

Мелатонин: роль в регуляции физиологических процессов в глазу в норме и патологии, перспективы применения

Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

В статье представлен обзор литературных данных о роли гормона эпифиза мелатонина в регуляции различных физиологических процессов в тканях глаза в норме и патологии. Мелатонин является основным регулятором циркадных ритмов у подавляющего большинства живых организмов. Кроме того, он регулирует экспрессию большого числа генов, является мощным антиоксидантом, обладает противовоспалительной, антиангиогенной, иммуномодулирующей, противораковой активностью, повышает жизнеспособность клеток сетчатки, способен снижать внутриглазное давление. Все эти и многие другие его эффекты открывают широкие возможности для использования мелатонина в терапии заболеваний глаз.

Ключевые слова: мелатонин, окислительный стресс, внутриглазное давление, воспаление, ангиогенез, сетчатка.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 4: 106-111

Мелатонин — одно из древнейших веществ, обладающих регуляторной активностью. Он отвечает за синхронизацию работы всего организма в условиях освещенности и темноты и является главным регулятором циркадных ритмов у всех известных организмов, начиная с одноклеточных [1]. Однако в последние годы все большее внимание уделяется другим физиологическим эффектам этого гормона. Они столь многообразны, что в данной статье невозможно охватить все, поэтому мы остановимся лишь на основных, в том числе на тех, которые привлекли внимание исследователей, занимающихся поиском новых путей лечения заболеваний глаз.

Основным местом синтеза мелатонина у всех позвоночных является эпифиз. Именно мелатонин, синтезируемый в эпифизе и поступающий в кровоток, является регулятором биологических ритмов. Однако помимо эпифиза он синтезируется во многих органах и тканях, в том числе в сетчатке, желудочно-кишечном тракте, сердце, тимусе, клетках иммунной системы и др. [2], где выполняет ряд других функций, о которых будет сказано ниже. Сетчатка находится на втором после эпифиза

месте по количеству синтезируемого мелатонина. Синтез экстрапинеального мелатонина не имеет собственной периодичности и задается секрецией мелатонина в эпифизе [3].

Мелатонин синтезируется из незаменимой для человека аминокислоты триптофана посредством серии ферментативных реакций, причем одной из промежуточных стадий является образование серотонина. Уровень активности двух ферментов этой цепочки, определяющих количество синтезируемого мелатонина, — триптофан-гидроксилазы и серотонин-N-ацетилтрансферазы — в эпифизе задается сигналами с аксонов супрахиазматических ядер [4].

Молекула мелатонина высоколипофильна и легко проникает через все тканевые, клеточные и внутриклеточные барьеры [2]. Период его полураспада составляет 30 мин. Пути инактивации мелатонина, синтезированного в эпифизе и в тканях, различны, но основным местом инактивации является печень.

Часть эффектов мелатонина реализуется через специфические рецепторы различной локализации (в клетке) и с различными системами передачи

сигнала. Известно несколько типов рецепторов к мелатонину. Мембранные рецепторы MT1, MT2 и MT3 ассоциированы с G-белками, которые передают сигнал в клетку, а ядерные рецепторы ROR α и ROR β опосредуют влияние на экспрессию факторов, регулирующих транскрипцию различных генов [5]. Экспрессия рецепторов, как и синтез мелатонина, подчиняется циркадным ритмам.

В глазу рецепторы MT1 и MT2 обнаружены в роговице, склере, цилиарном теле, сетчатке (на горизонтальных, амакриновых, ганглиозных клетках и пигментном эпителии) и кровеносных сосудах хориоидеи человека, крысы и многих других видов [2, 6, 7]. Рецепторы MT3 есть в цилиарном теле и трабекулярной сети. Селективные антагонисты этого типа рецепторов вызывают снижение внутриглазного давления (ВГД), но механизм этого действия не вполне ясен [8, 9]. Рецепторы к мелатонину обнаружены и в хрусталике. Некоторые авторы предполагают, что мелатонин препятствует развитию катаракты [10]. В сетчатке MT1 специфичен для ганглиозных клеток сетчатки, а MT2 — для клеток наружного ядерного слоя [11].

Из функций мелатонина наиболее известна регуляция циркадных ритмов. Он доносит до тканей и органов информацию о ритмах, генерируемых супрахиазматическими ядрами переднего гипоталамуса. Эпифиз сам не может быть водителем ритма, поскольку не способен воспринимать свет, а супрахиазматические ядра получают информацию об освещенности от ганглиозных клеток сетчатки. Таким образом, сетчатка не только подчиняется ритмам, задаваемым гипоталамусом, но и сама является абсолютно необходимым звеном, от которого зависят эти ритмы [12]. Интересно, что у слепых людей циркадный ритм оказывается более редким, чем у зрячих, а прием экзогенного мелатонина его нормализует [13].

Содержание мелатонина в крови меняется в течение суток, возрастая ночью почти в 100 раз по сравнению с дневным уровнем. Оно также зависит от возраста: у детей уровень мелатонина в крови выше, чем у взрослых [5]. Во время внутриутробного развития организм плода сам его не синтезирует и получает только из кровотока матери. Хотя синтез гормона начинается сразу после рождения, но циркадный ритм устанавливается только на 9–12-й неделе жизни у доношенных и на 2–3 недели позже у недоношенных детей. Преждевременное рождение не запускает синтез мелатонина, поэтому у глубоко недоношенных младенцев имеется выраженный его дефицит [14].

Ритмам продукции мелатонина подчинены все эндогенные ритмы организма, в том числе и процессы, протекающие в тканях глаза. В течение суток изменяется толщина роговицы, длина передне-задней оси глаза, ВГД, состав жидких сред, интенсивность деления клеток и многое другое. Системное применение мелатонина вызывает существенные

изменения глубины передней камеры и витреальной полости, что может свидетельствовать о его участии в росте и формировании глаза [15]. У цыплят и приматов толщина хориоидеи меняется в течение суток (толще ночью, тоньше днем) в противоположность длине передне-задней оси глаза [16]. Кроме того, мелатонин опосредует суточные колебания содержания воды в роговице, что может объяснять изменения ее толщины [17].

Регуляторную функцию в глазу осуществляет не только мелатонин, поступающий из кровеносного русла, но и синтезируемый местно. Локальный мелатонин секретируется в основном фоторецепторами (по-видимому, колбочками), а также ганглиозными клетками сетчатки, клетками цилиарного эпителия и, возможно, хрусталика [7]. Мелатонин обнаружен в слезе, где уровень его колеблется в течение суток так же, как и в крови [18].

Суточное изменение продукции мелатонина выступает в роли своеобразного водителя ритма, однако непосредственная регуляция функций организма осуществляется за счет других эффектов мелатонина. Главным из них является регуляция экспрессии генов, кодирующих разнообразные гормоны, ферменты и другие биологически активные вещества. В настоящий момент идентифицировано значительное число генов, экспрессия которых изменяется под воздействием мелатонина. Так, например, только в нейронах сетчатки он стимулирует экспрессию 6 генов и ингибирует транскрипцию 8, а в клетках пигментного эпителия сетчатки стимулирует экспрессию 15 и ингибирует транскрипцию 2 генов [1].

В основном мелатонин влияет на интенсивность транскрипции путем регуляции синтеза и проникновения в ядро транскрипционных факторов NF κ B и AP-1 [19, 20]. Эти факторы способны активировать экспрессию широкого спектра генов, напрямую вовлеченных в патогенез таких грозных заболеваний, как рак и атеросклероз, а также осложнений диабета [21]. Кроме того, есть данные о том, что механизм воздействия может быть опосредован рецепторами M1 и M2 через вторичные мессенджеры цАМФ, фосфолипазу C и изменение концентрации внутриклеточного кальция [22].

Интересно, что в опытах на культурах клеток экспрессия генов увеличивалась только при наномолярных концентрациях мелатонина (10^{-9} M в среде), а при больших дозах эффект отсутствовал [22]. Такие концентрации соответствуют уровню мелатонина в сыворотке крови во время ночного пика *in vivo*. В опытах на животных низкие дозы также часто оказывались более эффективными, чем высокие [23, 24].

Мелатонин регулирует суточные изменения ВГД: у ночных животных оно ниже днем и выше ночью, а у дневных (в том числе и у людей) — наоборот. В то же время местное применение мелатонина снижает ВГД у человека, крыс, кроликов и некоторых других животных [2, 7–9, 25]. Колебания

содержания мелатонина в водянистой влаге совпадают с таковыми в плазме крови — пик приходится на ночное время. Все это позволило предположить, что мелатонин участвует в регуляции ВГД, правда, механизм этого участия до сих пор не вполне ясен. Мелатонин изменяет трансмембранный транспорт ионов в клетках тканей глаза в культуре, в частности в клетках трабекулярной сети, поэтому первоначально предполагалось, что снижение ВГД связано с расслаблением этих клеток и увеличением оттока водянистой влаги [9]. Однако выяснилось, что пероральное применение мелатонина у здоровых людей снижает ВГД, но не влияет на отток водянистой влаги [26]. В то же время с суточными изменениями ВГД коррелирует интенсивность секреции водянистой влаги, поэтому было высказано предположение, что мелатонин регулирует ВГД путем изменения интенсивности секреции [27]. В пользу этого говорит тот факт, что снижение ВГД опосредуют рецепторы MT1 и MT2 [8]. Активация рецепторов MT2 приводит к подавлению высвобождения NO и синтеза циклического гуанозинмонофосфата в клетках не пигментного цилиарного эпителия, продуцирующих водянистую влагу, и таким образом снижает интенсивность секреции [28].

Одним из важнейших свойств мелатонина является его противовоспалительное действие, которое реализуется за счет сочетания нескольких эффектов. Прежде всего мелатонин путем ингибирования транскрипционных факторов NFκB и AP-1 подавляет экспрессию ряда провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО-α) интерлейкинов-1β, 6 и 8 [29], что в свою очередь пресекает реакции, которые запускались этими цитокинами.

Мелатонин снижает проницаемость тканевых барьеров (в том числе гематоофтальмического), резко возрастающую при воспалении. Их проницаемость во многом зависит от активности матриксной металлопротеазы-9 (ММП-9), которая способна нарушать межклеточные контакты в эндотелии, разрушая входящие в их состав белки VE-кадгерин и окклюдин. Активность этого фермента повышается под действием провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1β. Мелатонин одновременно снижает экспрессию интерлейкина-1β и ММП-9 в клетках эндотелия, препятствуя проникновению в ядро NFκB, и усиливает экспрессию ингибитора ММП-9 — TIMP-1 и таким образом защищает эндотелиальный барьер [19].

Мелатонин является мощным антиоксидантом. Это его свойство оказывается чрезвычайно важным не только при воспалении, но и при гипоксии и других процессах, сопровождающихся окислительным стрессом. Уже довольно большое количество исследований показало, что мелатонин значительно лучше, чем многие классические антиоксиданты, препятствует свободнорадикальному повреждению биологических макромолекул. В исследованиях

in vivo мелатонин оказался эффективнее витамина E, β-каротина и витамина C [25].

По механизму антиоксидантного действия мелатонин относится к так называемым скавенджерам, т. е. инактивирует свободные радикалы, не вступая в окислительно-восстановительные реакции. Он способен инактивировать до 10 видов свободных радикалов как кислородного так и азотного происхождения, а также карбонатный радикал $\text{CO}_3^{\cdot-}$, образующийся в присутствии физиологических количеств CO_2 , причем проявляет свойства скавенджера и в физиологических, и в фармакологических концентрациях. Кроме того, антиоксидантами являются и часть его метаболитов, образующихся в процессе взаимодействия с радикалами, поэтому эффективность мелатонина *in vivo* всегда выше, чем *in vitro* [30, 31].

Важная особенность, выделяющая мелатонин из ряда других антиоксидантов, — это отсутствие прооксидантных свойств. Все классические антиоксиданты в определенной концентрации становятся прооксидантами [32], поскольку в результате взаимодействия со свободными радикалами сами превращаются в радикалы, но менее агрессивные. Мелатонин же (по данным электрон-резонансной спектроскопии) является исключительно скавенджером, поэтому его относят к так называемым терминальным, или суицидальным, антиоксидантам [31].

Существенное преимущество мелатонина перед классическими антиоксидантами заключается в том, что он не только самостоятельно элиминирует свободные радикалы, но и увеличивает экспрессию генов антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, а также стимулирует активность γ-глутамилцистеинсинтазы, усиливая, таким образом, продукцию еще одного внутриклеточного антиоксиданта — глутатиона [3, 20, 30, 33].

Помимо активных форм кислорода важную роль в развитии окислительного стресса играют азотистые радикалы и пероксинитрит — высокотоксичное соединение, образующееся при взаимодействии супероксид анион-радикала и NO. Традиционные антиоксиданты не взаимодействуют с пероксинитритом и на нитроксидный стресс могут воздействовать лишь косвенно, уменьшая количество супероксиданиона. Мелатонин же способен снижать содержание как супероксиданиона, так и NO, поскольку является мощным ингибитором экспрессии генов индуцибельных NO-синтаз 1 и 2 [25, 34]. Он также способен напрямую связывать NO с образованием стабильного продукта N-нитрозомелатонина [35].

Мелатонин активно участвует в регуляции работы иммунной системы. Прежде всего в тесном взаимодействии с ней находится эпифиз. Удаление его приводит к значительному уменьшению массы первичной и вторичной лимфоидной ткани. Недавно было обнаружено, что мелатонин у человека и других млекопитающих синтезируется также клетками

костного мозга, тимуса, селезенки, перитонеальными макрофагами и клетками периферической крови: Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, тучными клетками, НК-клетками и эозинофилами. Эти клетки несут как мембранные, так и ядерные рецепторы к мелатонину [36].

Что же касается конкретных механизмов его действия, то существует много работ, посвященных влиянию мелатонина на функции иммунной системы, но полученные данные подчас противоречивы. По-видимому, мелатонин следует отнести к так называемым иммуномодуляторам, которые в различных условиях могут оказывать на клетки иммунной системы как стимулирующее, так и подавляющее действие.

Мелатонин является регулятором гемопоэза, стимулирует продукцию целого ряда цитокинов, фагоцитоз, активность НК-клеток и др. В то же время он уменьшает привлечение нейтрофилов в область воспаления и миграцию лейкоцитов через эндотелий сосудов в ткани, оказывая таким образом противовоспалительное действие [35].

Как уже было сказано, существует тесная связь между продукцией мелатонина и функциями сетчатки. В сетчатке он действует прежде всего как антиоксидант, а также как нейромодулятор, опосредующий ее темновую адаптацию [3, 37]. Локально его секретирует несколько типов клеток, в том числе колбочки и ганглиозные клетки [6], максимальная интенсивность продукции наблюдается ночью [11]. У человека совпадают суточные изменения ритмов электроретинограммы (ЭРГ) и колебания уровня мелатонина в крови [2].

Мелатонин повышает жизнеспособность фоторецепторов и ганглиозных клеток как непосредственно, связываясь с рецептором М1, так и благодаря своей антиоксидантной активности [11]. В культуре изолированных фоторецепторов из сетчатки лягушки мелатонин в качестве защитника от окисления, индуцированного светом, оказался в 100 раз более эффективным, чем витамин Е [38].

Однако следует учитывать, что введение экзогенного мелатонина в дневное время не вполне физиологично, поскольку в норме он вырабатывается в основном ночью. В это время он играет важнейшую роль в восстановлении мембран наружных сегментов фоторецепторов, стимулируя фагоцитоз отработанных за день дисков клетками пигментного эпителия. Имеются сведения о том, что усиление фагоцитоза под действием мелатонина в неурочное время, т. е. днем, когда под действием света в сетчатке активно образуются свободные радикалы, увеличивает метаболический стресс клеток пигментного эпителия и снижает жизнеспособность как их, так и фоторецепторов [7].

У пациентов с возрастной макулярной дегенерацией уровень мелатонина значительно снижен, что предполагает его участие в патогенезе этого заболевания [39]. У мышей с генетическим дефектом,

вызывающим дегенерацию палочек (*rds/rds*), ежедневные инъекции мелатонина значительно уменьшали потерю фоторецепторов [40].

В опытах на новорожденных крысах С. Каур и соавт. показали, что при повреждении сетчатки в результате гипоксии мелатонин оказывает нейропротективное действие на ганглиозные клетки благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам. Мелатонин подавлял в сетчатке экспрессию каспазы-3, эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и других ангиогенных пептидов, индуцибельной NO-синтазы, увеличивал уровень глутатиона, снижал проницаемость гематоретинального барьера и уменьшал утечку цитохрома С из митохондрий ганглиозных клеток в цитозоль, сохраняя таким образом их функциональную активность [41]. Все это говорит о возможности применения мелатонина в терапии заболеваний сетчатки различного генеза.

Одним из важных свойств мелатонина является его способность ингибировать ангиогенез. Помимо уже упомянутых заболеваний сетчатки это его свойство играет существенную роль в подавлении роста опухолей. Реализуется оно за счет нескольких механизмов. Во-первых, мелатонин снижает экспрессию в опухоли фактора, индуцируемого гипоксией-1 α (HIF-1 α), который в свою очередь усиливает секрецию VEGF [42]. Во-вторых, синтез HIF-1 α активируется в присутствии активных форм кислорода, а мелатонин, являясь антиоксидантом, снижает их количество. В-третьих, мелатонин препятствует формированию стенки капилляров из клеток эндотелия и вызывает дезинтеграцию уже сформированных сосудов [43]. Показано, что присутствие мелатонина в концентрации 1 мМ в культуре клеток опухоли молочной железы (MCF-7 и MDA-MB-231) достоверно снижало жизнеспособность клеток в условиях гипоксии и также достоверно снижало экспрессию VEGF, рецепторов к нему VEGFR2 и VEGFR3, MMP-9 и ангиогенина [44].

Следует также отметить, что мелатонин оказывает комплексное действие на опухоль: ингибирует пролиферацию раковых клеток, стимулирует их апоптоз, блокирует действие некоторых онкогенов, ингибирует экспрессию факторов роста и, конечно, подавляет окислительный стресс [45].

Антиангиогенный эффект мелатонина может играть роль и в его положительном эффекте при диабетической ретинопатии. В опытах на крысах со стрептозотоциновым диабетом интраперитонеальное введение мелатонина приводило к уменьшению выраженности окислительного стресса и снижению уровней HIF-1 α , VEGF-A и фактора, продуцируемого пигментным эпителием (PEDF) [46].

При экспериментальной ишемии сетчатки у крыс было отмечено увеличение проницаемости гематоретинального барьера, также связанное с повышением уровня VEGF и NO. Введение эк-

зогенного мелатонина снижало содержание этих агентов в сетчатке и нормализовало проницаемость сосудов [47].

Способность мелатонина влиять на пролиферацию клеток обуславливает его положительное действие на заживление ран. У кроликов с деэпителизацией роговицы, вызванной п-гептанолом, инстилляции мелатонина, как и селективного агониста MT2 рецепторов ПК7, достоверно ускоряли миграцию клеток эпителия и заживление ожоговой раны. При этом селективный антагонист MT2 рецепторов DN97 ингибировал этот эффект. Вероятно, воздействие мелатонина на механизм регенерации опосредуют рецепторы MT2 [5].

В литературе есть данные об успешном применении мелатонина в эксперименте при фотокератите, катаракте, глаукоме и последствиях ишемии-реперфузии [48].

Исследователи давно обратили внимание на наличие связи между уровнем мелатонина в крови и развитием увеита. При экспериментальном аутоиммунном увеите с одновременным воспалением эпифиза у крыс ночной (пиковый) уровень мелатонина в сыворотке крови был в 3 раза ниже, чем у здоровых [33]. У пациентов с увеитами (болезнь Бехчета, саркоидоз, болезнь Фогта — Коянаги — Харада и др.) ночные значения концентрации мелатонина в сыворотке также были значительно ниже, чем у здоровых. Подобные исследования проводились у пациентов с разными типами увеита: ирит, иридоциклит, хориоретинит, панувеит, и показали, что у всех пациентов уровень мелатонина в сыворотке крови был снижен [49].

Современные методы лечения увеитов имеют ограниченную эффективность и большое количество побочных эффектов. Мелатонин, обладая одновременно целым рядом свойств, обеспечивающих подавление воспаления, высокой биодоступностью и крайне низкой токсичностью, может стать эффективным компонентом противовоспалительной терапии.

Так, Р. Sande и соавт., используя модель эндотоксинового увеита, показали, что мелатонин, вводимый животным подкожно, снижал поступление белка и лейкоцитов в переднюю камеру глаза, т. е. уменьшал проницаемость гематофтальмического барьера, снижал активность NO-синтазы и содержание ФНО- α и NF κ B в сетчатке, равно как и выраженность клинических признаков увеита и изменения ЭРГ [29]. Результаты ряда исследований на животных показывают, что мелатонин уменьшает клинические, биохимические, гистологические, ультраструктурные и функциональные проявления увеита [2, 18, 33, 50, 51].

Таким образом, мелатонин — это гормон, обладающий уникальным набором свойств. Он является универсальным эндогенным адаптивным регулятором, поддерживающим необходимый баланс биохимических процессов в организме и корригирующим

его для адаптации к изменениям условий окружающей среды. Нарушение его продукции является важным звеном патогенеза многих заболеваний глаз и пусковым механизмом обострения хронических процессов, а коррекция его уровня за счет экзогенного мелатонина может стать основой новых, более щадящих и физиологических методов лечения.

Литература/References

1. *Panonom C.I.* Мелатонин: перспективы применения в клинике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012.
2. *Raport S.I.* Melatonin: prospectives of clinical applications. Moscow: IMA-PRESS; 2012 (In Russian).
3. *Rosenstein R.E., Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., et al.* Melatonin as a therapeutic tool in ophthalmology: implications for glaucoma and uveitis. *J Pineal Res.* 2010; 49(1): 1–13.
4. *Hiragaki S., Baba K., Coulson E., Kunst S., Spessert R.* Melatonin signaling modulates clock genes expression in the mouse retina. *PLoS ONE.* 2014; 9(9): 106819.
5. *Беснятых А.Ю., Бродский В.Я., Булакова О.В. и др.* Мелатонин: теория и практика. Москва: ИД «Медпрактика-М»; 2009.
6. *Bespyatykh A.Y., Brodsky V.Y., Burlakova O.V., et al.* Melatonin: theory and practice. Moscow: "Medpractica-M"; 2009 (in Russian).
7. *Hardeland R.* Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. *Scientific World Journal.* 2012; 2012: 640389.
8. *Tosini G., Fukuhara C.* Photic and circadian regulation of retinal melatonin in mammals. *J. Neuroendocrinol.* 2003; 15(4): 364–9.
9. *Wiechmann A.F., Summers J.A.* Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27(2): 137–60.
10. *Antolin I., Mayo J.C., Sainz R.M.* Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2002; 943: 163–7.
11. *Pintor J., Martin L., Pelaez T., et al.* Involvement of melatonin MT3 receptors in the regulation of intraocular pressure in rabbits. *Eur J Pharmacol.* 2001; 416(3): 251–4.
12. *Abe M., Reiter R.J., Orhii P.B., Hara M., Poeggler B.* Inhibitory effect of melatonin on cataract formation in newborn rats: evidence for an antioxidative role for melatonin. *J. Pineal. Res.* 1994; 17: 94–100.
13. *Baba K., Pozdeyev N., Mazzoni F., et al.* Melatonin modulates visual function and cell viability in the mouse retina via the MT1 melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 15043–8.
14. *Klein D.S., Moore R.Y., Reppert S.M.* Suprachiasmatic nucleus, the mind's clock. Oxford: Oxford University Press; 1991.
15. *Robert L., Sack M.D., Richard W., et al.* Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. 2000; 343(15): 1070–7.
16. *Merchant N.M., Azzopardi D.V., Hawwa A.F., et al.* Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76(5): 725–33.
17. *Rada J.A., Wiechmann A.F.* Melatonin receptors in chick ocular tissues: implications for a role of melatonin in ocular growth regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 25–33.
18. *Nickla D.L., Wildsoet C.F., Troilo D.* Endogenous rhythms in axial length and choroidal thickness in chicks: implication for ocular growth regulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42: 584–8.
19. *Wahl C.M., Li N., Howland H.C.* Effects of light and melatonin of chick corneal grown in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: ARVO abstract 4293.
20. *Crooke A., Huete-Toral F., Martínez-Águila A., et al.* Ocular disorders and the utility of animal models in the discovery of melatoninergic drugs with therapeutic potential. *Expert Opin Drug Discov.* 2012; 7(10): 989–1001.
21. *Qin W., Lu W., Li H., et al.* Melatonin inhibits IL1 β -induced MMP9 expression and activity in human umbilical vein endothelial cells by suppressing NF- κ B activation. *J. Endocrinol.* 2012; 214(2): 145–53.
22. *Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., et al.* Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J. Pineal. Res.* 2004; 36: 1–9.
23. *Sen C.K., Packer L.* Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J.* 1996; 10: 709–20.
24. *Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., et al.* Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Mol Life Sci.* 2002; 59: 1706–13.
25. *Antolin I., Mayo J.C., Sainz R.M., et al.* Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2002; 943: 163–7.

24. Kotler M.L., Rodriguez C., Sainz R.M., et al. Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex. *J. Pineal Res.* 1998; 24: 83–9.
25. Korkmaz A., Reiter R.J., Topal T., et al. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med.* 2009; 15(1–2): 43–50.
26. Viggano S.R., Koskela T.K., Klee G.G., et al. The effect of melatonin on the aqueous humor flow in humans during the day. *Ophthalmology.* 1994; 101: 326–31.
27. Smith S.D., Gregory D.S. A circadian rhythm of aqueous flow underlies the circadian rhythm of IOP in NZW rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30: 775–8.
28. Dortch-Carnes J., Tosini G. Melatonin receptor agonist-induced reduction of snp-released nitric oxide and cgmp production in isolated human non-pigmented ciliary epithelial cells. *Exp. Eye Res.* 2013; 107: 1–10.
29. Sande P.H., Fernandez D.C., Aldana H.J., et al. Therapeutic effect of melatonin in experimental uveitis. *Am. J. Pathol.* 2008; 173(6): 1702–13.
30. Reiter R.J., Tan D.X., Qi W.B. Suppression of oxygen toxicity by melatonin. 1998; 19(6): 575–81.
31. Tan D.X., Manchester L.C., Burkhardt S., et al. N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. *FASEB J.* 2001; 15(12): 2294–6.
32. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово; 2006.
33. Menshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., et al. Oxidative Stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo; 2006 (in Russia).
34. Abe T., Tamada H., Koizumi T., et al. Decreased serum melatonin levels in rats with experimental autoimmune uveitis/pinealitis and in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 1996; 4(4): 175–82.
35. Reiter R.J., Tan D.X., Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing Dev.* 2002; 123: 1007–19.
36. Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol.* 2007; 58(Suppl.6): 115–24.
37. Carillo-Vico A., Lardone P.J., Alvarez-Sanchez N., et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 8638–83.
38. Tosini G., Baba K., Hwang C.K., Iuvone P.M. Melatonin: an underappreciated player in retinal physiology and pathophysiology. *Exp. Eye Res.* 2012; 103: 82–9.
39. Marchiafava P.L., Longoni B. Melatonin as an antioxidant in retinal photoreceptors. *J. Pineal. Res.* 1999; 26: 184–9.
40. Perez V.R. Melatonin levels in age-related macular degeneration patients as measured by urinary 6-sulfatoxymelatonin level. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009. Arvo Abstract: 736.
41. Liang F.Q. Melatonin delays photoreceptor degeneration in the rds/rds mouse. *Neuroreport.* 2001; 12: 1011–4.
42. Kaur C., Sivakumar V., Robinson R., et al. Neuroprotective effect of melatonin against hypoxia-induced retinal ganglion cell death in neonatal rats. *J. Pineal. Res.* 2013; 54(2): 190–206.
43. Park S.Y., Jang W.J., Yi E.Y., et al. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1alpha stabilization under hypoxia. *J. Pineal. Res.* 2010; 48(2): 178–84.
44. Alvarez-Garcia V., Gonzalez A., Alonzo-Gonzalez C., et al. Antiangiogenic effects of melatonin in endothelial cell cultures. *Microvasc. Res.* 2013; 87: 25–33.
45. Jardim-Perassi B.V., Lourenco M.R., Doho G.M., et al. Melatonin regulates angiogenic factors under hypoxia in breast cancer cell lines. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016; 16(3): 347–58.
46. Di Bella G., Mascia F., Gualano L., Di Bella L. Melatonin Anticancer Effects: Review. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(2): 2410–30.
47. Ozdemir G., Ergun Y., Bakaris S., et al. Melatonin prevents retinal oxidative stress and vascular changes in diabetic rats. *Eye.* 2014; 28(8): 1020–7.
48. Kaur C., Sivakumar V., Yong Z., et al. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J. Pathol.* 2007; 212: 429–39.
49. Siu A.W., Maldonado M., Sanchez-Hidalgo M., et al. Protective effects of melatonin in experimental free radical-related ocular diseases. *J. Pineal. Res.* 2006; 40: 101–9.
50. Wollmann H.A., Pleyer U., Friedel S., et al. Neuroendocrine alterations in uveitis patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1994; 232: 297–301.
51. Croke A., Guzman-Aranguiz A., Mediero A., et al. Effect of melatonin and analogues on corneal wound healing: involvement of Mt2 melatonin receptor. *Curr Eye Res.* 2015; 40(1): 56–65.
52. Kükner A.S., Kükner A., Naziroğlu M., et al. Protective effects of intraperitoneal vitamin C, aprotinin and melatonin administration on retinal edema during experimental uveitis in the guinea pig. *Cell Biochem Funct.* 2004; 22(5): 299–305.

The role of melatonin in the regulation of physiological processes in the eye under normal and pathological conditions and prospects of its application

N.B. Chesnokova, O.V. Beznos

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
olval2011@mail.ru

The paper gives an overview of recent data concerning the role of pituitary hormone melatonin in the regulation of different physiological processes in the eye under normal and pathological conditions. Melatonin is a key regulator of circadian rhythm in most known species. In addition, it regulates the expression of numerous genes, is a potent antioxidant, has antiinflammatory, antiangiogenic, immunomodulating, anticancer activity and can decrease intraocular pressure. These and other effects of this hormone offer ample opportunities for the use of melatonin in the therapy of eye diseases.

Keywords: melatonin, oxidative stress, intraocular pressure, inflammation, angiogenesis, retina.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-106-111

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 4: 106–111

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
olval2011@mail.ru