

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Ходжаев Н.С.¹,
Чупров А.Д.²,
Ким С.М.²,
Маршинская О.В.^{3,4},
Казакова Т.В.^{3,4}

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А, Россия)

² Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия)

³ ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук» (460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии (460018, г. Оренбург, проспект Победы, 13, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ким Светлана Михайловна,
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Существующая тенденция к росту заболеваемости возрастной макулярной дегенерации (ВМД) у населения, в том числе у работоспособной части, с возможной потерей профессиональной деятельности, свидетельствует о необходимости раннего доклинического выявления групп риска, своевременной профилактики и лечения. В профилактике и лечении ВМД активно обсуждается перспектива применения мелатонина.

Цель исследования: провести анализ уровней мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД и изучить их корреляцию с факторами риска.

Материалы и методы. В ходе исследования было сформировано две группы: основная – пациенты с неэкссудативной формой ВМД и сенильной катарактой ($n = 40$) и референтная – условно здоровые пациенты без ВМД и катаракты ($n = 20$). У пациентов обеих групп проводилось анкетирование для выявления факторов риска ВМД. Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Melatonin ELISA Kit (США).

Результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД была достоверно ниже, по сравнению с пациентами референтной группы ($p < 0,05$). Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости зависит от следующих факторов: возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертония, цвет глаз, бессонница и работа в ночные смены. Возможно, локальное определение мелатонина в слезной жидкости может быть биомаркером при определении офтальмологических патологических состояний.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы в качестве рекомендаций для уточнения индивидуальных схем применения мелатонина, особенно при лечении пациентов с ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, мелатонин, факторы риска, сыворотка крови, слезная жидкость.

Для цитирования: Ходжаев Н.С., Чупров А.Д., Ким С.М., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Уровень мелатонина как фактор риска развития возрастной макулярной дегенерации. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 133–141. doi: 10.29413/ABS.2021–6.3.14

Статья поступила: 15.03.2021

Статья принята: 14.05.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

MELATONIN LEVEL AS A RISK FACTOR FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Khodzhaev N.S.¹,
Chuprov A.D.²,
Kim S.M.²,
Marshinskaya O.V.^{3,4},
Kazakova T.V.^{3,4}

¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution
(Beskudnikovskiy b-r 59A, 127486,
Moscow, Russian Federation)

² Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution
(Salmyshskaya str. 17, 460047,
Orenburg, Russian Federation)

³ FGBNU «Federal Research Centre of
Biological Systems and Agrotechnologies
of the Russian Academy of Sciences»
(9 Yanvarya str. 29, 460000,
Orenburg, Russian Federation)

⁴ FGBOU VO «Orenburg state university»,
Institute of Bioelementology
(Avenue Pobedy 13, 460018,
Orenburg, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. The current trend towards an increase in age-related macular degeneration (AMD) incidence rate in the population, including the working-age population, with a possible loss of professional activity, indicates the need for early preclinical identification of risk groups, timely prevention and treatment. In the prevention and treatment of AMD, the prospect of using melatonin is being actively discussed.

Aim: to analyze serum and tear fluid levels of melatonin in patients with AMD and study their correlation with risk factors.

Materials and methods. In the course of the study, two groups were formed: the main group - patients with non-exudative AMD and senile cataract ($n = 40$) and the reference group - conditionally healthy patients without AMD and cataract ($n = 20$). Patients of both groups were surveyed to identify risk factors for AMD. The content of melatonin in blood serum and lacrimal fluid was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Melatonin ELISA Kit (USA).

Results. In the course of the study, it was found that the concentration of melatonin in blood serum and tear fluid in patients with AMD was significantly lower than in patients of the reference group ($p < 0.05$). Serum and tear fluid melatonin levels depend on the following factors: age, body mass index (BMI), arterial hypertension, eye color, insomnia, and night work. It is possible that the local determination of melatonin in the lacrimal fluid can be a biomarker in the determination of ophthalmic pathological conditions.

Conclusion. The obtained results can be used as recommendations for clarifying individual regimens for the use of melatonin, especially in the treatment of patients with AMD.

Key words: age-related macular degeneration, melatonin, risk factors, blood serum, lacrimal fluid.

For citation: Khodzhaev N.S., Chuprov A.D., Kim S.M., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V. Melatonin level as a risk factor for age-related macular degeneration. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 133-141. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.14

Corresponding author:

Svetlana M. Kim,
e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru

Received: 15.03.2021

Accepted: 14.05.2021

Published: 13.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое заболевание, вызывающее изменение в макулярной области сетчатки и приводящее к потере центрального зрения у пациентов пожилого и старческого возраста. В качестве основной причины необратимой потери зрения во всем мире ВМД составляет 8,7% [1]. Этиопатогенез ВМД до конца неясен, существует ряд теорий, связанных с окислительным стрессом, возрастными изменениями, воспалительными процессами и т.д. [2–4]. По этой причине в профилактике и лечении ВМД активно обсуждается перспектива применения мелатонина. Мелатонин является нейрогормоном, который секретируется главным образом шишковидной железой, однако его синтез обнаружен почти во всех органах, включая различные структуры глаза (сетчатка, хрусталик, цилиарное тело) [5, 6]. Мелатонин выполняет множество физиологических функций, таких как регулировка биологических ритмов, ингибирование апоптоза, антиоксидантная защита, противовоспалительное и антистрессорное действие, иммунорегуляция [7–12]. Ряд исследований показывают, что мелатонин играет значительную роль в поддержании функции сетчатки [13]. Он способен регулировать количество света, достигающего фоторецепторов и защищать клетки пигментного эпителия сетчатки от окислительного повреждения [14, 15]. Максимальный уровень мелатонина наблюдается у новорожденных, с возрастом его количество уменьшается, и наименьшие значения фиксируются у пожилых людей [16]. В связи с этим предполагают, что такое физиологическое снижение мелатонина у пожилых людей является причиной функционального повреждения сетчатки, которое в конечном итоге провоцирует развитие ВМД [17]. В настоящее время рядом исследователей показано, что уровень 6-сульфатоксимелатонина (основной метаболит мелатонина) в моче у больных ВМД ниже, чем у здоровых людей [18]. Было установлено, что прием 3 мг мелатонина в течение 3 месяцев у пациентов с ВМД снижал прогрессирование данного заболевания [19]. Таким образом, мелатонин может представлять мощный инструмент для противодействия возрастным болезням глаз.

Существующая тенденция к росту заболеваемости ВМД у населения, в том числе у работоспособной части, с возможной потерей профессиональной деятельности свидетельствует о необходимости раннего доклинического выявления групп риска, своевременной профилактики и лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ уровней мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД и изучить их корреляцию с факторами риска, что обеспечит теоретическую основу для дальнейшего терапевтического применения мелатонина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор клинического материала проводился в Оренбургском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. После разъяснения условий участия в исследовании все пациенты давали письменное информированное согласие.

ТАБЛИЦА 1
СКРИНИНГОВЫЙ ОПРОСНИК, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ВМД

TABLE 1
SCREENING QUESTIONNAIRE USED TO IDENTIFY RISK FACTORS FOR AMD

Исследуемый параметр	Балл
<i>Возраст</i>	
<65 лет	0
65–74 лет	1
<i>Наследственность</i>	
нет	0
да	1
<i>Курение</i>	
нет	0
да	1
<i>Алкоголь</i>	
нет	0
да	1
<i>Индекс массы тела</i>	
18,5–25 (норма)	0
25–30 (избыточная масса тела)	1
>30 (ожирение)	2
<i>Артериальная гипертония</i>	
нет	0
да	1
<i>Цвет глаз</i>	
темные	0
светлые	1
<i>Цвет волос</i>	
темные	0
светлые	1
<i>Сон</i>	
отсутствие бессонницы	0
тревожный сон	1
выраженная бессонница	2
<i>Работа в ночные смены</i>	
нет	0
да	1
<i>Уровень мелатонина в крови</i>	
>0,031 нг/мл	0
<0,031 нг/мл	1
<i>Уровень мелатонина в слезе</i>	
>0,166 нг/мл	0
<0,166 нг/мл	1

Обследовано 60 пациентов (60 глаз), из них 58% – женщины, 42% – мужчины, средний возраст составлял 67 лет. В ходе исследования было сформировано две группы: основная – пациенты с неэкссудативной формой ВМД и сенильной катарактой (n = 40) и референтная – условно здоровые пациенты без ВМД и катаракты (n = 20).

У пациентов обеих групп проводилось анкетирование для выявления факторов риска ВМД.

Многие вопросы составления офтальмологических опросников до сих пор остаются нерешенными [20]. Учитывая важную роль мелатонина в офтальмологии, в используемый в исследовании опросник помимо базовых параметров (возраст, наследственность, вредные привычки, ИМТ, наличие артериальной гипертензии, цвет глаз и волос) были добавлены вопросы, связанные с наличием бессонницы и работой в ночные смены в течение жизни, а также концентрацией мелатонина в слезе и сыворотке крови (таблица 1).

Максимально скорректированная острота зрения пациентов основной группы составляла 0,36±0,04. При биомикроскопии переднего отрезка диагностировалась сенильная ядерная катаракта, при биомикроскопии заднего отрезка с асферическими линзами 60 и 90 D клиническая картина глазного дна соответствовала неэкссудативной форме по классификации AREDS начальная и промежуточная стадии ВМД – AREDS 2–3. Максимально скорректированная острота зрения пациентов референтной группы составляла 0,86±0,08, диагностировался факосклероз и наличие диспигментации в макулярной зоне, характерные для возрастной макулопатии AREDS 1.

Критерии исключения из исследования: офтальмологическая патология (глаукома, воспалительные заболевания глаз, травмы, сосудистые нарушения в анамнезе), сопутствующая соматическая патология (сахарный диабет, аллергические реакции, аутоиммунные заболевания, эпилепсия, лейкоз, лимфома, хроническая почечная недостаточность), прием препаратов, обладающих угнетающим действием на ЦНС, бета-адреноблокаторов, ингибиторов моноаминоксидазы, глюкокортикостероидов и циклоспорина.

Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости определяли с помощью иммунофермент-

ного анализа с использованием тест системы Melatonin ELISA Kit (США). Забор проб проводился по стандартной методике в период с 22.00 по 23.00 (время максимальной концентрации мелатонина в организме).

Обработку полученных данных проводили при помощи стандартных статистических критериев, с использованием офисного программного комплекса «Microsoft Office» и применением программы «Excel» («Microsoft», США) и обработкой данных в «Statistica 10.0» («Stat Soft Inc.», США). Проверка нормальности данных проводилась только по количественным показателям с использованием критерия Шапиро-Уилка; для показателей, значения которых были определены в балльных шкалах проверка не проводилась, ввиду априорной ненормальности балльных характеристик. Для определения взаимосвязи между показателями был применен коэффициент корреляции т Кендалла, сравнение средних значений проводилось непараметрическим критерием Манна-Уитни. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и 25–75-го квартилей (Q₂₅-Q₇₅).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного анкетирования был установлен риск развития ВМД в референтной и основной группах (таблица 2).

Из представленной таблицы видно, что пациенты референтной группы имеют средний балл 3,1, что соответствует низкому риску развития ВМД. В основной группе средний балл составлял 8,7, что соответствует высокому риску. Полученные баллы подтверждают анамнез пациентов обеих групп.

В ходе исследования было определено содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов основной и референтной групп (таблица 3).

Как видно из данных таблицы 1 уровень мелатонина, как в сыворотке крови, так и в слезной жидкости пациентов основной группы был достоверно ниже, чем в референтной группе на 31% и 54%, соответственно. В связи с этим, далее были определены показатели, имеющие наибольшее влияние на уровень мелатонина в основной группе (таблица 4). Из всех исследуемых факторов наиболее высокие коэффициенты (r – 0,3–0,7)

ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ГРУППАМ РИСКА

TABLE 2
DISTRIBUTION OF PATIENTS BY RISK GROUPS

Исследуемый параметр	Референтная группа (низкий риск)	Основная группа (высокий риск)
Количество баллов	0–4	5–12
Среднее количество баллов в группе	3,1	8,7
Количество пациентов	20	40
Средний возраст	60,5	67,3
Соотношение муж/жен, %	35/65	42/58

ТАБЛИЦА 3
СОДЕРЖАНИЕ МЕЛАТОНИНА (МТ) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И РЕФЕРЕНТНОЙ ГРУПП, МЕ (Q₂₅ – Q₇₅)

TABLE 3
THE CONTENT OF MELATONIN (MT) IN BLOOD SERUM AND LACRIMAL FLUID IN PATIENTS OF THE MAIN AND REFERENCE GROUPS, ME (Q₂₅ – Q₇₅)

Группа	МТ в сыворотке крови (нг/мл)	МТ в слезной жидкости (нг/мл)
Основная группа	0,086 (0,017–0,139) *	0,137 (0,099–0,208) *
Референтная группа	0,125 (0,031–0,161)	0,301 (0,166–0,477)

Примечание: * – p<0,05 – при сравнении основной группы с референтной группой

были установлены для возраста, индекса массы тела, артериальной гипертензии, наличия бессонницы и ночных смен. Все выделенные показатели имели достоверность на уровне 0,05.

Основываясь на результатах корреляционного анализа, были выявлены вариации уровня мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости в зависимости от определенных факторов риска развития ВМД (рисунок 1). Было установлено, что пациенты основной группы в возрастном интервале от 65–74 лет, с индексом массы тела >30 (ожирение), артериальной гипертензией, светлым цветом глаз, наличием бессонницы и ночных смен имели более низкие значения мелатонина в сыворотке крови на 19%, 34%, 58%, 46%, 68%, 17%, соответственно, по сравнению с пациентами в возрасте младше 65 лет, с индексом массы тела 18,5–25

(норма), без артериальной гипертензии, с темным цветом глаз, тревожным сном и отсутствием ночных смен. Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении уровня мелатонина в слезной жидкости, отмечалось снижение на 39%, 70%, 76%, 61%, 72% и 39%, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД была достоверно ниже, по сравнению с пациентами референтной группы. Полученные данные подтверждают уже имеющиеся исследования о том, что уровень сывороточного мелатонина снижается у пациентов с ВМД [17], а также показывают, что аналогичная тенденция

ТАБЛИЦА 4
КОЭФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ ТАУ-КЕНДАЛЛА ФАКТОРОВ РИСКА ВМД И УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА (МТ)

TABLE 4
KENDALL'S TAU CORRELATION COEFFICIENTS OF RISK FACTORS FOR AMD AND MELATONIN (MT) LEVELS

Показатели	Основная группа	
	МТ в сыворотке крови	МТ в слезной жидкости
Возраст	-0,47	-0,516
Наследственность	0,055	-0,041
Курение	-0,129	-0,2
Алкоголь	-0,135	-0,349
ИМТ	-0,467	-0,44
АГ	-0,464	-0,454
Цвет глаз	0,543	0,412
Цвет волос	0,113	0,285
Бессонница	-0,876	-0,504
Ночные смены	-0,446	-0,528

Примечание: жирным выделены факторы риска с наиболее высоким коэффициентом корреляции (r – 0,3–0,7)

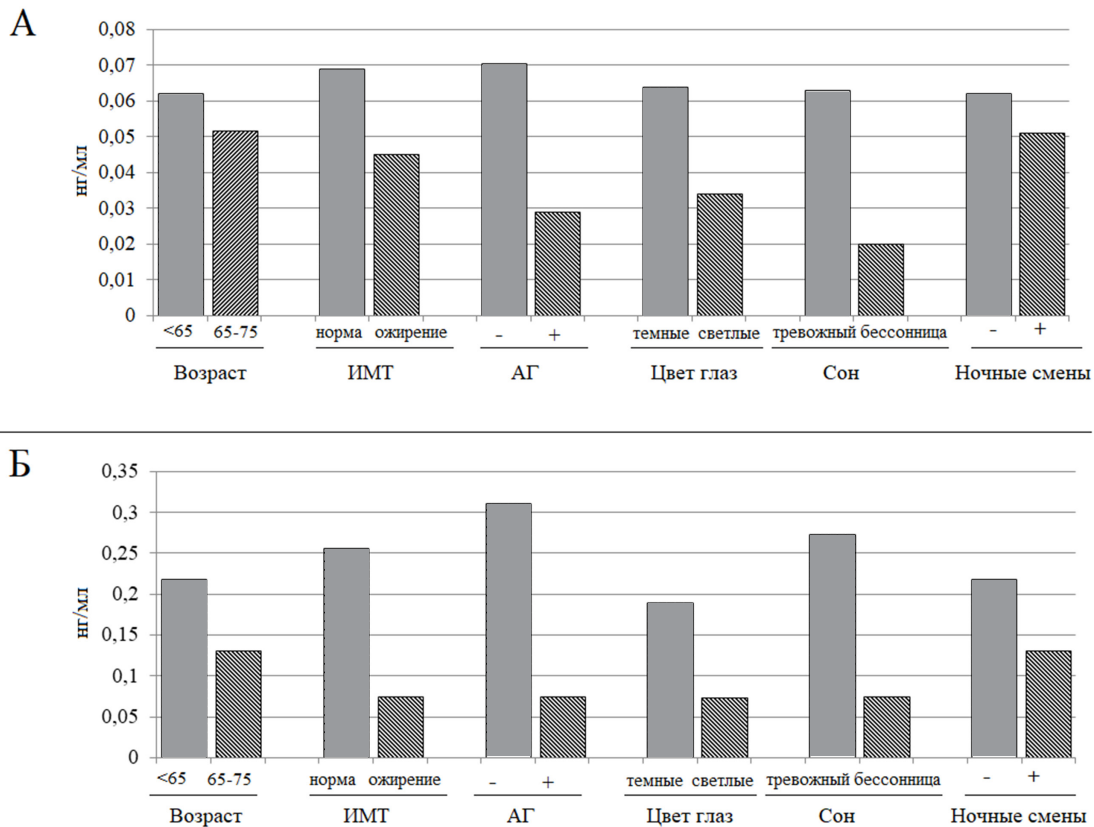


РИС. 1
Содержание мелатонина в сыворотке крови (А) и слезной жидкости (Б) пациентов с ВМД в зависимости от факторов риска

FIG. 1
The content of melatonin in blood serum (A) and lacrimal fluid (B) in patients with AMD depending on risk factors

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия

Note: «ИМТ» – body mass index, «АГ» – arterial hypertension

наблюдается и с концентрацией мелатонина в слезной жидкости. Учитывая многочисленные эффекты мелатонина, предполагается, что он может участвовать в регуляции секреции слезы, а также в борьбе с активными формами кислорода, таким образом, защищая глазную поверхность [21]. В связи с этим, возможно, локальное определение мелатонина в слезной жидкости может быть биомаркером при определении офтальмологических патологических состояний.

При связи факторов риска и концентрации мелатонина в группе пациентов с ВМД было установлено, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости в наибольшей степени зависит от следующих факторов: возраст, индекс массы тела, артериальная гипертензия, цвет глаз, сон и ночные смены.

Понимание патологии ВМД связано с возрастным окислительным повреждением пигментного эпителия сетчатки и нарушением фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов. Известно, что фагоцитоз наружных сегментов синхронизируется циркадными ритмами. В недавних исследованиях было показано, что старение связано с изменениями циркадной ритмичности выработки мелатонина, который может быть

основным фактором, способствующим нарушению фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов, а также повышению уровня активных форм кислорода, что в результате приводит к дегенеративным изменениям в сетчатке [22, 23]. В большинстве случаев ВМД диагностируется у лиц старше 50 лет на основании характерных результатов исследования сетчатки [24]. Раннее выявление и лечение имеют решающее значение для повышения вероятности сохранения зрения. В данном исследовании было показано, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезе было намного ниже у пациентов с ВМД в возрасте 65–74 лет, что соответствует возрастному периоду наиболее высокой заболеваемости ВМД.

Индекс массы тела представляет все больший интерес для офтальмологов. Была доказана связь между высоким индексом массы тела и рядом заболеваний глаз, включая ВМД и глаукому [25]. Это связано с тем, что увеличение массы тела может вызвать ряд изменений, таких как, повышенный уровень окислительного стресса, более высокий риск воспалительных процессов и дисбаланс липидов крови, которые участвуют в патогенетических механизмах ВМД [26, 27]. В не-

скольких исследованиях было отмечено, что избыток жира в организме может влиять на процессы переноса и отложения каротиноидов из крови в макулу, что в конечном итоге приводит к снижению уровня макулярного пигмента [28]. Избыточный вес и ожирение являются значимыми факторами риска артериальной гипертонии. Обсуждается патогенетическая роль избыточной массы тела и артериальной гипертонии и при ВМД в связи с изменениями сосудистой оболочки и хориокапилляров у пациентов с этими факторами риска [29]. Установлено, что гипертония ассоциируется со снижением хориоидального кровотока, что, в свою очередь, связано с развитием ВМД [30]. Ряд исследований выявили значительные ассоциации между ВМД и показателями артериального давления [30, 31]. В ходе проведенного исследования было показано, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезе снижалось у пациентов с ВМД при наличии ожирения (ИМТ>30) и артериальной гипертонии, относительно пациентов с ВМД без ожирения и гипертонии.

Среди факторов риска развития ВМД также имеет значение цвет радужной оболочки. ВМД чаще встречается среди людей со светлыми глазами, чем с темными [32]. Предполагают, что изменение подавления синтеза мелатонина светом связано с пигментацией глаз [33]. Процент подавления синтеза мелатонина у светлоглазых значительно больше, чем у темноглазых людей [33]. Данное заключение подтверждает проведенное исследование, так как у светлоглазых пациентов с ВМД фиксировались значительно меньшие концентрации мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости, чем у темноглазых пациентов с ВМД.

Мелатонин является веществом, основной функцией которого является контроль цикла сон-бодрствование. Однако знания о связи между нарушением сна и ВМД ограничены [34]. Определение бессонницы варьирует в разных исследованиях, однако пожилые люди с возрастом испытывают все большие трудности в засыпании и продолжительности сна. Частота симптомов бессонницы достигает 50% у взрослых в возрасте 65 лет и старше [34]. Значимые взаимосвязи между длительностью сна и прогрессированием ВМД были обнаружены в нескольких исследованиях [34]. В проведенном исследовании было показано, что содержание мелатонина в сыворотке крови и слезе снижалось у пациентов с ВМД при наличии бессонницы и работы в ночные смены.

Таким образом, можно предположить, что возрастное снижение мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости является важным фактором дисфункции сетчатки, который в совокупности с такими факторами, как избыточная масса тела, артериальная гипертония, светлый цвет глаз, наличие бессонницы и ночных смен может быть основной причиной развития ВМД. Выявленные факторы риска позволят скорректировать образ жизни пациентов, чтобы снизить риск развития или прогрессирования ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с ВМД была достоверно ниже, по сравнению с пациентами референтной группы.

2. Содержание мелатонина в сыворотке крови и слезной жидкости зависит от следующих факторов: возраст, ИМТ, артериальная гипертония, цвет глаз, бессонница и работа в ночные смены. При этом наибольшее влияние данные факторы риска оказали на содержание мелатонина в слезной жидкости.

3. Возможно, локальное определение мелатонина в слезной жидкости может быть биомаркером при определении офтальмологических патологических состояний.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве рекомендаций для уточнения индивидуальных схем применения мелатонина, особенно при лечении пациентов с ВМД.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prevention of Blindness and Visual Impairment: Priority Eye Diseases. Geneva: World Health Organization; 2004. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en>. [Accessed 8th December 2020]
2. Lu L, Hackett SF, Mincey A, Lai H, Campochiaro PA. Effects of Different Types of Oxidative Stress in RPE Cells. *J Cell Physiol.* 2006; 206 (1): 119–125. doi: 10.1002/jcp. 20439
3. Coleman HR, Chan CC, Ferris III FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008; 372 (9652): 1835–1845. doi: 10.1016/S0140-6736 (08) 61759-6
4. Roubeyx C, Sahel JA, Guillonnet X, Delarasse S, Sennlaub F. On the inflammatory origins of AMD. *Med Sci (Paris).* 2020; 36 (10): 886–892. doi: org/10.1051/medsci/2020159
5. Alkozi HA, Wang X, Perez de Lara MJ, Pintor J. Presence of melanopsin in human crystalline lens epithelial cells and its role in melatonin synthesis. *Exp Eye Res.* 2017; 154:168–176. doi: 10.1016/j.exer. 2016.11.019
6. 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 Opin Drug Discov.* 2012; 7 (10): 989–1001. doi: 10.1517/17460441.2012.714769
7. Gaspar do Amaral F, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018. 62 (4): 472–479. doi: 10.20945/2359-3997000000066
8. Fernández A, Ordóñez R, Reiter RJ, González-Gallego J, Mauriz JL. Melatonin and endoplasmic reticulum stress: relation to autophagy and apoptosis. *J Pineal Res.* 2015; 59 (3): 292–307. doi: 10.1111/jpi. 12264
9. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74 (21): 3863–3881. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7
10. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic

- Potential. *Curr Pharm Des.* 2018; 24 (14): 1563–1588. doi: 10.2174/1381612824666180426112832
11. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem.* 2002;2 (2): 167–179. doi: 10.2174/1568026023394335
12. Pierpaoli W, Maestroni GJ. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunol Lett.* 1987; 16 (3-4):355–361. doi: 10.1016/0165-2478 (87) 90169-6
13. Kaur C, Sivakumar V, Robinson R, Foulds WS, Luu CD, Ling EA. Neuroprotective effect of melatonin against hypoxia-induced retinal ganglion cell death in neonatal rats. *J. Pineal Res.* 2013; 54 (2):190–206. doi: 10.1111/jpi. 12016
14. Stefanova NA, Zhbankina AA, Fursova AZH, Kolosova NG. Potential of melatonin for prevention of age-related macular degeneration: experimental study. *Adv Gerontol* 2013; 26: 122–129 (in Russ)
15. Zetner D, Andersen LP, Rosenberg J. Melatonin as protection against radiation injury: a systematic review. *Drug Res (Stuttg).* 2016; 66 (6):56–57. doi: 10.1055/s-0035–1569358
16. Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *J. Pineal Res.* 2013; 55 (4):325–356. doi: 10.1111/jpi. 12090
17. Lv XD, Liu S, Cao Z, Gong LL, Feng XP, Gao QF, et. al. Correlation between serum melatonin and aMT6S level for age-related macular degeneration patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20 (20): 4196–4201
18. Rosen R, Hu DN, Perez V, Tai K, Yu GP, Chen M, et. al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in age-related macular degeneration patients. *Mol Vis.* 2009; 21 (15): 1673–1679
19. Changxian Yi, Pan X, Yan H, Guo M, Pierpaoli W. Effects of Melatonin in Age-Related Macular Degeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1057: 384–392. doi: 10.1196/annals. 1356.029.
20. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 2020; 39 (3): 386–393. doi: 10.1097/ICO. 0000000000002170
21. Carracedo G, Carpena C, Concepción P, Díaz V, García-García M, Jemni N, et. al. Presence of melatonin in human tears. *Journal of Optometry.* 2017;10 (1):3–4. doi.org/10.1016/j. optom. 2016.03.002
22. Stepicheva NA, Weiss J, Shang P, Yazdankhah M, Ghosh S, Bhutto IA, et. al. Melatonin as the Possible Link Between Age-Related Retinal Regeneration and the Disrupted Circadian Rhythm in Elderly. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1185:45–49. doi: 10.1007/978-3-030-27378-1_8
23. Crooke A, Huete-Toral F, Colligris B, Pintor J. The role and therapeutic potential of melatonin in age-related ocular diseases. *J. Pineal Res.* 2017; 63 (2). doi: 10.1111/jpi. 12430
24. Mehta S. Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care.* 2015;42 (3):377–391. doi: 10.1016/j. pop. 2015.05.009
25. Momeni-Moghaddam H, Kundart J, Ehsani M, Abdeh-Kykha A. Body mass index and binocular vision skills. *Saudi J Ophthalmol.* 2012;26 (3):331–334. doi:10.1016/j.sjopt. 2012.01.002
26. Haas P, Kubista KE, Krugluger W, Huber J, Binder S. Impact of visceral fat and pro-inflammatory factors on the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): 533–538. doi: 10.1111/aos. 12670
27. Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology.* 2013; 14 (5): 461–482. doi: 10.1007/s10522-013-9463-2
28. Bovier ER, Lewis RD, Hammond BR Jr. The relationship between lutein and zeaxanthin status and body fat. *Nutrients.* 2013; 5 (3): 750–757. doi: 10.3390/nu5030750
29. Lipecz A, Miller L, Kovacs I, Czako C, Csipo T, Baffi J, et. al. Microvascular contributions to age-related macular degeneration (AMD): from mechanisms of choriocapillaris aging to novel interventions. *Geroscience.* 2019;41 (6):813–845. doi: 10.1007/s11357-019-00138-3
30. Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS. Effect of systemic hypertension on foveolar choroidal blood flow in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 342–346. doi: 10.1136/bjo. 2005.082974
31. Thomas J, Mohammad S, Charnigo R, Baffi J, Abdel-Latif A, Ziada KM. Age-Related Macular Degeneration and Coronary Artery Disease in a VA Population. *South Med J.* 2015; 108 (8): 502–506. doi: 10.14423/SMJ. 0000000000000329
32. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1998;105 (8): 1359–63. doi: 10.1016/S0161-6420 (98) 98013-7
33. Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292 (6): 2352–2356. doi.org/10.1152/ajpregu. 00355.2006
34. Tsai DC, Chen HC, Leu HB, Chen SJ, Hsu NW, Huang CC, et. al. The association between clinically diagnosed insomnia and age-related macular degeneration: a population-based cohort study. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (2). e238-e244. doi: 10.1111/aos. 14238

Сведения об авторах

Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич – д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59А, Россия; e-mail: filialcentr@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7614-628X>

Чупров Александр Дмитриевич – д. м. н., профессор, директор Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия; e-mail: office@mail.ofmntk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Ким Светлана Михайловна – заведующая офтальмологическим отделением Оренбургского филиала ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17, Россия; e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2010-546X>

Маршинская Ольга Владимировна – младший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук»; Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29; младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии. Адрес: 460018, г. Оренбург, проспект Победы, 13, Россия; e-mail: m.olja2013@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>.

Казакова Татьяна Витальевна – младший научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук». Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29; младший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии. Адрес: 460018, г. Оренбург, проспект Победы, 13, Россия; e-mail: vaisvais13@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

Information about the authors

Nazrulla S. Khodzhaev – Doct. Sc. (Med), Professor, Deputy General Director for Organizational Work and Innovative Development of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Address: 127486, Beskudnikovskiy b-r 59A, Moscow, Russia; e-mail: filialcentr@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7614-628X>

Aleksandr D. Chuprov – Doct. Sc. (Med), Professor, Director of Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Address: 460047, Salmyshskaya str. 17, Orenburg, Russia; e-mail: office@mail.ofmntk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

Svetlana M. Kim – head of ophthalmology department of Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Address: 460047, Salmyshskaya str. 17, Orenburg, Russia; e-mail: nauka@mail.ofmntk.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2010-546X>

Olga V. Marshinskaya – Research Assistant of Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences. Address: 460000, 9 Yanvarya str. 29, Orenburg, Russia; e-mail: m.olja2013@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

Tatiana V. Kazakova – Research Assistant of Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences. Address: 460000, 9 Yanvarya str. 29, Orenburg, Russia; e-mail: vaisvais13@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>