080/02713680500477347
 38. Costello M.J., Brennan L.A., Basu S., Chaus D., Mohamed A., Gilliland K.O., Johnson S., Menko S., Kantorow M. Autophagy and mitophagy participate in ocular lens organelle degradation. *Experimental Eye Research*. 2013;116:141–150. DOI: 10.1016/j.exer.2013.08.017
 39. Bardak Y., Ozertürk Y., Özgüner F., Durmus M., Delibaş N. Effect of melatonin against oxidative stress in ultraviolet-B exposed rat lens. *Current Eye Research*. 2000;20(3):225–230. DOI: 10.1076/0271-3683(200003)2031-9FT225
 40. Anwar M.M., Moustafa M.A. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2001;129(1):57–63. DOI: 10.1016/s1532-0456(01)00180-6
 41. Kiliç A., Selek S., Erel O., Aksoy N. Protective effects of melatonin on oxidative-antioxidative balance and cataract formation in rats. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2008;40(1):22–27.
 42. Bai J., Dong L., Song Z., Ge H., Cai X., Wang G., Liu P. The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radical Research*. 2013;47(8):635–642. DOI: 10.3109/10715762.2013.808743
 43. McCubrey J.A., Steelman L.S., Chappell W.H., Abrams S., Montalto G., Cervello M., Nicoletti F., Fagone P., Malaponte G., Mazzarino M.C., Candido S., Libra M., Bäscke J., Mijatovic S.A., Maksimovic-Ivanic D., Milella M., Tafuri A., Chiarini F., Evangelisti C., Cocco L., Martelli A.M. Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget*. 2012;3(9):954–987. DOI: 10.18632/oncotarget.652
 44. Shakespeare T.I., Sellitto C., Li L., Rubinos C., Gong X., Srinivas M., White T.W. Interaction between Connexin50 and mitogen-activated protein kinase signaling in lens homeostasis. *Molecular and Cellular Biology*. 2009;29(10):2582–2592. DOI: 10.1091/mbc.e08-12-1257
 45. Richter T., Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. *Experimental Gerontology*. 2007;42(11):1039–1042. DOI: 10.1016/j.exger.2007.08.005
 46. Babizhayev M.A., Vishnyakova K.S., Yegorov Y.E. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2011;25(2):139–162. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00829.x
 47. Hardeband R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *Journal of Pineal Research*. 2013;55(4):325–356. DOI: 10.1111/jpi.12090
 48. Bandello F., Sacconi R., Querques L., Corbelli E., Cicinelli M.V., Querques G. Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Research*. 2017;6:245. DOI: 10.12688/f1000research.10664.1
 49. Hogg R., Chakravarthy U. AMD and micronutrient antioxidants. *Current Eye Research*. 2004;29(6):387–401. DOI: 10.1080/02713680490517890
 50. Yi C., Pan X., Yan H., Guo M., Pierpaoli W. Effects of melatonin in age-related macular degeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1057:384–392. DOI: 10.1196/annals.1356.029

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию
Бескудниковский бульвар, 59а, 127486, Москва, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Стадников Александр Абрамович
доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
ул. М. Горького, 45, Оренбург, 460000, Российская Федерация

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чупров Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, директор
ул. Салмышская, 17, Оренбург, 460047, Российская Федерация

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ким Светлана Михайловна
заведующая IV офтальмологическим отделением
ул. Салмышская, 17, Оренбург, 460047, Российская Федерация

ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий» Российской академии наук
Маршинская Ольга Владимировна
младший научный сотрудник
ул. 9 Января, 29, Оренбург, 460000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Khodzhaev Nazrullah S.
MD, Professor, deputy director
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Orenburg State Medical University
Stadnikov Alexander A.
Doctor of biological sciences, Professor, head of the Histology, cytology and embryology department
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russian Federation

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Chuprov Alexander D.
MD, Professor, director
Salmyskaya str., 17, Orenburg, 460047, Russian Federation

Orenburg branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kim Svetlana M.
head of IV Ophthalmology department
Salmyskaya str., 17, Orenburg, 460047, Russian Federation

Centre of Biological Systems and Agrotechnologies
Marshinskaya Olga.V.
research assistant
9th Yanvarya str., 29, Orenburg, 460000, Russian Federation