

© Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, 2016
УДК 612.826
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11017>
ISSN – 2073-8137

ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ГЛАЗА

Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

THE ROLE OF MELATONIN FOR PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF AN EYE

Arushanyan E. B., Ovanesov K. B.

Stavropol State Medical University, Russia

Мелатонин, основной гормон мозговой железы эпифиза, широко представлен во всех структурах глаза, и прежде всего в сетчатке. Здесь же определяется и высокая плотность специфических мелатониновых рецепторов. С привлечением современных литературных сведений в обзоре обсуждается роль эпифизарного гормона в физиологии и патологии зрительного анализатора, а также перспективы использования его лечебных возможностей в офтальмологии.

Ключевые слова: глаз, сетчатка, мелатонин, эпифиз

The main hormone of pineal gland – melatonin, is widely provided in all structures of an eye, and first of all in a retina. The high density of specific melatonin receptors is also defined here. Based on the recent data, in this review the role of melatonin in physiology and pathology of the visual system and perspective of its therapeutic potential in ophthalmology is discussed.

Keywords: eye, retina, melatonin, pineal gland

Биологические свойства основного гормона мозговой железы эпифиза мелатонина (МТ) с конца прошлого века, не преувеличивая, вызывают огромный интерес исследователей в силу его универсальных лечебных возможностей [3]. Среди прочего в последние годы представлены многочисленные данные в пользу прямой зависимости различных аспектов физиологии и патофизиологии зрительного аппарата от активности МТ.

Решающее значение для прогресса в данной области имела информация о свойствах периферического, локально образующегося МТ. Хотя его синтез и соответствующие рецепторные аппараты были обнаружены практически во всех периферических органах и тканях, сетчатка глаза, наравне с железами желудочно-кишечного тракта, с функциональной точки зрения первой оказалась в центре внимания исследователей, многократно доказывавших принципиально важное значение МТ для нормальной и патологически изменённой деятельности глаза.

Возможности регионального МТ, дополняемые эффектами центрального (эпифизарного) гормона, если судить только по распределению специфических рецепторов МТ в различных структурных элементах глаза, действительно должны быть чрезвычайно широки. Оказалось, что рецепторы МТ имеют не только ретиальную локализацию, как предполагалось вначале, но экспрессируются также в сосудистой оболочке, роговице, стекловидном теле, хрусталике, склере. Это позволяет предполагать их непосредственную заинтересованность в обеспечении различных сторон физиологии указанных образований [8, 16].

Физиологические особенности мелатонина

МТ и сетчатка. В рамках обсуждаемого вопроса кардинальным следует признать понимание места и роли ретиального МТ. Подобно эпифизарному, в сетчатке крыс он проходит те же этапы биосинтеза при участии аналогичных ферментов. Максимум его

образования и каталитической активности соответствующих ферментов у дневных животных и человека показан в тёмное время суток с падением на свету. У старых животных в отличие от молодых циркадианный ритм уровня N-ацетилсеротонина и МТ оказывается заметно сглажен. При этом физиологическая роль самого МТ сводится, очевидно, к повышению светочувствительности сетчатки. Частной иллюстрацией может служить тот факт, что фотосенсибилизирующий агент псорален, усиливая высвобождение ретиального МТ, одновременно увеличивает ответы фоторецепторов на вспышки света [6].

Способность МТ менять световосприятие определяется его сложным влиянием на функцию различных клеточных элементов сетчатки. На вертикальных срезах сетчатки здоровых людей иммуногистохимическим методом с использованием специфических антител для рецепторов МТ показано, что оба типа (1 и 2) рецепторов демонстрируют сходный уровень экспрессии в слоях ганглионарных, горизонтальных нейронов и во внутренних сегментах фоторецепторов. В то же время в клетках пигментного эпителия обнаружены лишь МТ2, но не МТ1 рецепторы, как и оба типа ядерных орфановых рецепторов [54, 68].

С другой стороны, в сетчатке некоторых животных выявляются, напротив, МТ1 рецепторы, причём двух подвидов (1a и 1b), неодинаково распределяющихся на ретиальных клеточных элементах: 1a на аксональных отростках горизонтальных нейронов, тогда как 1b – на дендритах биполярных клеток [63]. На основании изучения сетчатки цыплят установлено, что МТ1a подтип рецепторов представлен также в роговице и склере. Предполагается, что с их помощью МТ может вовлекаться не только в зрительный процесс, но также в рост и развитие всего глазного яблока [47].

Поскольку влияние местного МТ на клетки самой сетчатки реализуется через специфические рецепторы, то в этом состоит, пожалуй, одна из наиболее интересных особенностей глаза. Ведь в эпифизе млекопитающих такого рода рецепторный аппарат,

призванный обеспечивать отрицательную обратную связь, как ни странно, отсутствует. Рецепторы МТ у птиц, например, расположены во внутреннем плексеформном слое сетчатки и по аффинности (но не массе и взаимодействию с антагонистами гормона) близки аналогичным рецепторам в различных мозговых структурах. Установлены некоторые отличия в регуляции синтеза эпифизарного и ретинального МТ. Так, холодный стресс, понижающий концентрацию гормона в плазме и железе птиц, приводит к обратным сдвигам в сетчатке. Электрошок увеличивает содержание N-ацетилсеротонина в сетчатке крыс, снижая в эпифизе, а бета-адреномиметик изопротеринол способен активировать только эпифизарную, но не ретинальную N-ацетилтрансферазу [68]. Целый ряд других 5-метоксииндолов, помимо МТ, синтезируется в сетчатке амфибий и млекопитающих. Они, вероятно, играют весьма локальную роль в ретинальной физиологии в качестве «альтернативных» индолов. Их содержание и пути формирования в глазу и эпифизе могут различаться, как и максимальное содержание в отдельные сезоны года.

МТ-ергические клетки сетчатки и пинеалоциты сближает не только наличие МТ и сходство путей его превращения, но также принадлежность тех и других к мультиэффекторным клеточным элементам, однотипно реагирующим на многообразные сенсорные и гуморальные сигналы. В целом МТ оказывает модуляторное влияние на фоторецептивные свойства глаза, однако направленность вызываемых им ретинальных сдвигов во многом определяется этологическими особенностями животных.

В ночные часы у человека и дневных животных МТ способен повышать чувствительность фоторецепторов и нейронов второго порядка к слабым световым стимулам в ночное время, потенцируя ответы ОН биполярных клеток на сигналы, исходящие от палочек [45]. Вместе с тем днём, когда естественный плазменный и региональный уровень понижен, МТ играет обратную роль, защищая фоторецепторы от повреждения ярким светом. Действительно, у людей оральное использование МТ ограничивает амплитуду и ритмику волн электроретинограммы. При этом амплитуда ответа колбочек на ритмические засветы резко падает, негативно коррелируя с концентрацией эндогенного гормона в слюне [25, 30, 65].

Среди прочего важное функциональное значение может иметь характер взаимодействия МТ и ретинального дофамина. В сетчатке животных различных видов показаны реципрокные отношения между ними, когда повышение концентрации МТ сопровождается падением уровня нейротрансмиттера и наоборот.

Как установлено, МТ через специализированные рецепторы I типа уже в пикомолярных количествах тормозит кальций-зависимое высвобождение дофамина из изолированной сетчатки кроликов. Антагонист рецепторов МТ лузиндол избирательно блокирует тормозной эффект. Подобным способом осуществляется, видимо, контроль за дофаминергическими амакриновыми клетками сетчатки и вторично растёт светочувствительность глаза. Точно такие ингибиторные свойства показаны у эпифизарного МТ в отношении функции дофаминергических нейронов стриатума и гипоталамуса крыс.

Со своей стороны дофамин выступает в качестве антагониста МТ. Под влиянием последнего в сочетании с ярким светом наблюдается морфологическое поражение сетчатки, которое предупреждает агонист дофаминергических рецепторов бромокриптин [14]. Тор-

можение синтеза гормона может происходить через D1 и D2 дофаминовые рецепторы. Оба типа рецепторов найдены также и в эпифизе быка, правда, тут их плотность в несколько раз выше, чем в сетчатке глаза, при близкой аффинности к специфическим лигандам в обеих структурах [33]. В культуре изолированного эпифиза крыс, подобно сетчатке, показана способность низких (10 мкМ) концентраций дофамина ограничивать активность N-ацетилтрансферазы. В определенном диапазоне доз сходный эффект даёт бромокриптин в отношении эпифизарной N-ацетилтрансферазы, стимулируемой норадреналином. Блокаторы дофаминовых рецепторов (галоперидол, сульпирид), напротив, повышали как активность фермента, так и содержание МТ в эпифизе быка [26].

Тем самым в сетчатке МТ усиливает, а дофамин прямо или косвенно (через ингибирование гормона) ослабляет светочувствительность глаза и остроту зрительного восприятия. Содержание того и другого соединения, находящихся в реципрокных отношениях, обнаруживает контрафазный циркадианный ритм. Аналогичный принцип взаимодействия дофамина и МТ установлен в некоторых мозговых образованиях. Так, агонист МТ рецепторов агомелатин, усиливая центральную дофаминергическую передачу, одновременно способен менять характеристики электроретинограммы у людей [23]. Интересно, что при моделировании у крыс одностороннего паркинсонического синдрома повреждением нигростриатного дофаминергического пути наблюдалось повышение уровня ретинального МТ в контралатеральном глазу [41].

К регуляторам фоточувствительности сетчатки и одновременно обеспечению стабильной деятельности эпифиза имеет отношение и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). В обеих структурах она может выполнять как тормозную, так и модуляторную миссию. ГАМК-иммунореактивность в сетчатке показана у части ганглиозных клеток, которые за счет взаимодействия с дофаминергическими и холинергическими амакриновыми нейронами контролируют уровень зрительной информации в самой сетчатке и одновременно посылают за ее пределы аксоны, достигающие верхнего бугорка. Стимуляция ретинальных ГАМК рецепторов мусцимолом сопровождается повышением, а их блокада пикротоксином – понижением активности N-ацетилтрансферазы и синтеза МТ. Агонисты D2 дофаминовых рецепторов ослабляют побочные эффекты, что позволяет предполагать опосредованное вовлечение ГАМК механизмов в образовании гормона и световосприятие [4].

Если сравнивать сетчатку и эпифиз, то эпифизарная ГАМК у млекопитающих приходится в основном на внутриорганные глиальные элементы и также регулирует масштабы образования МТ. У хладнокровных животных ГАМК контроль затрагивает в первую очередь фоторецепторные клетки и в содружестве с другими внутриэпифизарными нейромедиаторными системами (дофамин-, норадреналин-, пептидегргическими) направлен на стабилизацию активности железы с тем, чтобы минимизировать влияние быстрых сдвигов в освещенности на ее работу. Вместе с тем даже в эпифизе кошек и человека показаны ГАМК-иммунореактивные мультиполярные клетки, аксоны которых в виде пинеалофугальных путей через уздечку и заднюю комиссу достигают структур мозгового ствола.

Сравнительная оценка эпифизарных и ретинальных пептидов, в своё время проведенная М. Ebad

с сотрудниками [22], также свидетельствует об их значительном сходстве по составу и содержанию отдельных компонентов. Набор подобных соединений чрезвычайно богат – от опиоидных пептидов до субстанции P. Связь этих пептидов со зрительной функцией подтверждают результаты экспериментов на изолированном глазе различных позвоночных в виде очевидного влияния на ритмику фоторецепторов, а также уровень отдельных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов в сетчатке. Присутствие пептидов в ретинофугальных путях доказано и иммуногистохимическими методами.

Наконец, следует иметь в виду, что сходство эпифиза и сетчатки дополняется существованием одних и тех же соединений с фоторецептивными свойствами и участвующих в их превращениях ферментов. Так, родопсинкиназа – фермент, фосфорилирующий в сетчатке родопсин, обладает близким уровнем активности в эпифизарной, но не в других тканях мозга. И хотя роль его в железе не ясна, указанное сходство весьма симптоматично. В обеих структурах у высоко развитых животных найден интерфоторецепторный ретиноид-связывающий белок, который в глазу отвечает за транспорт ретинола. В эпифизе птиц доказано существование II-цис-ретинола, переходящего на свету в транс-форму. То же характерно для зрительного пигмента сетчатки низших позвоночных.

Таким образом, по многим нейрохимическим критериям обнаруживается близость эпифиза сетчатке глаза и подобное сходство отнюдь не является чисто внешним, а отражает сохраняющееся и у высших позвоночных функциональное родство того и другого образования. Это подтверждает проведённый нами ранее анализ сведений о физиологических механизмах эффекторного взаимодействия эпифиза со зрительной системой [4].

Ретинальный МТ имеет непосредственное отношение не только к световоспринимающей функции сетчатки, но и к её участию в организации суточного ритма многих физиологических функций. По современным данным, она представляет собой не просто сенсорный орган, а является у позвоночных животных самостоятельным элементом единых циркадианных часов.

Как уже отмечалось ранее, генетические исследования их молекулярной природы привели к выводу о существовании в супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса и периферических тканях сопряжённых транскрипционно/трансляционных петель с участием нескольких часовых генов (*Per1* и *2*, *Cry1* и *2*, *Clock*, *Bmal1*). Ретинальные циркадианные часы имеют аналогичную организацию, хотя менее устойчивы к генетическим мутациям в отличие от часовых генов центрального пейсмекерного аппарата [15, 40, 51].

В контроле над деятельностью описанного ритм-организующего механизма в сетчатке глаза важную роль играют, очевидно, МТ и его взаимодействия с дофамином. Судя по результатам опытов на сетчатке нокаутных линий мышей, лишённых МТ1 и МТ2 рецепторов, нарушение МТ сигналинга негативно отражается преимущественно на циркадианной экспрессии основных часовых генов во внутреннем и ганглионарном слоях клеток. В то же время для ритма активности фоторецепторов, по-видимому, большее значение имеет изменение циркадианного паттерна экспрессии только гена *Bmal1*. При этом реципрокная МТ-дофаминовая система облегчает адаптацию к свету зрительной функции колбочек в дневные часы, тогда как ночью темновую адаптацию палочек [29, 40].

МТ и другие составные части глаза. Выше уже подчёркивалось чрезвычайно широкое распределение МТ рецепторов в различных тканях глаза, косвенно указывающее на вероятность функциональной востребованности МТ для офтальмологической физиологии и патологии. В самом деле, по экспериментальным данным, он имеет прямое отношение к регуляции деятельности роговицы, хрусталика, внутриглазного давления и некоторых других окулярных процессов.

В частности, в опытах *in vitro* добавление МТ к инкубационной среде, содержащей роговицу цыплят, усиливало рост и регенерацию корнеального эпителия, увеличивало содержание в нём воды, а его интраокулярная инсталляция при фиксированном световом режиме заметно отражалась на частоте клеточных митозов в роговице перепелов. Поскольку эти эффекты ограничивались после введения антагониста МТ рецепторов лузиндола, резонно было предполагать участие такого рода рецепторных образований в происхождении указанных сдвигов [53, 61].

Как свидетельствуют иммуногистохимические исследования, в различных слоях поверхностного эпителия роговицы животных экспрессируется несколько подтипов МТ1 рецепторов (а, в, с). Они отличаются по локализации и связи с циклом свет-темнота. Это обстоятельство, а также характер их экспрессии на протяжении суток позволяют считать, что МТ-сигналинг в первую очередь определяет циркадианные колебания функционального состояния наружных слоев корнеального эпителия [62].

Судя по результатам опытов на глазах кроликов, выполненных ещё в 80-е годы минувшего века, МТ также способен участвовать в организации суточных флюктуаций внутриглазного давления. Инъекции в заднюю камеру глаза препаратов МТ, но не серотонина или N-ацетилсеротонина, сопровождались повышением объёма внутриглазной жидкости. Причиной вполне могло служить включение МТ рецепторов, идентифицированных к тому времени на радужке и цилиарном теле [18, 49]. Правда, по вопросу о направленности влияния МТ на внутриглазное давление существует иная точка зрения, по которой МТ приводит, напротив, к его снижению. Это убедительно подтверждают эксперименты на нокаутных линиях мышей, избирательно лишённых МТ1 рецепторов. Если у них МТ не менял, то у обычных животных существенно понижал внутриглазное давление [9].

МТ имеет значение и для физиологии хрусталика. Здесь он также способен синтезироваться *de novo*, судя по наличию в хрусталике крыс двух ключевых для синтеза МТ ферментов – ГИОМТ и N-ацетилтрансферазы, причём последняя демонстрирует чёткий суточный ритм своей активности. МТ контролирует морфологию и функциональное состояние клеточных белковых структур хрусталика, в частности кристаллин [5, 31]. Очевидно, этим объясняется тот факт, что повторное введение животным МТ в широком диапазоне доз может, хотя и по-разному, отражаться на размерах и весе хрусталика [46].

Даже беглое изложение сведений об участии МТ в физиологии отдельных структурно-функциональных элементов глаза позволяет уже *arguere* предполагать вероятность его прямой заинтересованности в борьбе с различными видами офтальмологической патологии. Действительно, протективные возможности МТ показаны при широком круге заболеваний глаз, который включает, например, сосудистые поражения сетчатки (возрастную макулярную дистрофию, диабетическую ретинопатию), кератиты, глаукому, ката-

раку, увеиты [21, 39, 59]. Подтверждением тому служат приводимые далее факты.

Мелатонин и офтальмологическая патология Сетчатки и ретинопатии. По современным экспериментальным и клиническим данным МТ вполне может быть востребован при часто встречающихся сосудистых заболеваниях сетчатой оболочки глаза. К ним относятся распространённая возрастная патология в виде макулярной дегенерации, диабетическая ретинопатия, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и ожирение.

Макулярная дегенерация сравнительно легко моделируется путём длительного экспонирования на ярком свете ночных животных. При этом в разных частях сетчатки прогрессируют гистопатологические процессы, более всего затрагивающие внутренние слои – фоторецепторные нейроны и клетки пигментного эпителия. Дефицит МТ усугубляет такого рода нарушения, а его введение извне приводит к их ограничению. Свидетельством тому служит тот факт, что ретинальные дегенеративные явления со снижением амплитуды волн электроретинограммы легко запускаются у нокаутных мышей, лишённых МТ1 рецепторов, но ослабляются экзогенным МТ [11, 12]. С другой стороны, повторное профилактическое введение крысам до светового повреждения небольших доз МТ (0,04 мг/кг) ограничивало масштабы ретинопатии и нормализовало профиль пептидограммы сетчатки [56, 67].

Как установлено, в основе защитного действия МТ на клеточные элементы сетчатки может лежать целый комплекс механизмов. *In vitro* он способен оказывать выраженный антиапоптозный эффект в отношении пигментных эпителиальных клеток, а также фоторецепторных и ганглиозных элементов в значительной мере благодаря своей универсальной антиоксидантной активности [24, 50, 55]. За счёт того же механизма МТ предотвращает гибель ретинальных ганглиозных клеток при гипоксическом инсульте или ишемии, связанных с резким повышением внутриглазного давления [35, 44]. Не исключено, что в окулярной нейропротекции определённую роль играет также усиление выработки или активация специфических рецепторов некоторых нейротрофинов, подобных нейротрофическому фактору, выделенному из мозга (BDNF). По крайней мере, его чёткий защитный эффект показан у прекурсора МТ – N-ацетилсеротонина на модели ретиальной дегенерации мышей [33].

С приведёнными сведениями совпадают результаты пока немногочисленных клинических исследований. Так, у репрезентативной группы пожилых людей с начальными признаками макулярной дегенерации длительное (6–24 месяца) назначение МТ в стандартной дозе (3 мг на ночь) в большинстве случаев тормозило дальнейшее прогрессирование дегенеративного процесса, ограничивало зону макулярного поражения. Эффект, естественно, был лучше выражен при влажной форме заболевания [48, 66].

Ещё одна форма дегенеративного поражения сетчатки, способная приводить к полной потере зрения – диабетическая ретинопатия. При моделировании у крыс сахарного диабета 2-го (инсулинрезистентного) типа инъекциями стрептозотоцина морфологическим изменениям в сетчатке сопровождалось сглаживание волн электроретинограммы, нарастание апоптоза и процессов ПОЛ. Одновременное со стрептозотоцином введение МТ (10 мг/кг) нормализовало электрофизиологические и функциональные показатели. Восстанавливался оксидантный статус

сетчатки с ростом активности каталазы и супероксиддисмутазы, происходило ограничение апоптоза, совпадавшее с подавлением экспрессии мРНК каспазы-3 [38, 52].

Добавление МТ к культуре ретиальных клеток Мюллера, гипергликемическому повреждению которых отводят ключевую роль в генезе диабетической ретинопатии, улучшало их регенерацию одновременно с повышением уровня васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) [34]. Если учесть, что наряду с местными, ретиальными эффектами эпифизарный МТ способен оказывать системное противодиабетическое действие [2], то его вклад в защиту сетчатки при сахарном диабете, как полагаем, следует признать довольно весомым.

Вывод о зависимости диабетической ретинопатии от недостаточности МТ подтверждают исследования на людях. Лишь у больных диабетом с выраженными поражениями глаз плазменное содержание гормона и уровень экскреции с мочой его метаболита 6-оксиМТ оказывались достоверно ниже, чем у лиц без выраженной зрительной патологии [17, 28].

Роговица. Как известно, вместе с хрусталиком роговица образует единую морфофункциональную систему, ответственную за прозрачность и рефракционные свойства глаза, необходимые для нормального зрения. Она также обеспечивает защиту его внутренних сред от ультрафиолетового повреждения, базирующегося на усилении окислительного стресса. Последняя цель достигается за счёт высокого содержания в поверхностных слоях роговицы различных антиоксидантных ферментов, к активации которых должен непосредственно привлекаться и МТ. В минимизировании масштабов окислительного повреждения, очевидно, имеет значение и усиление экспрессии роговичных кристаллин [37].

Априорно очевидная протективная антиоксидантная миссия МТ целиком подтверждается в прямых экспериментах на культуре нормальных и повреждённых гранулярной корнеальной дистрофии изолированных клетках, полученных из роговицы крыс. Добавление МТ защищает те и другие от дегенерации с увеличением уровня экспрессии супероксиддисмутазы и глутатион редуктазы. Одновременно снижается внутриклеточное содержание свободных радикалов кислорода. По сравнению с нормальными клетками, фибробласты дистрофического типа к тому же демонстрируют более выраженную, чем в норме, экспрессию МТ1 и МТ2 рецепторов [19].

На антиоксидантном механизме, по-видимому, основываются и некоторые другие виды защиты роговицы от повреждения с помощью МТ. В частности, при закапывании его (10 нмол раствор) в глаз кролика ограничивалась раневая поверхность на роговице, если рану вызывали местной аппликацией гептанола. Такой эффект потенцировал агонист МТ2 рецепторов и предупреждал лизиндол [20]. Согласно результатам, полученным на модели стрептозотоцинового диабета у крыс, сопутствующая нарушению углеводного обмена кератопатия ассоциировалась с выраженным отёком стромы и повреждением субэпителиальных мембран. У животных, которые длительно получали МТ (10 мг/кг, 8 недель), диабетическая кератопатия не развивалась либо была выражена очень слабо [27].

Хрусталик и катаракта. Как установлено в опытах на крысах, длительное ультрафиолетовое либо электромагнитное воздействие на глаз сопровождается уходом антиоксидантного статуса ткани хрусталика с падением в ней активности суперок-

сиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Регулярное профилактическое введение МТ (5 мг/кг), лимитируя проявления окислительного стресса, предупреждает такого рода нарушения и восстанавливает оптические свойства хрусталика [10, 58].

Аналогичный антиоксидантный механизм определяет способность МТ тормозить образование катаракты. Она регулярно формировалась после нескольких сеансов тотального гамма-облучения головы у крысы. Применение МТ одновременно с этим воздействием предупреждало поражение хрусталика с понижением в нем уровня малонового диальдегида и ростом активности глутатионпероксидазы [57]. Повторные инъекции новорожденным крысам селенита вызывали в их хрусталике формирование плотной ядерной катаракты, которой сопутствовало снижение активности антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы). У животных, получавших селенит совместно с МТ, морфологические и биохимические нарушения в хрусталике не развивались [36, 65].

Глаукома. Известно, что повышенное внутриглазное давление при глаукоме чревато опасностью повреждения и дегенерации ганглиозных клеток сетчатки с последующей нейропатией зрительного нерва, которая завершается слепотой. У МТ и при этом заболевании показана защитная роль, подтверждением чего служит ряд прямых и косвенных экспериментальных доказательств.

В пользу очевидной связи МТ с патогенезом глаукомы можно принять тот факт, что моделирование патологии хроническими инъекциями гиалуроновой кислоты в переднюю камеру глаза у крыс сопровождается не только ростом внутриглазного давления, но и прогрессивным снижением уровня ретинального МТ. Это совпадает с усилением в сетчатке окислительного стресса и гибели ганглиозных клеток [42].

Дисфункция МТ-сигналинга рассматривается в качестве возможного фактора риска в патогенезе глаукомы ещё и потому, что у линии нокаутных мышей, лишённых МТ1 рецепторов, в ночные часы зарегистрировано устойчивое повышение внутриглазного давления со значимым падением числа ганглиозных нейронов. В связи с этим таких животных предлагают даже использовать для более лёгкого воспроизведения глаукомы в эксперименте [60].

Среди предрасполагающих к окулярной гипертензии факторов большое значение придаётся дисбалансу в ретинальном содержании аминокислотных нейромедиаторов в виде подъёма уровня глутамата и

аспартата со снижением концентрации ГАМК и глицина. Как показано на модели глаукомы, создаваемой у крыс систематическими введениями адреналина, повторные инъекции на протяжении месяца даже небольшой дозы МТ (0,1 мг/кг) восстанавливали нормальное соотношение в содержании возбуждающих и тормозных аминокислот. Одновременно ослаблялись признаки глаукоматозной нейропатии [43]. Хроническая окулярная гипертензия, которую провоцировали инъекциями в глаз крыс гиалуроновой кислоты, по данным электроретинограммы, существенно ограничивалась при подкожной имплантации таблеток долго действующего МТ с параллельным накоплением ретинальной ГАМК и уменьшением масштабов повреждения ганглиозных клеток. Интересно отметить, что описанные эффекты МТ удавалось наблюдать только на фоне повышенного внутриглазного давления, но они отсутствовали у здоровых животных [13].

Ретинальные ганглиозные элементы, формирующие своими отростками оптический нерв, при участии СХЯ гипоталамуса вовлекаются в организацию суточных колебаний физиологических функций. Отсюда поражение зрительной функции при глаукоме, сопряжённое с повреждением ганглиозных клеток, уже *argioi* неизбежно должно сопровождаться циркадианной дизритмией в виде нарушений сна и/или психической депрессии. Действительно, психосоматические расстройства являются обычным спутником такой офтальмологической патологии. Исходя из этого, и независимо от собственных антиглаукоматозных свойств, препараты МТ, по мнению некоторых исследователей, оказываются прямо показаны при данном заболевании [7, 13].

Резюмируя изложенные факты, правомерно заключить, что МТ активно участвует в организации как нормальных физиологических, так и патофизиологических процессов, происходящих в глазу. МТ синтезируется практически во всех его тканях, в которых представлены и специфические МТ рецепторы. Благодаря мощным антиоксидантным свойствам, он вовлекается в защиту от самых разных видов офтальмологической патологии, продемонстрировав в эксперименте свои хорошие протективные возможности при ретинопатиях, кератите, катаракте, глаукоме и других поражениях глаз. Слабые побочные реакции даже при введении значительных доз МТ наряду с его высоким терапевтическим потенциалом оправдывают целесообразность более широкого местного и резорбтивного использования таких препаратов в офтальмологической практике.

Литература

1. Арушанян, Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75, № 5. – С. 44–49.
2. Арушанян, Э. Б. Мелатонин и сахарный диабет / Э. Б. Арушанян // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 35–40.
3. Арушанян, Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клин. мед. – 2013. – № 2. – С. 4–8.
4. Арушанян, Э. Б. Эпифиз в системе зрительного анализатора / Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов // Успехи физиол. наук. – 1995. – Т. 26, № 3. – С. 25–39.
5. Abe, M. Circadian rhythm of serotonin N-acetyltransferase activity in rat lens / M. Abe, M. T. Itoh, M. Miyata [et al.] // Exp. Eye Res. – 2000. – Vol. 70, № 6. – P. 805–808.
6. Acuna-Castroviejo, D. Extrapineal melatonin: sources, and potential functions / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, C. Venegas [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71, № 16. – P. 2997–3025.
7. Agorastos, A. The role of melatonin in glaucoma: implications concerning pathophysiological relevance and therapeutic potential / A. Agorastos, C. G. Huber // J. Pineal. Res. – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 1–7.
8. Alarma-Estrany, P. Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology / P. Alarma-Estrany, J. Pintor // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 113, № 3. – P. 507–522.
9. Alcantara-Conteras, S. Removal of melatonin receptor type 1 increases intraocular pressure and retinal ganglion cells death in the mouse / S. Alcantara-Conteras, K. Baba, G. Torsini // Neurosci. Lett. – 2011. – Vol. 494, № 1. – P. 61–64.
10. Anwar, M. M. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation / M. M. Anwar, M. A. Mustafa // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. – 2001. – Vol. 129, № 1. – P. 57–63.

11. Baba, K. Age-related changes in the daily rhythm of photoreceptor functioning and circulatory in a melatonin-proficient mouse strain / K. Baba, F. Mazzoni, S. Owino [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e37799.
12. Baba, K. Melatonin modulates visual function and cell viability in the mouse retina via the MT1 melatonin receptor / K. Baba, N. Pozdeyev, F. Mazzoni [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 106, № 35. – P. 15043–15048.
13. Belforte, N. A. Melatonin: a novel neuroprotectant for the treatment of glaucoma / N. A. Belforte, M. C. Moreno, P. H. de Zavalía [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2010. – Vol. 48, № 4. – P. 353–364.
14. Bubenik, G. A. The role of melatonin and dopamine in retinal physiology / G. A. Bubenik, R. A. Purtille // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 58, № 5. – P. 1457–1462.
15. Buonfiglio, D. C. Rat retina robust circadian expression of clock and clock output genes in explant culture / D. C. Buonfiglio, A. Malan, C. Sandu [et al.] // *Mol. Vis.* – 2014. – Vol. 20. – P. 742–752.
16. Charlton-Perkins, M. Building a fly eye: terminal differentiation events of the retina, corneal lens, and pigmented epithelia / M. Charlton-Perkins, T. A. Cook // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2010. – Vol. 93. – P. 129–173.
17. Chen, W. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in diabetic retinopathy patients with type 2 diabetes / W. Chen, H. Cao, Q. Y. Lu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 4317–4322.
18. Chiou, G. C. Melatonergic involvement in diurnal changes of intraocular pressure in rabbit eyes / G. C. Chiou, T. Aimoto, L. Y. Chiou // *Ophthalmic Res.* – 1985. – Vol. 17. – P. 373–378.
19. Choi, S. I. Melatonin protects against oxidative stress in granular corneal dystrophy type 2 corneal fibroblasts by mechanisms that involve membrane melatonin receptors / S. I. Choi, S. Dadakhujaev, H. Ryo [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol. 51. – P. 94–103.
20. Croke, A. Effect of melatonin and analogues on corneal wound healing: involvement of MT2 melatonin receptor / A. Croke, A. Guzman-Aranguez, A. Mediero [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2014. – Vol. 15. – P. 65–73.
21. Croke, A. Ocular disorders and the utility of animal models in the discovery of melatonergic drugs with therapeutic potential / A. Croke, F. Huete-Toral, A. Martinez-Aguila [et al.] // *Expert. Opin. Drug Discov.* – 2012. – Vol. 7. – P. 989–1001.
22. Ebadi, M. Pineal and retinal peptides and their receptors / M. Ebadi, T. D. Hekum, R. F. Pfeifer // *Pineal Res. Rev.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1–156.
23. Fornaro, M. Electroretinographic modifications induced by agomelatine: a novel avenue to the understanding of the claimed antidepressant effect of the drug? / M. Fornaro, F. Bandini, L. Cestari [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 907–914.
24. Fu, Y. Anti-apoptotic effects of melatonin in retinal pigment epithelial cells / Y. Fu, M. Tang, Y. Fan [et al.] // *Front. Biosci.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1461–1468.
25. Gagne, A. M. Impact of oral melatonin on the electroretinogram cone response / A. M. Gagne, K. V. Danilenko, S. G. Rosolen // *J. Circadian. Rhythms.* – 2009. – Vol. 7. – P. 14–17.
26. Govitrapong, P. Status of dopamine in bovine pineal gland and stimulation of N-acetyltransferase activity by D2 dopaminergic receptor agonists in the rat pineal gland in culture / P. Govitrapong, T. Hama, R. Pfeifer [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1989. – Vol. 6. – P. 17–25.
27. Gui, M. Protective effects of melatonin and aminoguanidine on the cornea in streptozotocin-induced diabetic rats / M. Gui, S. Emre, M. Esrefoglu // *Cornea.* – 2008. – Vol. 27. – P. 795–801.
28. Hikichi, T. Alteration of melatonin secretion in patients with type 2 diabetes and proliferative diabetic retinopathy / T. Hikichi, N. Takeda, T. Miura // *Clin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 655–660.
29. Hiragaki, S. Melatonin signaling modulates clock genes expression in the mouse retina / S. Hiragaki, K. Baba, E. Coulson [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e106819.
30. Huang, H. Neuromodulatory role of melatonin in retinal information processing / H. Huang, Z. Wang, S. J. Weng [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2013. – Vol. 32. – P. 64–87.
31. Itoh, M. T. Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in the rat lens / M. T. Itoh, N. Takahashi, M. Abe // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 92–96.
32. Juvone, P. M. Evidence for a D2-dopamine receptor in frog retina that decreases cyclic AMP accumulation and serotonin-N-acetyltransferase activity / P. M. Juvone // *Life Sci.* – 1986. – Vol. 38. – P. 331–342.
33. Juvone, P. M. N-acetylserotonin: circadian activation of the BDNF receptor and neuroprotection in the retina and brain / P. M. Juvone, J. H. Boatright, G. Tosini // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 801. – P. 765–771.
34. Jiang, T. Melatonin-mediated cytoprotection against hyperglycemic injury in Muller cells / T. Jiang, Q. Chang, Z. Zhao [et al.] // *PLoS One* – 2012. – Vol. 12. – P. e50661.
35. Kaur, C. Neuroprotective effect of melatonin against hypoxia-induced retinal ganglion cell death in neonatal rats / C. Kaur, V. Sivakumar, R. Robinson [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2013. – Vol. 54. – P. 190–206.
36. Kilic, A. Protective effects of melatonin on oxidative-antioxidative balance and cataract formation in rats / A. Kilic, S. Selek, O. Erel // *Ann. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 40. – P. 22–27.
37. Lassen, N. The role of corneal crystalline in the cellular defense mechanisms against oxidative stress / N. Lassen, W. J. Black, T. Estey // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 100–112.
38. Li, X. Effects of melatonin on streptozotocin-induced retina neuronal apoptosis in high blood glucose rat / X. Li, M. Zhang, W. Tang // *Neurochem. Res.* – 2013. – Vol. 38. – P. 669–776.
39. Lundmark, P. O. Role of melatonin in the eye and ocular dysfunctions / P. O. Lundmark, S. R. Pandi-Perumal, V. Sri-nivasan // *Vis. Neurosci.* – 2006. – Vol. 23. – P. 853–862.
40. McMahon, D. G. Circadian organization of the mammalian retina: from gene regulation to physiology and diseases / M. G. McMahon, P. M. Juvone, G. Tosini // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2014. – Vol. 39. – P. 58–76.
41. Meng, T. Contralateral retina dopamine decrease and melatonin increase in progression of hemiparkinsonism rat / T. Meng, Z. H. Zheng, T. T. Liu // *Neurochem. Res.* – 2012. – Vol. 37. – P. 1050–1056.
42. Moreno, M. C. Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure / M. C. Moreno, J. Campanelli, P. Sande [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 37. – P. 803–812.
43. Mykheltseva, I. M. Protective action of melatonin in experimental glaucoma in rats / I. M. Mykheltseva // *Fiziol. Zh.* – 2013. – Vol. 59. – P. 78–83.
44. Park, S. W. The effect of melatonin on retinal ganglion cell survival in ischemic retina / S. W. Park, H. S. Lee, M. S. Sung // *Chonam. Med. J.* – 2012. – Vol. 48. – P. 116–122.
45. Ping, Y. Melatonin protects rod signals to ON type bipolar cells in fish / Y. Ping, H. Huang, X. Y. Zhang [et al.] // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – P. 2683–2694.
46. Quay, W. B. Increases in volume, fluid content, and lens weight of eyes following systemic administration of melatonin / W. B. Quay // *J. Pineal Res.* – 1984. – Vol. 1. – P. 3–13.
47. Rada, J. A. Melatonin receptors in chick ocular tissues: implications for a role of melatonin in ocular growth regulation / J. A. Rada, A. F. Wiechmann // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 25–33.
48. Rastmanesh, R. Potential of melatonin to treat or prevent age-related macular degeneration through stimulation of telomerase activity / R. Rastmanesh // *Med. Hypotheses.* – 2011. – Vol. 76. – P. 79–85.
49. Rohde, B. H. Existence and role of endogenous ocular melatonin / B. H. Rohde, McLaughlin, L. Y. Chiou // *J. Ocul. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 1. – P. 235–243.
50. Rosen, R. B. Effects of melatonin and its receptor antagonist on retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide damage / R. B. Rosen, D. N. Hu, M. Chen [et al.] // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1640–1648.
51. Ruan, G. X. Divergent roles of clock genes in retinal and suprachiasmatic nucleus circadian oscillators / G. X. Ruan, K. L. Gamble, M. L. Risner [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e38985.
52. Salido, E. M. Therapeutic efficacy of melatonin in reducing retinal damage in an experimental model of early

- type 2 diabetes in rats / E. M. Salido, M. Bordone, A. De Laurentis [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2013. – Vol. 54. – P. 179–189.
53. Sasaki, M. Circadian rhythm of mitotic rate, retinal melatonin and immunoreactive visual pigments, and affects of melatonin on the rhythms in the Japanese quail / M. Sasaki, A. Masuda, T. Oishi // *J. Corp. Physiol.* – 1995. – Vol. 176. – P. 465–471.
54. Scher, J. MT(1) melatonin receptor in the human retina: expression and localization / J. Scher, E. Wankiewicz, G. M. Brown // *Invest. Ophthalmol. Sci.* – 2002. – Vol. 43. – P. 889–897.
55. Siu, A. W. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases / A. W. Siu, M. Maldonado, M. Sanchez-Hidalgo // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 101–109.
56. Stefanova, N. A. Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study / N. A. Stefanova, A. A. Zhdankina, A. Z. Fursova // *Adv. Gerontol.* – 2013. – Vol. 26. – P. 122–129.
57. Taysi, S. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation-induced oxidative injury / S. Taysi, R. Memisogullari, M. Koc [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 803–808.
58. Tok, L. Effects of melatonin on Wi-Fi-induced oxidative stress in lens of rats / L. Tok, M. Naziroglu, S. Dogan [et al.] // *Indian. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62. – P. 12–15.
59. Tosini, G. Melatonin: an underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology / G. Tosini, K. Baba, C. K. Hwang // *Exp. Eye Res.* – 2012. – Vol. 193. – P. 82–89.
60. Tosini, G. Is the melatonin receptor type 1 involved in the pathogenesis of glaucoma? / G. Tosini, M. Iuvone, J. H. Boatright // *J. Glaucoma.* – 2013. – Vol. 22. – P. S49–S50.
61. Wahl, C. The effects of light regimes and hormones on corneal growth in vivo and in organ culture / C. Wahl, T. Li, Y. Takagi // *J. Anat.* – 2011. – Vol. 219. – P. 766–775.
62. Wiechmann, A. F. Melatonin receptor expression in *Xenopus laevis* surface corneal epithelium: diurnal rhythm of lateral membrane localization / A. F. Wiechmann, L. H. Hollaway, J. A. Rada // *Mol. Vis.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2384–2403.
63. Wiechmann, A. F. Melatonin receptors are anatomically organized to modulate transmission specifically to cone pathways in the retina of *Xenopus laevis* / A. F. Wiechmann, D. M. Sherry // *J. Corp. Neurol.* – 2012. – Vol. 520. – P. 1115–1127.
65. Wiechmann, A. F. Role of melatonin and its receptors in the vertebrate retina / A. F. Wiechmann, D. M. Sherry // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 300. – P. 211–242.
65. Yagci, R. Use of melatonin to prevent selenite-induced cataract formation in rat eyes / R. Yagci, B. Aydin, M. Erdurmus [et al.] // *Curr. Eye Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 845–850.
66. Yi, C. Effects of melatonin in age-related macular degeneration / C. Yi, X. Pan, H. Yan [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2005. – Vol. 1057. – P. 384–392.
67. Zhang, R. Melatonin reprogrammes proteomic profile in light-exposed retina in vivo / R. Zhang, W. J. Hrushesky, P. A. Wood [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 233–260.
68. Zmilewski, M. A. The melatonin-producing system is fully functional in retinal pigment epithelium (ARPE-19) / M. A. Zmilewski, T. W. Sweatman, A. T. Słominski // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2008. – Vol. 307. – P. 211–218.

References

- Arushanian E. B. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – Exp. Clin. Pharmacol.* 2012;75(5):44-49.
- Arushanian E. B. *Problemi Endokrinologii. – Problems of Endocrinology* 2012;58(3):35-40.
- Arushanian E. B. *Clinicheskaya Medicina. – Clinical Medicine* 2013;2:4-8.
- Arushanian E. B., Ovanesov K. B. *Uspehi fiziologicheskikh nauk. – Adv. Physiol. Sci.* 1995;26(3):23-39.
- Abe M., Itoh M. T., Miyata M. *Exp. Eye Res.* 2000;70:805-808.
- Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014;71:2997-3025.
- Agorastos A., Huber C. G. *J. Pineal Res.* 2011;50:1-7.
- Alarma-Estrany P., Pintor J. *Pharmacol. Ther.* 2007;113:507-522.
- Alcantara-Conteras S., Baba K., Torsini G. *Neurosci. Lett.* 2011;494:61-64.
- Anwar M. M., Mustafa M. A. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* 2001;129:57-63.
- Baba K., Mazzoni F., Owino S. *PLoS One* 2012;7:37799.
- Baba K., Pozdveyev N., Mazzoni F. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008;7:15043-15048.
- Belforte N. A. *J. Pineal Res.* 2010;48:353-364.
- Bubenik G. A., Purtille R.A. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 1980;58:1457-1462.
- Buonfiglio D. C., Malan A., Sandu C. *Mol. Vis.* 2014;20:742-752.
- Charlton-Perkins M., Cook T. A. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2010;93:129-173.
- Chen W., Cao H., Lu Q. Y. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7:317-4322.
- Chiou G. C., Aimoto T., Chiou L.Y. *Ophthalmic Res.* 1985;17:373-378.
- Choi S. I., Dadakhujaev S., Ryo H. *J. Pineal Res.* 2011;51:94-103.
- Crooke A., Guzman-Aranguez A., Mediero A. *Curr. Eye Res.* 2014;15:65-73.
- Crooke A., Huete-Toral F., Martinez-Aguila A. *Expert. Opin. Drug Discov.* 2012;7:989-1001.
- Ebadi M., Hekum T. D., Pfeifer R. F. *Pineal Res. Rev.* 1989;7:1-156.
- Fornaro M., Bandinib F., Cestari L. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10:907-914.
- Fu Y., Tang M., Fan Y. *Front. Biosci.* 2012;17:1461-1468.
- Gagne A. M., Danilenko K. V., Rosolen S. G. *J. Circadian Rhythms* 2009;7:14-17.
- Govitrapong P., Hama T., Pfeifer R. *J. Pineal Res.* 1989;6:17-25.
- Gui M., Emre S., Esrefoglu M. *Cornea.* 2008;27:795-801.
- Hikichi T., Takeda N., Miura T. *Clin. Ophthalmol.* 2011;5:655-660.
- Hiragaki S., Baba K., Coulson E. *PLoS One* 2014;9:106819.
- Huang H., Wang Z., Weng S. I. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013;32:64-87.
- Itoh M. T., Takahashi N., Abe M. *J. Pineal Res.* 2007;42:92-96.
- Juvone P. M. *LifeSci.* 1986;38:331-342.
- Iuvone M. P., Boatright H., Tosini G. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;801:765-771.
- Jiang T., Chang Q., Zhao Z. *PLoS One* 2012;12:50661.
- Kaur C., Sivakumar V., Robinson R. *J. Pineal Res.* 2013;54:190-206.
- Kilic A., Selek S., Erel O. *Ann. Ophthalmol.* 2008;40:22-27.
- Lassen N., Black W. J., Estey T. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008;19:100-112.
- Li X., Zhang M., Tang W. *Neurochem. Res.* 2013;38:669-776.
- Lundmark P. O., Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V. *Vis. Neurosci.* 2006;23:853-862.
- McMahon D. G., Juvone P. M., Tosini G. *Prog. Retin. Eye Res.* 2014;39:58-76.
- Meng T., Zheng Z. H., Liu T. *Neurochem. Res.* 2012;37:1050-1056.
- Moreno M. C., Campanelli J., Sande P. O. *Free Radic. Biol. Med.* 2004;37:803-812.
- Mykheltseva I. M. *Fiziol. Zh.* 2013;59:78-83.
- Park S. W., Lee H., Sung M. S. *Chonam. Med. J.* 2012;48:116-122.
- Ping Y., Huang P., Zhang X. Y. *J. Physiol.* 2008;586:2683-2694.
- Quay W. B. *J. Pineal Res.* 1984;1:3-13.
- Rada J. A., Wiechmann A. F. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:25-33.
- Rastmanesh R. *Med. Hypotheses* 2011;76:79-85.

49. Rohde B. H., McLaughlin C., Chiou L. Y. *J. Ocul. Pharmacol.* 1985;1:235-243.
50. Rosen R. B., Hu D. N., Chen M. *Mol. Vis.* 2012;18:1640-1648.
51. Ruan G. X., Gamble K. L., Risner M. L. *PLoS One* 2012;7:38985.
52. Salido E. M., Bordone M., De Laurentis A. *J. Pineal Res.* 2013;54:179-189.
53. Sasaki M., Masuda A., Oishi T. *J. Corp. Physiol.* 1995;176:465-471.
54. Scher J., Wankiewicz E., Brown G.M. *Invest. Ophthalmol. Sci.* 2002;43:889-897.
55. Siu A. W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M. *J. Pineal Res.* 2006;40:101-109.
56. Stefanova N. A., Zhdankina A. A., Fursova A. Z. *Adv. Gerontol.* 2013;26:122-129.
57. Taysi S., Memisogullari R., Koc M. *Int. J. Radiat. Biol.* 2008;84:803-808.
58. Tok L., Naziroglu M., Dogan S. *Indian. J. Ophthalmol.* 2014;62:12-15.
59. Tosini G., Baba K., Hwang C. K. *Exp. Eye Res.* 2012;193:82-89.
60. Tosini G., Juvone M., Boatright J. H. *J. Glaucoma* 2013;22:S49-S50.
61. Wahl C., Li T., Takagi Y. *J. Anat.* 2011;219:766-775.
62. Wiechmann A. F., Hollaway L. H., Rada J.A. *Mol. Vis.* 2006;17:2384-2403.
63. Wiechmann A. F., Sherry D. M. *J. Corp. Neurol.* 2012;520:1115-1127.
65. Wiechmann A. F., Sherry D. M. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013;300:211-242.
65. Yagci R., Aydin B., Erdurmus M. *Curr. Eye Res.* 2008;31:845-850.
66. Yi C., Pan X., Yan H. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2005;1057:384-392.
67. Zhang R., Hrushesky W. J., Wood P. A. *Int. J. Biol. Macromol.* 2010;47: 233-260
68. Zmilewski M. A., Sweatman T. W., Slominski A. T. *Mol. Cell Endocrinol.* 2008;307:211-218.

Сведения об авторах:

Арушанян Эдуард Бениаминович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии; тел.: (8652)353429; e-mail: pharmacology@stgma.ru

Ованесов Карен Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии; тел.: (8652) 354881; e-mail: pharmacology@stgma.ru